República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112021005086-8 A2

(22) Data do Depósito: 18/09/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 08/06/2021

(54) Título: TRATAMENTO PARA DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA

(51) Int. Cl.: A61K 31/437; A61K 31/438; A61K 31/501.

(30) Prioridade Unionista: 18/09/2018 US 62/732,644.

(71) Depositante(es): 1GLOBE BIOMEDICAL CO., LTD.; 1GLOBE HEALTH INSTITUTE LLC.

(72) Inventor(es): CHIANG J. LI; ZOLTAN DERDAK; JIFENG LIU.

(86) Pedido PCT: PCT US2019051790 de 18/09/2019

(87) Publicação PCT: WO 2020/061232 de 26/03/2020

(85) Data da Fase Nacional: 17/03/2021

(57) Resumo: TRATAMENTO PARA DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA. A presente invenção refere-se a novos métodos de tratamento ou prevenção de doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD), incluindo esteato-hepatite não alcoólica (NASH) em um mamífero, incluindo um ser humano.

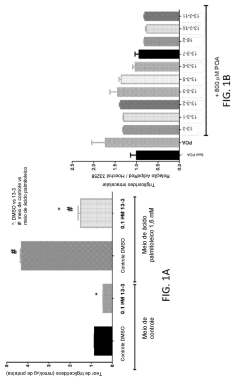


FIG. 1B

FIG. 1A

“TRATAMENTO PARA DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA”

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

[001] Este pedido reivindica a prioridade e o benefício do pedido de patente provisória U.S. copendente No. 62/732.644, depositado em 18 de setembro de 2018, pedido que é incorporado neste documento por referência em sua totalidade.

CAMPO DA INVENÇÃO

[002] A invenção geralmente se refere a métodos para tratar doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD), especialmente esteato-hepatite não alcoólica (NASH) em um sujeito e suas composições relacionadas.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[003] A doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD), a manifestação hepática da síndrome metabólica, é a doença hepática crônica mais comum nos EUA, afetando 75 a 100 milhões de americanos (Rinella ME. JAMA 2015; 313 (22): 2263 a 2273). Com o aumento da ingestão calórica por meio de dietas mais ricas e estilos de vida mais sedentários, mais pessoas em partes do mundo em crescimento estão enfrentando a NAFLD como uma séria ameaça à saúde. Embora esteja intimamente ligada à obesidade, diabetes mellitus tipo II e síndrome metabólica, o impacto da NAFLD na saúde pública é significativo devido à morbidade e mortalidade associadas.

[004] A NAFLD como uma epidemia global emergente tornou-se a causa mais comum de testes de função hepática anormais na prática clínica. A NAFLD está presente quando > 5% das células do fígado abrigam uma quantidade excessiva de gordura no fígado de pessoas que bebem pouco ou nenhum álcool (< 20g / dia para mulheres e < 30g / dia para homens). A NAFLD tem sido tradicionalmente vista como um espectro de doenças que começa com esteatose clinicamente benigna (fígado gorduroso não alcoólico ou NAFL) que pode progredir para condições mais graves, tal como esteato-hepatite não alcoólica (NASH). Os pacientes com NASH estão em

grande risco de desenvolver fibrose, cirrose e outras complicações, incluindo carcinoma hepatocelular (HCC) (Sanyal AJ. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2005; 2 (1): 46 a 53). Acredita-se que a cirrose se desenvolve em 15 a 25% dos pacientes com NASH (Matteoni CA e outros. Gastroenterology 1999; 116 (6): 1413 a 1419. Bacon BR e outros. Gastroenterology 1994; 107 (4): 1103 a 1109. Powell EE e outros. Hepatology 1990; 11 (1): 74 a 80. Lee RG. Hum Pathol 1989; 20 (6): 594 a 598) e 30 a 40% dos pacientes com cirrose sucumbem à morte relacionada ao fígado. (Rinella ME. JAMA 2015; 313 (22): 2263 a 2273). A NASH é, portanto, agora considerada o subtipo progressivo de NAFLD, uma vez que a esteatose hepática com inflamação e lesão hepatocelular associadas tem uma história natural mais progressiva do que a esteatose isolada.

[005] Atualmente, não existem medicamentos aprovados pela Federal Drug Administration (FDA) ou European Medicines Agency (EMA) para o tratamento de NAFLD ou NASH, embora existam muitos agentes farmacológicos (por exemplo, ácido obeticólico, elafibranor, cenicriviroc, selonsertib) envolvidos em ensaios clínicos em curso. A pedra fundamental de todos os esforços terapêuticos continua a ser a intervenção no estilo de vida com perda de peso. Existem vários estudos que demonstram que o grau de melhora histológica do fígado é diretamente proporcional à quantidade de perda de peso (Harrison SA e outros. Hepatology 2009; 49 (1): 80 a 86. Wong VW e outros. J Hepatol 2013; 59 (3): 536 a 542). Os agentes farmacológicos atuais que demonstraram eficácia em ensaios clínicos randomizados incluem vitamina E, pioglitazona e pentoxifilina. A vitamina E é o medicamento mais comumente usado na prática clínica; as diretrizes atuais da AASLD e EASL recomendam seu uso em pacientes não diabéticos e não cirróticos com NASH, com base nos dados gerados no estudo PIVENS (Chalasani N e outros. Hepatology 2017; 67 (1): 328 a 357. European Association for the Study of the L e outros. J Hepatol 2016; 64 (6): 1388 a 1402. Sanyal AJ e outros. N Engl J Med 2010; 362 (18): 1675 a 1685). No entanto,

foram levantadas questões de segurança relacionadas ao uso de vitamina E, uma vez que tem sido associada ao aumento do risco de mortalidade, câncer de próstata e acidente vascular cerebral hemorrágico (Bjelakovic G e outros. JAMA 2007; 297 (8): 842 a 857. Klein EA e outros. JAMA 2011; 306 (14): 1549 a 1556. Miller ER e outros. Ann Intern Med 2005; 142 (1): 37 a 46). O sensibilizador de insulina pioglitazona também foi prescrito em pacientes com NASH com ou sem diabetes, com melhoras bastante consistentes em vários recursos de NASH. No entanto, uma grande desvantagem do uso deste agente é o ganho de peso de 3 a 5 kg que ocorre em 60 a 70% dos pacientes (Sanyal AJ e outros. N Engl J Med 2010; 362 (18): 1675 a 1685. Musso G e outros. Hepatology 2010; 52 (1): 79 a 104). A pioglitazona também não deve ser usada em pacientes com insuficiência cardíaca clinicamente evidente (Nesto RW e outros. Diabetes Care 2004; 27 (1): 256 a 263). Além disso, este agente foi associado à perda óssea pós-menopausa (Lecka-Czernik B. Curr Osteoporos Rep 2010; 8 (4): 178 a 184). A pentoxifilina foi estudada em dois ensaios clínicos randomizados (Van Wagner LB e outros. Ann Hepatol 2011; 10 (3): 277 a 286. Zein CO e outros. Hepatology 2011; 54 (5): 1610 a 1619) que sugerem benefício histológico em NASH (incluindo a diminuição da fibrose hepática); no entanto, esses estudos foram pequenos e sua conclusão requer confirmação adicional em estudos maiores. Embora haja uma falta de compreensão completa das causas de NASH, acredita-se que a resistência à insulina e o acúmulo de metabólitos lipídicos tóxicos desempenham um papel fundamental no seu desenvolvimento (Filozof e outros. Drugs 2015; 75: 1373 a 1392).

[006] Claramente, existem necessidades não atendidas contínuas para tratamento e / ou profilaxia eficaz para NASH e outras condições associadas à NAFLD.

SUMARIO DA INVENÇÃO

[007] A presente invenção aborda essas necessidades. A invenção fornece um novo método de uso de um composto da invenção (modalidades descritas em

detalhes abaixo). Em um aspecto, a invenção fornece métodos para tratar ou prevenir doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD) em um mamífero, incluindo um ser humano, compreendendo administrar a um sujeito mamífero em necessidade de tratamento: uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo o composto da invenção, ou um enantiômero, diastereômero, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável, solvato, éster ou pró-fármaco do mesmo que é eficaz no tratamento ou prevenção de NAFLD em um mamífero, incluindo um ser humano, e um excipiente farmaceuticamente aceitável, carreador ou diluente.

[008] Em um aspecto, a NAFLD é esteato-hepatite não alcoólica (NASH). Em outro aspecto, a NAFLD é esteatose simples ou fígado gorduroso.

[009] Em um aspecto, a invenção fornece um método para reduzir, melhorar ou eliminar a mortalidade ou morbidade, incluindo pelo menos um sintoma ou indicação, que é conhecido por estar associado com NAFLD (por exemplo, NASH) em um mamífero, incluindo um ser humano, compreendendo administrar a um sujeito mamífero em necessidade de tratamento: uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo o composto da invenção, ou um enantiômero, diastereômero, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável, solvato, éster ou pró-fármaco do mesmo que é eficaz na redução, melhora ou eliminação de pelo menos um sintoma ou indicação de NAFLD em um mamífero, incluindo um ser humano, e um excipiente farmaceuticamente aceitável, carreador ou diluente.

[010] Em várias modalidades, o sintoma ou indicação conhecida por estar associada à NAFLD ou NASH que está sendo reduzido, melhorado ou eliminado é selecionado a partir do grupo que consiste de: acúmulo de gordura hepática, nível elevado de triglicerídeo hepático, fibrose hepática, inflamação lobular, balonismo de hepatócitos, níveis elevados de enzimas hepáticas aspartato aminotransferase (AST) e / ou alanina aminotransferase (ALT), e um escore de atividade de NAFLD (NAS)

maior do que 3.

[011] Em um aspecto, os métodos da invenção incluem ainda uma etapa adicional de administrar um agente adicional selecionado a partir do grupo que consiste de: uma vitamina, um medicamento para redução de lipídios, um medicamento de sensibilização à insulina, um medicamento anti-inflamatório, um medicamento para redução de colesterol, um medicamento para diabetes, um agente anti-NASH experimental, e um medicamento para perda de peso. O medicamento anti-inflamatório pode ser um medicamento antioxidante, um medicamento anti-apoptótico ou um medicamento anti-citocina. A vitamina pode ser, por exemplo, vitamina D ou E. O agente anti-NASH experimental pode ser, por exemplo: agonistas do receptor de farnesoides x, agonistas de PPAR, acetil-CoA carboxilase (ACC), antagonistas de ligandos de quimiocina CC tipo 2 e tipo 5, inibidores de quinase reguladora de sinal de apoptose (ASK1), anticorpo semelhante à lisil oxidase 2, um agente anti-hepatofibrótico, e inibidores da galectina-3.

[012] Em várias modalidades, o composto da invenção é uma das Fórmulas I-X, conforme descrito abaixo na descrição detalhada da invenção.

[013] Em várias modalidades, o composto da invenção é um dos seguintes oito compostos, conforme descrito em mais detalhes a seguir: composto 5, composto 7-1, composto 18-5, composto 18-2, composto 13-3, composto 9, composto 12 e composto 10-1.

[014] Em outras modalidades, o composto da invenção é um dos seguintes quinze compostos, conforme descrito em mais detalhes a seguir: composto 13-3-1, composto 13-3-2, composto 13-3-3, composto 13- 3-5, composto 13-3-6, composto 13-3-7, composto 13-3-10, composto 13-3-11, composto 001, composto 004, composto 006, composto 013, composto 132, composto 133, e composto 134.

[015] Em ainda outro aspecto, a invenção geralmente se refere a uma composição farmacêutica compreendendo um composto aqui descrito, ou um sal

farmaceuticamente aceitável, solvato, éster ou pró-fármaco do mesmo, e um excipiente farmaceuticamente aceitável, carreador ou diluente, bem como seus usos.

[016] Em um aspecto, a invenção geralmente se refere a um método para tratar um paciente com NASH usando uma ou mais composições aqui descritas de modo que pelo menos um dos sintomas associados à NASH seja melhorado. O tratamento pode compreender ainda a etapa adicional de avaliar o sucesso do tratamento avaliando o sujeito / paciente antes e durante o tratamento.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[017] As Figuras 1A-1C apresentam dados em testes concebidos para verificar se os compostos da invenção tiveram qualquer efeito no acúmulo de triglicerídeos em cultura de células de fígado humano. As Figuras 1A-1C mostram dados de quantificação no acúmulo de triglicerídeos intracelulares quando cada uma das várias modalidades do composto da invenção é usada em uma determinada amostra: Composto 13-3 (*: DMSO vs Composto 13-3 em meios de cultura correspondentes; #: meio de controle (duas colunas da esquerda) vs meio de ácido palmitoleico (POA) (duas colunas da direita); $p < 0,05$) (Figura 1A); efeitos de nove outras modalidades em meio POA em comparação com aquele do Composto 13-3 (Figura 1B); efeitos de sete modalidades diferentes no meio POA em comparação com aquele do Composto 13-3 (Figura 1C).

[018] As Figuras 2A-2E apresentam dados de animais in vivo sobre: (2A) alteração no peso corporal durante o tratamento com o Composto 13-3; (2B) peso corporal no momento da eutanásia; e que a perda de peso induzida pelo Composto 13-3 em camundongos alimentados com HFD (alimentados com dieta rica em gorduras) não foi associada à diminuição da ingestão de alimentos (2C) ou ingestão de água (2D); e (2E) visão geral macroscópica do fígado no momento da eutanásia com ou sem tratamento com o Composto 13-3.

[019] As Figuras 3A-3C apresentam dados de animais in vivo sobre: (3A) visão geral

macroscópica do fígado, (3B) diminuição do peso do fígado, e (3C) comparação da relação peso corporal / fígado no momento da eutanásia mostrando melhora acentuada na patologia de NAFLD / NASH através do tratamento com o Composto 13-3.

[020] A Figura 4 apresenta vistas microscópicas de amostras de fígado de camundongos colhidas com: (linha superior) coloração com hematoxilina-eosina; (linha do meio) coloração com tricromo de Masson; (linha inferior) Coloração de com ácido periódico de Schiff. A coluna da esquerda mostra as amostras de controle negativo; a coluna do meio mostra camundongos alimentados com HFD e tratados com veículo; e a coluna da direita mostra camundongos alimentados com HFD tratados com o Composto 13-3.

[021] As Figuras 5A-5D apresentam dados de animais in vivo sobre: (5A) esteatose induzida por HFD e inflamação lobular sendo suprimidas por um composto da invenção, Composto 13-3; (5B) Balonismo hepatocelular induzido por HFD sendo eliminado pelo Composto 13-3; (5C) escore NAS sendo diminuído pelo Composto 13-3; e (5D) colagem tipo I, a expressão do gene alfa 1 sendo inibida no fígado pelo Composto 13-3.

[022] As Figuras 6A-6D apresentam dados de animais in vivo sobre: (6A) O composto 13-3 diminui o teor de triglicerídeos hepáticos; (6B) O composto 13-3 suprime a elevação de ALT como uma medida de lesão hepática; (6C) AST não é afetada pelo tratamento com HFD ou Composto 13-3; e (6D) a diminuição na razão AST:ALT é evitada pelo tratamento com o Composto 13-3.

[023] As Figuras 7A-7E apresentam dados de animais in vivo sobre: níveis de expressão gênica de CPT1a (7A), ACOX1 (7B) e FGF21 (7C); nível sérico de FGF21 (7D) e nível sérico de leptina (7E).

[024] As Figuras 8A-8D apresentam dados de animais in vivo sobre o nível de expressão gênica de PPAR-γ (8A), expressão proteica de PPAR-γ no fígado (8B),

níveis de expressão gênica de FABP4 (8C) e CD36 (8D).

[025] Definições

[026] Conforme usado na especificação e nas reivindicações, a forma singular “um”, “uma” ou “o”, “a” inclui referências no plural, a menos que o contexto indique claramente o contrário. Por exemplo, o termo “uma célula” inclui uma pluralidade de células, incluindo misturas das mesmas.

[027] Conforme usado neste documento, o termo “cerca de” ou “aproximadamente”, quando usado em conjunto com um número, refere-se a qualquer número dentro de 5, 10 ou 15% do número citado.

[028] Conforme usado neste documento, o termo “sujeito” se refere a qualquer animal (por exemplo, um mamífero), incluindo, mas não limitado a humanos, primatas não humanos, roedores, caninos e similares, que deve ser o receptor de um determinado tratamento. Tipicamente, os termos “sujeito” e “paciente” são usados de forma intercambiável neste documento em referência a um sujeito humano.

[029] Conforme usado neste documento, “fígado gorduroso não alcoólico”, “fígado gorduroso”, “esteatose” ou “NAFL”, refere-se à presença de esteatose hepática sem evidência de lesão hepatocelular na forma de balonismo dos hepatócitos.

[030] Tal como aqui utilizado, “esteato-hepatite não alcoólica” ou “NASH” é definida como a presença de esteatose hepática e inflamação (esteato-hepatite) com lesão de hepatócitos (balonismo) com ou sem fibrose. A esteato-hepatite não alcoólica pode progredir para cirrose, insuficiência hepática e até câncer de fígado. Atualmente, a NASH é diagnosticada após exames de imagem (tal como ultrassom, tomografia computadorizada ou ressonância magnética [MRI]) que revelam acúmulo de gordura no fígado, e exames de sangue ou função hepática que mostram níveis elevados de duas enzimas hepáticas (aspartato aminotransferase [AST] e alanina aminotransferase [ALT]). Vários biomarcadores foram avaliados para o diagnóstico não invasivo de NASH. No entanto, uma biópsia hepática percutânea ainda é o padrão

ouro para confirmar o diagnóstico; os critérios de diagnóstico mínimos incluem: a presença de > 5% de esteatose macrovesicular, inflamação e balonismo das células hepáticas. Em alguns casos, o fibroscan é usado como uma alternativa não invasiva à biópsia do fígado para o diagnóstico de NASH. O Fibroscan usa ultrassom para determinar o quão “rígido” está o fígado e, portanto, quanta cicatriz existe no fígado e se a cirrose se desenvolveu.

[031] O escore NAS composto é frequentemente usado para descrever a gravidade ou para caracterizar as alterações patológicas vistas na NAFLD (Kleiner DE e outros. Hepatology. 2005 41 (6): 1313-21). O escore NAS inclui escore em esteatose, inflamação lobular e balonismo / dano hepatocelular. Um escore NAS de 5 a 8 é amplamente considerado diagnóstica para NASH, enquanto um escore de 3 a 4 é frequentemente considerado limítrofe e um escore de 0 a 2 é considerado negativo para NASH.

[032] Conforme usado neste documento, os termos “tratar”, “tratando” e “tratamento” têm seus significados comuns e habituais e incluem um ou mais dos seguintes: bloquear, melhorar ou diminuir a gravidade, frequência e / ou progressão de um sintoma de uma doença ou condição (por exemplo, NAFLD) ou indução de regressão ou estase do distúrbio ou doença em um sujeito. Tratamento significa bloquear, melhorar, diminuir ou inibir em cerca de 1% a cerca de 100% versus um sujeito no qual os métodos da presente invenção não foram praticados. De preferência, o bloqueio, melhora, diminuição ou inibição é de cerca de 100%, 95%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10% ou 5% versus um sujeito no qual os métodos da presente invenção não foram praticados. O tratamento pode ser para uma condição existente ou profilaticamente para condições futuras.

[033] Conforme usado neste documento, os termos “inibindo”, “inibir” e seus equivalentes gramaticais, quando usados no contexto de uma bioatividade, referem-se a uma regulação negativa da bioatividade, que pode reduzir ou eliminar a função

alvo, tal como a produção de uma proteína ou a fosforilação de uma molécula. Em modalidades particulares, a inibição pode se referir a uma redução de cerca de 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% ou 95% da atividade direcionada. Quando usados no contexto de um distúrbio ou doença, os termos referem-se ao sucesso na prevenção ou retardo significativo do início dos sintomas, alívio dos sintomas ou eliminação da doença, condição ou distúrbio.

[034] Conforme usado neste documento, os termos “administração”, “administrar” ou similares, quando usados no contexto de fornecer uma composição farmacêutica a um sujeito geralmente se referem a fornecer ao sujeito uma ou mais composições farmacêuticas compreendendo o composto da invenção em combinação com um veículo de entrega apropriado por qualquer meio tal que o composto administrado atinja um ou mais dos efeitos biológicos pretendidos para os quais o composto foi administrado. A título de exemplo não limitante, uma composição pode ser administrada pelas vias de entrega parenteral, subcutânea, intravenosa, intracoronariana, retal, intramuscular, intra-peritoneal, transdérmica ou bucal.

[035] As definições de grupos funcionais específicos e termos químicos são descritos em mais detalhes abaixo. Os princípios gerais da química orgânica, bem como porções funcionais específicas e reatividade, são descritos em “Organic Chemistry”, por Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 2006.

[036] Certos compostos da presente invenção podem existir em formas geométricas ou estereoisoméricas particulares. A presente invenção considera todos esses compostos, incluindo isômeros cis- e trans-, enantiômeros R- e S-, diastereômeros, isômeros (D)-, isômeros (L)-, as misturas racêmicas dos mesmos, e outras misturas dos mesmos, como estando dentro do escopo da invenção. Átomos de carbono assimétricos adicionais podem estar presentes em um substituinte, tal como um grupo alquila. Pretende-se que todos esses isômeros, bem como as misturas dos mesmos, sejam incluídos nesta invenção.

[037] As misturas isoméricas contendo qualquer uma de uma variedade de relações de isômeros podem ser utilizadas de acordo com a presente invenção. Por exemplo, quando apenas dois isômeros são combinados, misturas contendo relações de isômero 50:50, 60:40, 70:30, 80:20, 90:10, 95: 5, 96: 4, 97:3, 98:2, 99:1, ou 100: 0 são consideradas pela presente invenção. Os versados na técnica apreciarão prontamente que relações análogas são consideradas para misturas de isômeros mais complexas.

[038] Se, por exemplo, um enantiômero particular de um composto da presente invenção for desejado, ele pode ser preparado por síntese assimétrica, ou por derivação com um auxiliar quiral, onde a mistura diastereomérica resultante é separada e o grupo auxiliar clivado para fornecer os enantiômeros puros desejados. Alternativamente, quando a molécula contém um grupo funcional básico, tal como amino, ou um grupo funcional ácido, tal como carboxil, os sais diastereoméricos são formados com um ácido ou base opticamente ativo apropriado, seguido pela resolução dos diastereômeros assim formados por cristalização fracionada ou métodos cromatográficos bem conhecidos na técnica e subsequente recuperação dos enantiômeros puros.

[039] Dado o benefício desta descrição, um versado na técnica apreciará que os métodos sintéticos, conforme descritos neste documento, podem utilizar uma variedade de grupos de proteção. Pelo termo “grupo de proteção”, tal como aqui utilizado, entende-se que uma fração funcional particular, por exemplo, O, S ou N, é temporariamente bloqueada de modo que uma reação possa ser realizada seletivamente em outro sítio reativo em um composto multifuncional. Em modalidades preferenciais, um grupo de proteção reage seletivamente com bom rendimento para fornecer um substrato protegido que é estável às reações projetadas; o grupo de proteção deve ser removível seletivamente com bom rendimento por reagentes não tóxicos, de preferência prontamente disponíveis, que não ataquem os outros grupos

funcionais; o grupo de proteção forma um derivado facilmente separável (mais preferencialmente sem a geração de novos centros estereogênicos); e o grupo de proteção tem um mínimo de funcionalidade adicional para evitar outros sítios de reação. Grupos de proteção oxigênio, enxofre, nitrogênio e carbono podem ser utilizados. Exemplos de uma variedade de grupos de proteção podem ser encontrados em “Protective Groups in Organic Synthesis”, Terceira Ed. Greene, T.W. e Wuts, P.G., Eds., John Wiley & Sons, Nova Iorque: 1999.

[040] Será apreciado que os compostos, como aqui descritos, podem ser substituídos por qualquer número de substituintes ou porções funcionais. Ao longo das especificações, grupos e substituintes dos mesmos podem ser escolhidos para fornecer porções e compostos estáveis.

[041] Conforme usado neste documento, o termo “quantidade eficaz” de um agente ativo refere-se a uma quantidade suficiente para produzir a resposta biológica desejada. Como será apreciado por aqueles versados na técnica, a quantidade eficaz de um composto da invenção pode variar dependendo de fatores tal como o desfecho biológico desejado, a farmacocinética do composto, a doença sendo tratada, o modo de administração, e o paciente.

[042] Tal como aqui utilizado, o termo “sal farmaceuticamente aceitável” refere-se a um sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável ou um sal de adição de base farmaceuticamente aceitável de um composto atualmente descrito que pode ser administrado sem qualquer efeito biológico indesejável substancial resultante ou qualquer interação deletéria resultante com qualquer outro componente de uma composição farmacêutica em que possa estar contido.

[043] Os compostos da presente invenção podem formar sais que também estão dentro do escopo desta invenção. A referência a um composto da presente invenção aqui é entendida como incluindo a referência aos seus sais, a menos que indicado de outra forma. O termo “sal(ais)”, conforme empregue neste documento, denota sais

ácidos e / ou básicos formados com ácidos e bases inorgânicas e / ou orgânicas. Além disso, quando um composto da presente invenção contém tanto uma porção básica, como, mas não limitada a uma piridina ou imidazol, quanto uma porção ácida, tal como, mas não limitada a um ácido carboxílico, zwitterions (“sais internos”) podem ser formados e estão incluídos no termo “sal(ais)”, tal como aqui utilizado. Os sais farmaceuticamente aceitáveis (isto é, não tóxicos, fisiologicamente aceitáveis) são preferenciais, embora outros sais também sejam úteis, por exemplo, em etapas de isolamento ou purificação que podem ser empregues durante a preparação. Os sais dos compostos da presente invenção podem ser formados, por exemplo, pela reação de um composto I, II ou III com uma quantidade de ácido ou base, tal como uma quantidade equivalente, em um meio tal como aquele em que o sal precipita ou em meio aquoso seguido de liofilização.

[044] Os compostos da presente invenção que contêm uma porção básica, tal como, mas não limitada a uma amina ou um anel de piridina ou imidazol, podem formar sais com uma variedade de ácidos orgânicos e inorgânicos. Os sais de adição de ácido exemplificativos incluem acetatos (tais como aqueles formados com ácido acético ou ácido trihaloacético, por exemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, benzenossulfonatos, bissulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforssulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecildulfatos, etanossulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemissulfatos, heptanoatos, hexanoatos, cloridratos, bromidratos, iodratos, hidroxietanossulfonatos (por exemplo, 2-hidroxietanossulfonatos), lactatos, maleatos, metanossulfonatos, naftalenossulfonatos, (por exemplo, 2-naftalenossulfonatos), nicotinatos, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, fenilpropionatos (por exemplo, 3-fenilpropionatos), fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tal como aqueles formados com ácido sulfúrico), sulfonatos, tartaratos, tiocianatos, toluenossulfonatos tal como tosilatos,

undecanoatos, e similares.

[045] Os compostos da presente invenção que contêm uma porção ácida, tal como, mas não limitada a um ácido carboxílico, podem formar sais com uma variedade de bases orgânicas e inorgânicas. Os sais básicos exemplificativos incluem sais de amônio, sais de metais alcalinos tal como sais de sódio, lítio e potássio, sais de metais alcalino-terrosos tal como sais de cálcio e magnésio, sais com bases orgânicas (por exemplo, aminas orgânicas) tal como benzatinas, diciclohexilaminas, hidrabaminas (formados com N, N-bis(desidroabietil) etilenodiamina), N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glicamidas, t-butil aminas e sais com aminoácidos, tais como arginina, lisina e similares. Os grupos básicos contendo nitrogênio podem ser quaternizados com agentes tais como haletos de alquila inferior (por exemplo, metil, etil, propil e butil cloretos, brometos e iodetos), dialquil sulfatos (por exemplo, dimetil, dietil, dibutil e diamil sulfatos), haletos de cadeia longa (por exemplo, decil, lauril, miristil e estearil cloretos, brometos e iodetos), aralquil haletos (por exemplo, benzil e fenetil brometos) e outros.

[046] Tal como aqui utilizado, o termo “éster farmaceuticamente aceitável” refere-se a ésteres que hidrolisam in vivo e incluem aqueles que se decompõem prontamente no corpo humano para deixar o composto de origem ou um sal do mesmo. Grupos éster adequados incluem, por exemplo, aqueles derivados de ácidos carboxílicos alifáticos farmaceuticamente aceitáveis, particularmente ácidos alcanoico, alquenoico, cicloalcanoico e alcanodioico, em que cada porção alquila ou alquenila vantajosamente não tem mais do que 6 átomos de carbono. Exemplos de ésteres particulares incluem formatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos e etilsuccinatos.

[047] Conforme usado neste documento, o termo “pró-fármaco” refere-se a um derivado farmacológico de uma molécula de fármaco de origem que requer biotransformação, seja espontânea ou enzimática, dentro do organismo para liberar o

fármaco ativo. Por exemplo, os pró-fármacos são variações ou derivados dos compostos de Fórmula I que têm grupos cliváveis sob certas condições metabólicas, que quando clivados, tornam-se os compostos de Fórmula I. Tais pró-fármacos são então farmaceuticamente ativos in vivo, quando sofrem solvólise em condições fisiológicas ou sofrem degradação enzimática. Os compostos pró-fármacos aqui descritos podem ser chamados de simples, duplos, triplos, etc., dependendo do número de etapas de biotransformação necessárias para liberar o fármaco ativo dentro do organismo, e do número de funcionalidades presentes em uma forma do tipo precursor.

[048] As formas de pró-fármaco frequentemente oferecem vantagens de solubilidade, compatibilidade de tecido, ou liberação retardada no organismo mamífero (Ver, Bundgard, Design of Prodrugs, pág. 7 a 9, 21 a 24, Elsevier, Amsterdam 1985 e Silverman, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, pág. 352 a 401, Academic Press, San Diego, Calif., 1992). Os pró-fármacos comumente conhecidos na técnica incluem derivados de ácido bem conhecidos, tais como, por exemplo, ésteres preparados pela reação dos ácidos de origem com um álcool adequado, amidas preparadas pela reação do composto ácido de origem com uma amina, grupos básicos reagidos para formar um derivado de base acilado, etc. Certamente, outros derivados de pró-fármaco podem ser combinados com outras características aqui descritas para aumentar a biodisponibilidade. Como tal, aqueles versados na técnica apreciarão que alguns dos compostos presentemente descritos tendo grupos amino, arnido, hidróxi ou ácido carboxílico livres podem ser convertidos em pró-fármacos. Os pró-fármacos incluem compostos tendo um resíduo de aminoácido ou uma cadeia polipeptídica de dois ou mais (por exemplo, dois, três ou quatro) resíduos de aminoácidos que são covalentemente unidos através de ligações peptídicas a grupos amino, hidróxi ou ácido carboxílico livres dos compostos presentemente descritos. Os resíduos de aminoácidos incluem os 20 aminoácidos de

ocorrência natural comumente designados por símbolos de três letras e também incluem 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gama-aminobutírico, citrulina homocisteína, homoserina, ornitina e metionina sulfona. Os pró-fármacos também incluem compostos tendo uma porção carbonato, carbamato, amida ou alquil éster ligada covalentemente a qualquer um dos substituintes acima descritos aqui.

[049] O termo “excipiente farmaceuticamente aceitável, carreador ou diluente”, tal como aqui utilizado, significa um material farmaceuticamente aceitável, composição ou veículo, tal como um enchimento líquido ou sólido, diluente, excipiente, solvente ou material encapsulante, envolvido no transporte do agente farmacêutico em questão a partir de um órgão, ou porção do corpo, para outro órgão ou porção do corpo. Cada carreador deve ser “aceitável” no sentido de ser compatível com os outros ingredientes da formulação e não prejudicial ao paciente. Alguns exemplos de materiais que podem servir como carreadores farmaceuticamente aceitáveis incluem: açúcares, tais como lactose, glicose e sacarose; amidos, tais como amido de milho e amido de batata; celulose e seus derivados, tais como carboximetil celulose de sódio, etil celulose e acetato de celulose; tragacanto em pó; malte; gelatina; talco; excipientes, tais como manteiga de cacau e ceras para supositórios; óleos, tais como óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, óleo de cártamo, óleo de gergelim, óleo de oliva, óleo de milho e óleo de soja; glicóis, tais como propileno glicol; polióis, tais como glicerina, sorbitol, manitol e polietileno glicol; ésteres, tais como etil oleato e etil laurato; ágar; agentes tamponantes, tais como hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio; ácido algínico; água livre de pirogênio; solução salina isotônica; solução de Ringer; etil álcool; soluções tampão fosfato; e outras substâncias não tóxicas compatíveis empregues em formulações farmacêuticas. Agentes molhantes, emulsificantes e lubrificantes, tais como lauril sulfato de sódio, estearato de magnésio e copolímero de óxido de polietileno – óxido de polipropileno, bem como agentes

corantes, agentes de liberação, agentes de revestimento, agentes adoçantes, flavorizantes e perfumantes, conservantes e antioxidantes também podem estar presentes nas composições.

[050] [Conforme usado neste documento, “C_x-C_y” refere-se em geral a grupos que têm de x a y (inclusive) átomos de carbono. Portanto, por exemplo, “C_1-C_6” refere-se a grupos que têm 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, que abrangem C_1-C_2, C_1-C_3, C_1-C_4, C_1-C_5, C_2-C_3, C_2-C_4, C_2-C_5, C_2-C_6 e todas as combinações similares. “C_1-C_{20}” e similares abrangem similarmente as várias combinações entre 1 e 20 (inclusive) átomos de carbono, tal como C_1-C_6, C_1-C_{12} e C_3-C_{12}.

[051] Conforme usado neste documento, os termos “alquila” referem-se a um radical alcano (hidrocarboneto) de cadeia linear ou ramificada. Os grupos “alquila” exemplificativos incluem metila, etila, propila, isopropila, n-butila, t-butila, isobutila, pentila, hexila, isohexila, heptila, 4,4-dimetilpentila, octila, 2,2,4-trimetilpentila, nonila, decila, undecila, dodecila e similares. “Alquila substituída” refere-se a um grupo alquila substituído com um ou mais substituintes, de preferência 1 a 4 substituintes, em qualquer ponto de ligação disponível. Substituintes exemplificativos incluem, mas não estão limitados a, um ou mais dos seguintes grupos: hidrogênio, halogênio (por exemplo, um único substituinte halogênio ou múltiplos substituintes halo formando, no último caso, grupos tais como CF_3 ou um grupo alquila contendo Cl_3), ciano, nitro, CF_3, OCF_3, cicloalquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, heterociclo, arila, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, ou $NR_bP(=O)_2R_e$, em que R_a é hidrogênio, alquila, cicloalquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, heterociclo ou arila; R_b, R_c e R_d são independentemente hidrogênio, alquila, cicloalquila, heterociclo, arila, ou os ditos R_b e R_c juntamente com o N ao qual estão ligados formam opcionalmente um heterociclo

ou heterociclo substituído; e R_e é alquila, cicloalquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, heterociclo ou arila. Nos substituintes exemplificativos mencionados acima, grupos tais como alquila, cicloalquila, alquenila, alquinila, cicloalquenila, heterociclo e arila podem eles próprios ser opcionalmente substituídos. Tal como aqui utilizado, o termo "C_x-C_y alquila" refere-se a um radical livre linear ou ramificado saturado consistindo essencialmente de x a y átomos de carbono, em que x é um número inteiro de 1 a cerca de 10 e y é um número inteiro de cerca de 2 a cerca 20. Os grupos C_x-C_y alquila exemplificativos incluem "C_1-C_{20} alquila", que se refere a um radical livre linear ou ramificado saturado consistindo essencialmente de 1 a 20 átomos de carbono e um número correspondente de átomos de hidrogênio. Os grupos C_1-C_{20} alquila exemplificativos incluem metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, dodecanila, etc. Certamente, outros grupos C_1-C_{20} alquila serão prontamente claros para aqueles versados na técnica dado o benefício da presente descrição. O termo "alquila" é C_1-C_{20}, preferencialmente C_1-C_{10}, mais preferencialmente C_1-C_6, ainda mais preferencialmente C_1-C_6.

[052] Conforme usado neste documento, o termo "alquenila" refere-se a um radical hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada tendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. Exemplos de tais grupos incluem etenila ou alila. "Alquenila substituída" refere-se a um grupo alquenila substituída com um ou mais substituintes, de preferência 1 a 4 substituintes, em qualquer ponto de ligação disponível. Os substituintes exemplificativos incluem, mas não estão limitados a, alquila ou alquila substituída, bem como aqueles grupos citados acima como substituintes alquila exemplificativos. Os substituintes exemplificativos podem, eles próprios, ser opcionalmente substituídos. O termo "alquenila" é C_2-C_{20}, preferencialmente C_2-C_{10}, mais preferencialmente C_2-C_6.

[053] Conforme usado neste documento, o termo "alquinila" refere-se a um radical hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada tendo pelo menos uma ligação tripla

carbono-carbono. Exemplos de tais grupos incluem etinila. “Alquinila substituída” refere-se a um grupo alquinila substituída com um ou mais substituintes, de preferência 1 a 4 substituintes, em qualquer ponto de ligação disponível. Os substituintes exemplificativos incluem, mas não estão limitados a, alquila ou alquila substituída, bem como aqueles grupos citados acima como substituintes alquila exemplificativos. Os substituintes exemplificativos podem, eles próprios, ser opcionalmente substituídos. O termo “alquinila” é C_2-C_{20}, preferencialmente C_2-C_{10}, mais preferencialmente C_2-C_6.

[054] Conforme usado neste documento, o termo “arila” refere-se a grupos hidrocarbonetos cíclicos aromáticos que têm 1 a 5 anéis aromáticos, especialmente grupos monocíclicos ou bicíclicos, tais como fenila, bifenila ou naftila. Quando contendo dois ou mais anéis aromáticos (bicíclicos, etc.), os anéis aromáticos do grupo arila podem ser unidos em um único ponto (por exemplo, bifenila) ou fundidos (por exemplo, naftila, fenantrenila e similares). “Arila substituída” ou “Fenila substituída” refere-se a um grupo arila ou fenila substituída por um ou mais substituintes, de preferência 1 a 3 substituintes, em qualquer ponto de ligação. Substituintes exemplificativos incluem, mas não estão limitados a nitro, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, ciano, alquila ou alquila substituída, bem como os grupos citados acima como substituintes alquila exemplificativos. Os substituintes exemplificativos podem, eles próprios, ser opcionalmente substituídos. Substituintes exemplificativos também incluem grupos cíclicos fundidos, especialmente cicloalquila fundida, cicloalquenila fundida, heterociclo fundido ou arila fundida, onde os substituintes cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo e arila mencionados acima podem ser opcionalmente substituídos.

[055] Conforme usado neste documento, o termo “cicloalquila” refere-se a um grupo hidrocarboneto cíclico totalmente saturado tendo de 1 a 4 anéis e 3 a 10 carbonos por anel. Exemplos de tais grupos incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila,

cicloheptila, etc. “Cicloalquila substituída” refere-se a um grupo cicloalquila substituída com um ou mais substituintes, de preferência 1 a 4 substituintes, em qualquer ponto de ligação disponível. Os substituintes exemplificativos incluem, mas não estão limitados a nitro, ciano, alquila ou alquila substituída, bem como aqueles grupos citados acima como substituintes alquila exemplificativos. Os substituintes exemplificativos podem, eles próprios, ser opcionalmente substituídos. Os substituintes exemplificativos também incluem substituintes cíclicos spiro-ligados ou fundidos, especialmente cicloalquila spiro-ligada, cicloalquenila spiro-ligada, heterociclo spiro-ligada (excluindo heteroarila), cicloalquila fundida, cicloalquenila fundida, heterociclo fundido ou arila fundida, onde os substituintes cicloalquila cicloalquenila, heterociclo e arila mencionados acima, podem eles próprios ser opcionalmente substituídos. O termo “cicloalquila” é C_3-C_{10}, preferencialmente C_3-C_8, mais preferencialmente C_3-C_6.

[056] Conforme usado neste documento, o termo “cicloalquenila” refere-se a um grupo hidrocarboneto cíclico parcialmente insaturado contendo 1 a 4 anéis e 3 a 10 carbonos por anel. Exemplos de tais grupos incluem ciclobutenila, ciclopentenila, ciclohexenila, etc. “Cicloalquenila substituída” refere-se a um grupo cicloalquenila substituída com um ou mais substituintes, de preferência 1 a 4 substituintes, em qualquer ponto de ligação disponível. Os substituintes exemplificativos incluem, mas não estão limitados a nitro, ciano, alquila ou alquila substituída, bem como aqueles grupos citados acima como substituintes alquila exemplificativos. Os substituintes exemplificativos podem, eles próprios, ser opcionalmente substituídos. Os substituintes exemplificativos também incluem substituintes cíclicos spiro-ligados ou fundidos, especialmente cicloalquila spiro-ligada, cicloalquenila spiro-ligada, heterociclo spiro-ligado (excluindo heteroarila), cicloalquila fundida, cicloalquenila fundida, heterociclo fundido ou arila fundida, onde os substituintes cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo e arila mencionados acima podem eles próprios ser

opcionalmente substituídos. O termo “cicloalquenila” é C_3-C_{10}, preferencialmente C_3-C_8, mais preferencialmente C_3-C_6.

[057] Conforme usado neste documento, os termos “heterociclo” e “heterocíclico” referem-se a totalmente saturados, ou parcialmente ou totalmente insaturados, incluindo grupos cíclicos aromáticos (isto é, “heteroarila”) (por exemplo, sistemas de anéis monocíclicos de 4 a 7 membros, bicíclicos de 7 a 11 membros ou tricíclicos de 8 a 16 membros) que têm pelo menos um heteroátomo em pelo menos um anel contendo um átomo de carbono. Cada anel do grupo heterocíclico contendo um heteroátomo pode ter 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos selecionados a partir de átomos de nitrogênio, átomos de oxigênio e / ou átomos de enxofre, onde os heteroátomos de nitrogênio e enxofre podem ser opcionalmente oxidados e os heteroátomos de nitrogênio podem ser opcionalmente quaternizados. (O termo “heteroarílio” refere-se a um grupo heteroarila com um átomo de nitrogênio quaternário e, portanto, uma carga positiva.) O grupo heterocíclico pode ser ligado ao restante da molécula em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono do anel ou sistema de anel. Os grupos heterocíclicos monocíclicos exemplificativos incluem azetidinila, pirrolidinila, pirrolila, pirazolila, oxetaniloa, pirazolinila, imidazolila, imidazolinila, imidazolidinila, oxazolila, oxazolidinila, isoxazolinila, isoxazolila, tiazolila, tiadiazolila, tiazolidinila, isotiazolila, isotiazolidinila, furila, tetra-hidrofurila, tienila, oxadiazolila, piperidinila, piperazinila, 2-oxopiperazinila, 2-oxopiperidinila, 2-oxopirrolodinila, 2-oxoazepinila, azepinila, hexahidrodiazepinila, 4-piperidonila, piridila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, triazinila, triazolila, tetrazolila, tetra-hidropiranila, morfolinila, tiamorfolinila, tiamorfolinil sulfóxido, tiamorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano e tetra-hidro-1,1-dioxotienila, e similares. Grupos heterocíclicos bicíclicos exemplificativos incluem indolila, isoindolila, benzotiazolila, benzoxazolila, benzoxadiazolila, benzotienila, benzo[d][1,3]dioxolila, 2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxinila, quinuclidinila, quinolinila, tetrahidroisoquinolinila, isoquinolinila, benzimidazolila, benzopiranila, indolizinila, benzofurila, benzofurazanila,

cromonila, cumarinila, benzopiranila, cinolinila, quinoxalinila, indazolila, pirrolopiridila, furopiridinila (tal como furo[2,3-c]piridinila, furo[3,2-b]piridinila, furo[2,3-b]piridinila), dihidroisoindolila, dihidroquinazolinila (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinila), triazinilazepinila, tetrahidroquinolinila e similares. Os grupos heterocíclicos tricíclicos exemplificativos incluem carbazolila, benzidolila, fenantrolinila, acridinila, fenantridinila, xantenila e similares.

[058] Tal como aqui utilizado, “heterociclo substituído” e “heterocíclico substituído” (tal como “heteroarila substituída”) referem-se a grupos heterociclo ou heterocíclicos substituídos com um ou mais substituintes, de preferência 1 a 4 substituintes, em qualquer ponto de ligação disponível. Os substituintes exemplificativos incluem, mas não estão limitados a cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, nitro, oxo (isto é, = O), ciano, alquila ou alquila substituída, heterocíclico ou heterocíclico substituído, arila ou arila substituída, bem como aqueles grupos citados acima como substituintes alquila exemplificativos. Os substituintes exemplificativos podem, eles próprios, ser opcionalmente substituídos. Os substituintes exemplificativos também incluem substituintes cíclicos spiro-ligados ou fundidos em qualquer ponto ou pontos de ligação disponíveis, especialmente cicloalquila spiro-ligada, cicloalquenila spiro-ligada, heterociclo spiro-ligado (excluindo heteroarila), cicloalquila fundida, cicloalquenila fundida, heterociclo fundido ou arila fundida, em que os substituintes cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo e arila mencionados anteriormente podem ser opcionalmente substituídos.

[059] Conforme usado neste documento, o termo “halogênio” refere-se a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) ou iodo (I).

[060] O termo “carbocíclico” refere-se a grupos aromáticos ou não aromáticos monocíclicos de 3 a 7 membros e bicíclicos de 7 a 11 membros, em que todos os átomos do anel ou anéis são átomos de carbono. “Carbocíclico substituído” refere-se a um grupo carbocíclico substituído com um ou mais substituintes, de preferência 1 a

4 substituintes, em qualquer ponto de ligação disponível. Os substituintes exemplificativos incluem, mas não estão limitados a nitro, ciano, OR_a, em que R_a é como definido acima, bem como aqueles grupos citados acima como substituintes cicloalquila exemplificativos. Os substituintes exemplificativos podem, eles próprios, ser opcionalmente substituídos.

[061] A menos que indicado ao contrário, qualquer heteroátomo com valências não satisfeitas é assumido como tendo átomos de hidrogênio suficientes para satisfazer as valências.

[062] Os compostos marcados isotopicamente também estão dentro do escopo da presente descrição. Tal como aqui utilizado, um “composto marcado isotopicamente” refere-se a um composto presentemente descrito incluindo sais farmacêuticos e pró-fármacos dos mesmos, cada um como aqui descrito, em que um ou mais átomos são substituídos por um átomo tendo uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa normalmente encontrado na natureza. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados em compostos presentemente descritos incluem isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, fósforo, flúor e cloro, tal como ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F e ^{36}Cl, respectivamente.

[063] Marcando isotopicamente os compostos presentemente descritos, os compostos podem ser úteis em ensaios de distribuição de fármaco e / ou substrato em tecido. Compostos tritiados (^{3}H) e marcados com carbono-14 (^{14}C) são particularmente preferenciais por sua facilidade de preparação e detectabilidade. Além disso, a substituição com isótopos mais pesados, tal como deutério (^{2}H), pode fornecer certas vantagens terapêuticas resultantes de maior estabilidade metabólica, por exemplo, meia-vida in vivo aumentada ou requisitos de dosagem reduzidos e, portanto, pode ser preferencial em algumas circunstâncias. Os compostos marcados isotopicamente presentemente descritos, incluindo sais farmacêuticos, ésteres e pró-

fármacos dos mesmos, podem ser preparados por qualquer meio conhecido na técnica.

[064] Além disso, a substituição de hidrogênio normalmente abundante (^{1}H) por isótopos mais pesados, tal como o deutério, pode fornecer certas vantagens terapêuticas, por exemplo, resultantes de propriedades de absorção, distribuição, metabolismo e / ou excreção (ADME) aprimoradas, criando fármacos com eficácia, segurança e / ou tolerabilidade melhoradas. Benefícios também podem ser obtidos com a substituição de ^{12}C normalmente abundante por ^{13}C. Ver WO 2007/005643, WO 2007/005644, WO 2007/016361 e WO 2007/016431.

[065] O termo “hidrogênio” refere-se a todos os isótopos de hidrogênio, incluindo prótio e deutério. Em uma determinada composição, as moléculas de hidrogênio podem ser todas prótio, todas deutério ou uma mistura de ambos, a menos que especificado de outra forma.

[066] Os estereoisômeros (por exemplo, isômeros cis e trans) e todos os isômeros ópticos de um composto presentemente descrito (por exemplo, enantiômeros R e S), bem como racêmicos, diastereoméricos e outras misturas de tais isômeros estão dentro do escopo da presente descrição.

[067] Os compostos, sais, ésteres, pró-fármacos, hidratos e solvatos presentemente descritos podem existir em várias formas tautoméricas, incluindo a forma de enol e imina, e a forma ceto e enamina e isômeros geométricos e misturas dos mesmos. Os tautômeros existem como misturas de um conjunto tautomérico em solução. Na forma sólida, geralmente um tautômero predomina. Mesmo que um tautômero possa ser descrito, todos os tautômeros estão dentro do escopo da presente descrição.

[068] Os atropisômeros também estão dentro do escopo da presente descrição. Os atropisômeros referem-se a compostos que podem ser separados em isômeros rotacionalmente restritos.

[069] Os compostos da presente invenção são, subsequentemente à sua preparação, preferencialmente isolados e purificados para obter uma composição contendo uma quantidade em peso igual ou superior a 95% (“substancialmente puro”), que é então usada ou formulada conforme descrito aqui. Em certas modalidades, os compostos da presente invenção são mais de 99% puros.

[070] Os solvatos dos compostos da invenção também são considerados aqui. Os solvatos dos compostos da presente invenção incluem, por exemplo, hidratos.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[071] A invenção fornece compostos, bem como composições farmacêuticas contendo tais compostos e seus usos no tratamento e prevenção de doenças e distúrbios resultantes do acúmulo excessivo de gordura no fígado, por exemplo, NAFLD incluindo esteatose simples e NASH, em um mamífero.

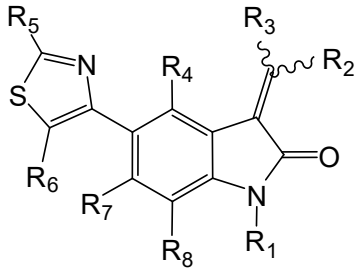
[072] Especificamente, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo qualquer composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, éster ou pró-fármaco do mesmo e um excipiente farmaceuticamente aceitável, carreador ou diluente.

[073] A invenção também fornece método para tratar ou prevenir doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD), por exemplo, NASH e esteatose, em um sujeito mamífero incluindo um ser humano, compreendendo administrar a um sujeito mamífero em necessidade de tratamento: uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composição farmacêutica compreendendo qualquer um dos compostos da invenção aqui descritos, ou um enantiômero, diastereômero, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável, solvato, éster ou pró-fármaco do mesmo que é eficaz no tratamento ou prevenção de NAFLD em um mamífero, incluindo um ser humano e um excipiente farmaceuticamente aceitável, carreador ou diluente.

[074] Em um aspecto, a invenção fornece um método que produz um ou mais dos seguintes benefícios para a saúde de tratar ou prevenir com sucesso NAFLD ou

NASH, e possivelmente suas comorbidades: uma diminuição no peso corporal e IMC; uma melhora na função hepática; e uma diminuição em pelo menos um do teor de triglicerídeos hepáticos, esteatose hepática, inflamação, fibrose e lesão hepática.

[075] Em algumas modalidades, a invenção geralmente se refere ao uso de um composto de Fórmula I,



(I)

[076] ou um enantiômero, diastereômero, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, para tratar, terapeuticamente ou profilaticamente, NAFLD incluindo NASH e esteatose simples,

[077] em que os símbolos têm os seguintes significados e são, para cada ocorrência, selecionados independentemente a partir de:

[078] R_1 é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, OR_a, SR_a, $S(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, ou $C(=O)NR_bR_c$;

[079] R_2 é heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída;

[080] R_3 é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída;

[081] R_4, R_7 e R_8 são, cada um, independentemente hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, CF_3, OCF_3, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c,

$NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_e$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, ou $NR_bP(=O)_2R_e$;

[082] R_5 é alquila ou alquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, amino ou amino substituído;

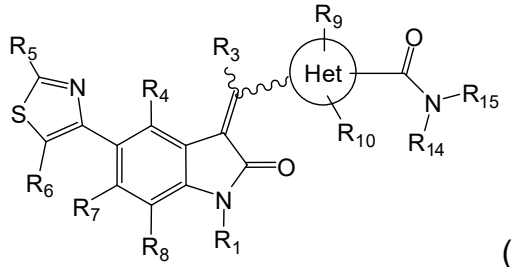
[083] R_6 é hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, CF_3, OCF_3, alquila ou alquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída ou OR_a;

[084] R_a é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída;

[085] R_b, R_c e R_d são independentemente hidrogênio, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída, ou os ditos R_b e R_c juntamente com o N ao qual estão ligados opcionalmente formam um heterociclo ou heterociclo substituído; e

[086] R_e é alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída.

[087] Em algumas modalidades, a invenção geralmente se refere ao uso de um composto de Fórmula II,



(II)

[088] ou um enantiômero, diastereômero, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, para tratar, terapeuticamente ou profilaticamente,

NAFLD incluindo NASH e esteatose simples,

[089] em que os símbolos têm os seguintes significados e são, para cada ocorrência, selecionados independentemente a partir de:

[090] Het é um anel aromático de 5 ou 6 membros contendo pelo menos um heteroátomo selecionado a partir de N, O e S;

[091] R_1 é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, OR_a, SR_a, $S(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, ou $C(=O)NR_bR_c$;

[092] R_3 e R_{10} são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída;

[093] R_4, R_7 e R_8 são, cada um, independentemente hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, CF_3, OCF_3, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_e$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, ou $NR_bP(=O)_2R_e$;

[094] R_5 é alquila ou alquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, amino ou amino substituído;

[095] R_6 e R_9 são, cada um, independentemente hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, CF_3, OCF_3, alquila ou alquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída ou OR_a;

[096] R_{14} e R_{15} são independentemente hidrogênio, alquila ou alquila substituída,

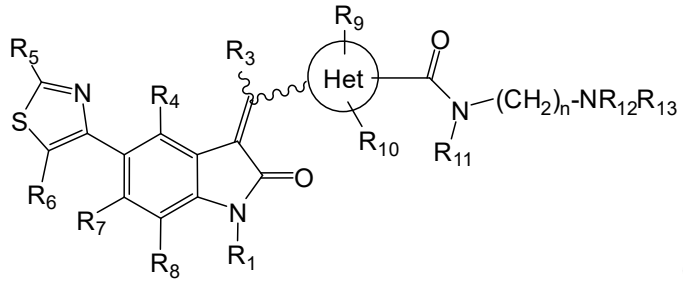
cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída, ou os ditos R_{14} e R_{15} juntamente com o N ao qual estão ligados opcionalmente formam um heterociclo ou heterociclo substituído;

[097] R_a é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída;

[098] R_b, R_c e R_d são independentemente hidrogênio, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída, ou os ditos R_b e R_c juntamente com o N ao qual estão ligados opcionalmente formam um heterociclo ou heterociclo substituído; e

[099] R_e é alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída.

[0100] Em algumas modalidades, a invenção geralmente se refere ao uso de um composto de Fórmula III,



(III)

[0101] ou um enantiômero, diastereômero, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, para tratar, terapeuticamente ou profilaticamente, NAFLD incluindo NASH e esteatose simples,

[0102] em que os símbolos têm os seguintes significados e são, para cada ocorrência, selecionados independentemente a partir de:

[0103] Het é um anel aromático de 5 ou 6 membros contendo pelo menos um

heteroátomo selecionado a partir de N, O e S;

[0104] R_1 é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, OR_a, SR_a, $S(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, ou $C(=O)NR_bR_c$;

[0105] R_3 e R_{10} são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída;

[0106] R_4, R_7 e R_8 são, cada um, independentemente hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, CF_3, OCF_3, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_e$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, ou $NR_bP(=O)_2R_e$;

[0107] R_5 é alquila ou alquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, amino ou amino substituído;

[0108] R_6 e R_9 são, cada um, independentemente hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, CF_3, OCF_3, alquila ou alquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída ou OR_a;

[0109] R_{11} é hidrogênio ou C_{1-4} alquila;

[0110] R_{12} e R_{13} são independentemente hidrogênio, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída, ou os ditos R_{12} e R_{13} juntamente com o N ao qual estão ligados formam opcionalmente um heterociclo ou heterociclo substituído;

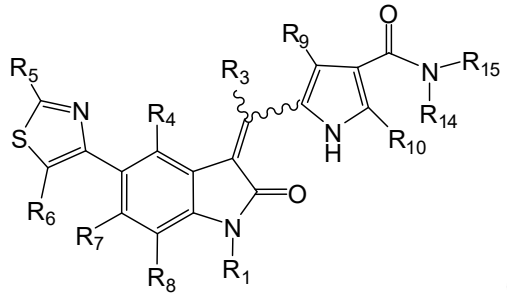
[0111] n é um número inteiro selecionado a partir de 2, 3, 4, 5 e 6;

[0112] R_a é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída;

[0113] R_b, R_c e R_d são independentemente hidrogênio, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída, ou os ditos R_b e R_c juntamente com o N ao qual estão ligados opcionalmente formam um heterociclo ou heterociclo substituído; e

[0114] R_e é alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída.

[0115] Em algumas modalidades, a invenção geralmente se refere ao uso de um composto de Fórmula IV,



(IV)

[0116] ou um enantiômero, diastereômero, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, para tratar, terapeuticamente ou profilaticamente, NAFLD incluindo NASH e esteatose simples,

[0117] em que os símbolos têm os seguintes significados e são, para cada ocorrência, selecionados independentemente a partir de:

[0118] Het é um anel aromático de 5 ou 6 membros contendo pelo menos um heteroátomo selecionado a partir de N, O e S;

[0119] R_1 é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, OR_a, SR_a, $S(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, ou $C(=O)NR_bR_c$;

[0120] R_3 e R_{10} são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída;

[0121] R_4, R_7 e R_8 são, cada um, independentemente hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, CF_3, OCF_3, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_e$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, ou $NR_bP(=O)_2R_e$;

[0122] R_5 é alquila ou alquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, amino ou amino substituído;

[0123] R_6 e R_9 são, cada um, independentemente hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, CF_3, OCF_3, alquila ou alquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída ou OR_a;

[0124] R_{14} e R_{15} são independentemente hidrogênio, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída, ou os ditos R_{14} e R_{15} juntamente com o N ao qual estão ligados opcionalmente formam um heterociclo ou heterociclo substituído;

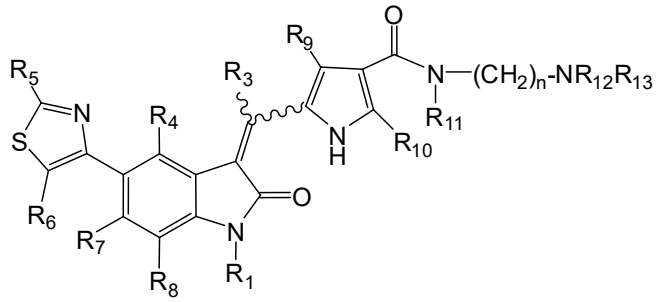
[0125] R_a é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída,

cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída;

[0126] R_b, R_c e R_d são independentemente hidrogênio, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída, ou os ditos R_b e R_c juntamente com o N ao qual estão ligados opcionalmente formam um heterociclo ou heterociclo substituído; e

[0127] R_e é alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída.

[0128] Em algumas modalidades, a invenção geralmente se refere ao uso de um composto de Fórmula V,



(V)

[0129] ou um enantiômero, diastereômero, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, para tratar, terapeuticamente ou profilaticamente, NAFLD incluindo NASH e esteatose simples,

[0130] em que os símbolos têm os seguintes significados e são, para cada ocorrência, selecionados independentemente a partir de:

[0131] R_1 é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, OR_a, SR_a, $S(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, ou $C(=O)NR_bR_c$;

[0132] R_3 e R_{10} são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída;

[0133] R_4, R_7 e R_8 são, cada um, independentemente hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, CF_3, OCF_3, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_e$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, ou $NR_bP(=O)_2R_e$;

[0134] R_5 é alquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, amino ou amino substituído;

[0135] R_6 e R_9 são, cada um, independentemente hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, CF_3, OCF_3, alquila ou alquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída ou OR_a;

[0136] R_{11} é hidrogênio ou C_{1-4} alquila;

[0137] R_{12} e R_{13} são independentemente hidrogênio, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída, ou os ditos R_{12} e R_{13} juntamente com o N ao qual estão ligados formam opcionalmente um heterociclo ou heterociclo substituído;

[0138] n é um número inteiro selecionado a partir de 2, 3, 4, 5 e 6;

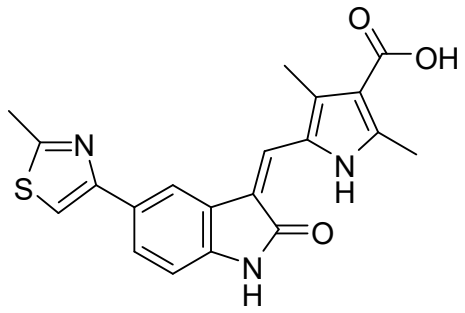
[0139] R_a é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída;

[0140] R_b, R_c e R_d são independentemente hidrogênio, alquila ou alquila substituída,

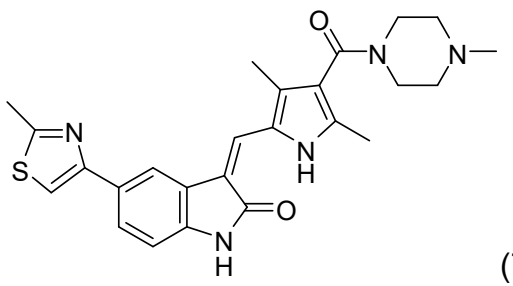
cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída, ou os ditos R_b e R_c juntamente com o N ao qual estão ligados opcionalmente formam um heterociclo ou heterociclo substituído; e

[0141] R_e é alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída.

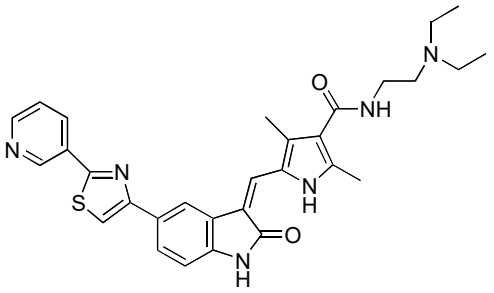
[0142] Em várias modalidades, o composto da invenção é um dos seguintes oito compostos:



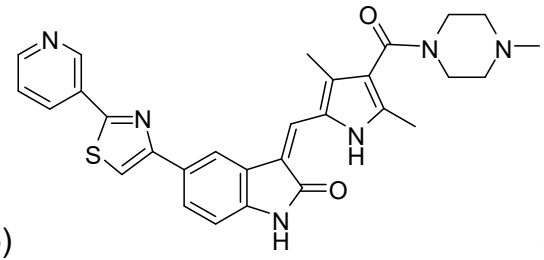
(5)



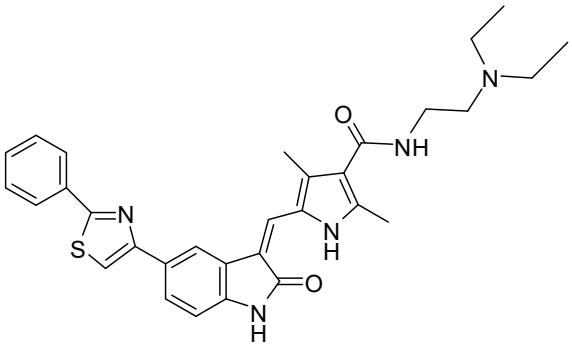
(7-1)



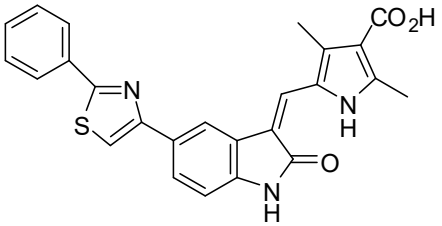
(18-5)



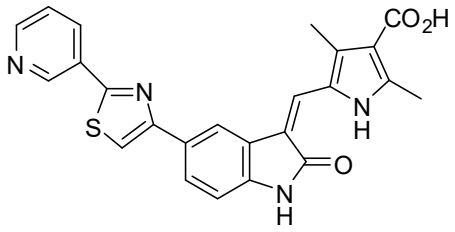
(18-2)



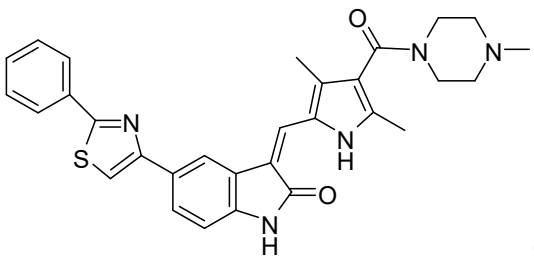
(13-3)



(9)

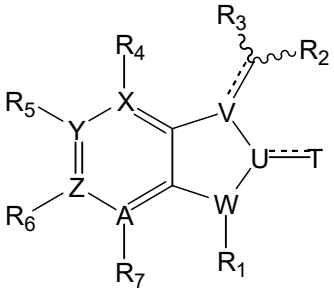


(12)



(10-1)

[0143] Item 1. Em algumas modalidades, a invenção geralmente se refere ao uso de um composto de Fórmula VI,



(VI)

[0144] ou um enantiômero, diastereômero, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, para tratar, terapeuticamente ou profilaticamente, NAFLD incluindo NASH e esteatose simples,

[0145] em que

[0146] R_1 é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, OR_a, SR_a, $S(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, ou $C(=O)NR_bR_c$;

[0147] R_2 é heterociclo monocíclico ou bicíclico ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída;

[0148] R_3 é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, halogênio, $-OR_a$, $-C(O)R_a$, $-C(O)OR_a$, $-NR_aR_b$, ou $S(O)_2NR_aR_b$;

[0149] R_4, R_5, R_6 e R_7 são, cada um, independentemente hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, trihalometila, OCF_3, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila

substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_e$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, ou $NR_bP(=O)_2R_e$;

[0150] T é O, S ou R_a;

[0151] U, V e W são, cada um, independentemente um carbono, N, O ou S;

[0152] X, Y, Z e A são, cada um, independentemente um carbono ou N, com a condição de que o anel no qual X, Y, Z e A existem seja aromático;

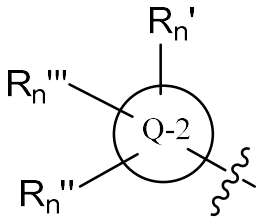
[0153] com a condição de que

[0154] um de R_4, R_5, R_6 e R_7 seja heterociclo substituído ou arila substituída, e

[0155] R_4, R_5, R_6 ou R_7 está ausente se X, Y, Z ou A, respectivamente, é um heteroátomo;

[0156] em que

[0157] o heterociclo substituído e a arila substituída em R_4, R_5, R_6 e R_7 são o seguinte grupo:

[0158] 

[0159] em que

[0160] Q-2 é heterociclo, $C(=O)NR_bR_c$ ou arila;

[0161] $R_{n'}$, $R_{n''}$ e $R_{n'''}$ são, cada um, independentemente hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, trihalometila, OCF_3, alquila ou alquila substituída, OR_a, SR_a, $C(=O)R_a$, $C(=O)OR_a$, NH_2, $S(O)_2NH_2$, NR_bR_c, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída;

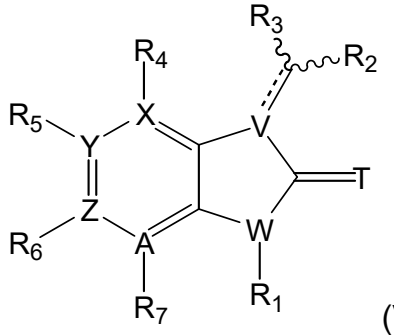
[0162] R_a é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila

substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída;

[0163] R_b, R_c e R_d são independentemente hidrogênio, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída, ou os ditos R_b e R_c juntamente com o N ao qual estão ligados opcionalmente formam um heterociclo ou heterociclo substituído; e

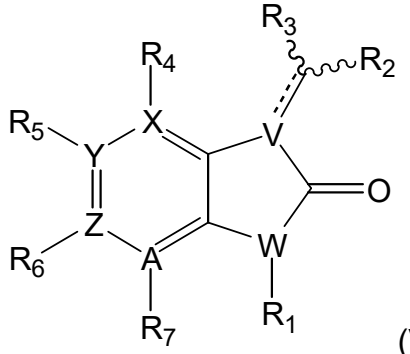
[0164] R_e é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída.

[0165] Item 2. O composto do Item 1, em que T é O ou S,



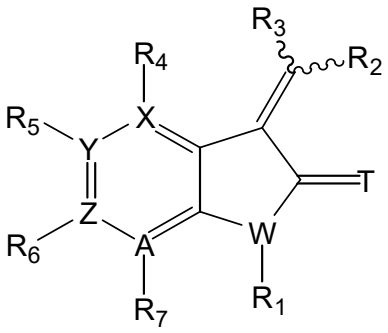
(VI-a).

[0166] Item 3. O composto do Item 2, em que T é O,



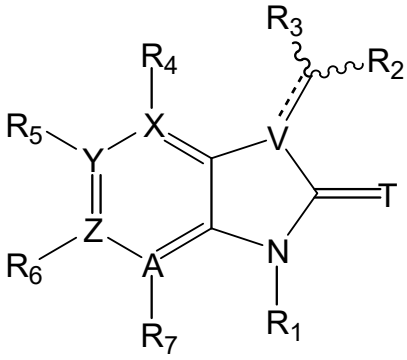
(VI-b).

[0167] Item 4. O composto do Item 2, em que V é carbono,



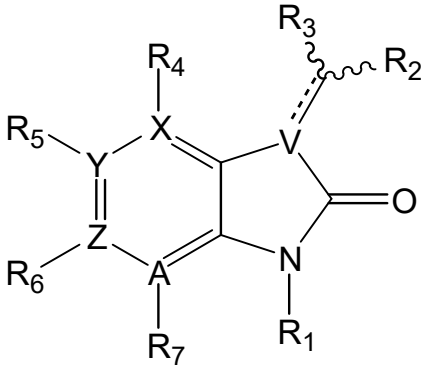
(VI-c).

[0168] Item 5. O composto do Item 2, em que W é N,



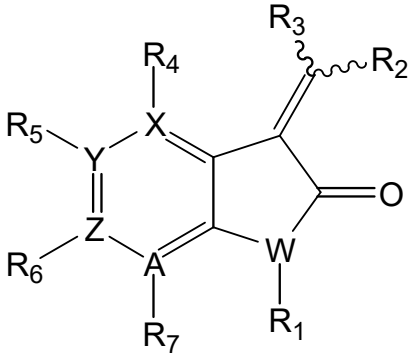
(VI-d).

[0169] Item 6. O composto do Item 5, em que T é O e W é N,



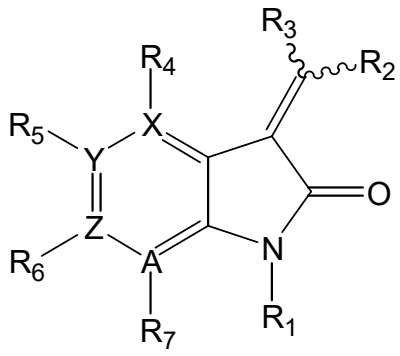
(VI-e).

[0170] Item 7. O composto do Item 4, em que T é O e V é carbono,



(VI-f).

[0171] Item 8. O composto do Item 1, em que U é carbono, V é carbono, W é N e T é O,

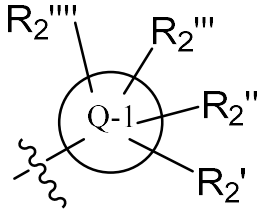


(VI-g)

[0172] Item 9. O composto de qualquer um do Item 1 ao Item 8, em que cada um de X, Y, Z e A é carbono.

[0173] Item 10. O composto de qualquer um do Item 1 ao Item 9, em que R_1 é hidrogênio.

[0174] Item 11. O composto de qualquer um do Item 1 ao Item 10, em que R_2 é

[0175] 

,

[0176] e onde

[0177] Q-1 é heterociclo ou arila;

[0178] $R_{2'}$, $R_{2''}$, $R_{2'''}$ e $R_{2''''}$ estão, cada um, independentemente ausentes, são hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, trihalometila, OCF_3, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, ou OR_a, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_e$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, ou $NR_bP(=O)_2R_e$.

[0179] Item 12. O composto do Item 10 ou Item 11, em que pelo menos um de X, Y, Z e A é um heteroátomo.

[0180] Item 13. O composto de qualquer um dos Itens 10 a 12, em que Q-1 é heteroarila.

[0181] Item 13’. O composto de qualquer um dos Itens 10 a 12, em que Q-1 é fenila.

[0182] Item 14. O composto do Item 13, em que Q-1 é selecionado a partir do grupo que consiste de pirrol, furano, tiofeno, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, imidazol, indol, pirrolopiridinona, piridona, pirrolidina, piridinona, piperidina e pirroloazepinona.

[0183] Item 15. O composto do Item 14, em que Q-1 é selecionado a partir do grupo que consiste de pirrol, furano, tiofeno, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, imidazol, indol, pirrolopiridinona.

[0184] Item 16. O composto do Item 15, em que Q-1 é pirrol.

[0185] Item 17. O composto do Item 13, em que Q-1 é piridona, pirrolidina, piridinona ou piperidina.

[0186] Item 18. O composto do Item 17, em que Q-1 é piridona ou piridinona.

[0187] Item 19. O composto de qualquer um dos itens 11 a 18, em que $R_{2'}$, $R_{2''}$, $R_{2'''}$ e $R_{2''''}$ estão independentemente ausentes, são hidrogênio, alquila, alquila substituída, heterociclo substituído, arila substituída, $C(=O)OR_e$, ou $C(=O)NR_bR_c$,

[0188] e onde

[0189] R_b e R_c são independentemente hidrogênio, alquila, alquila substituída, heterociclo substituído ou os ditos R_b e R_c juntamente com o N ao qual estão ligados, opcionalmente, formam um heterociclo ou heterociclo substituído, e

[0190] R_e é hidrogênio.

[0191] Item 20. O composto do Item 19, em que um de $R_{2'}$, $R_{2''}$ $R_{2'''}$ e $R_{2''''}$ é $C(=O)NR_bR_c$,

[0192] e onde

[0193] R_b é hidrogênio, e

[0194] R_c é alquila substituída com $NR_{bn}R_{cn}$ (em que R_{bn} e R_{cn} são alquila, ou os ditos R_{bn} e R_{cn} juntamente com o N ao qual estão ligados formam opcionalmente um heterociclo substituído (em que o dito heterociclo é piperidina ou morfolino)), ou R_b e R_c juntamente com o N ao qual estão ligados, opcionalmente, formam um heterociclo

substituído (em que o dito heterociclo é piperidina ou morfolino), e

[0195] dois de $R_{2'}$, $R_{2''}$, $R_{2'''}$ e $R_{2''''}$ são independentemente alquila, e o outro é hidrogênio.

[0196] Item 21. O composto do Item 20, em que um de $R_{2'}$, $R_{2''}$, $R_{2'''}$ e $R_{2''''}$ é $C(=O)NR_bRc$,

[0197] e onde

[0198] NR_bR_c é 2-(di-etilamino) etilamino, 2-pirrolidino etil amino, 4-metil piperazinila ou morfolino.

[0199] Item 21'. O composto do Item 16, em que Q-1 é pirrol, um de $R_{2'}$, $R_{2''}$, $R_{2'''}$, e $R_{2''''}$ está ausente, dois de $R_{2'}$, $R_{2''}$, $R_{2'''}$ e $R_{2''''}$ são alquila (por exemplo, metila), e um de $R_{2'}$, $R_{2''}$, $R_{2'''}$ e $R_{2''''}$ é $C(=O)NR_bR_c$.

[0200] Item 21''. O composto do Item 21', em que

[0201] R_b é hidrogênio, e

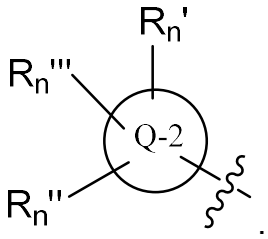
[0202] R_c é alquila substituída com $NR_{bn}R_{cn}$ (em que R_{bn} e R_{cn} são alquila, ou os ditos R_{bn} e R_{cn} juntamente com o N ao qual estão ligados formam opcionalmente um heterociclo substituído (em que o dito heterociclo é piperidina ou morfolino)).

[0203] Item 21'''. O composto do Item 21'', em que NR_bR_c é 2- (di-etilamino) etilamino, ou 2-pirrolidino etil amino.

[0204] Item 21''''. O composto do Item 21', em que R_b e R_c juntamente com o N ao qual estão ligados formam opcionalmente um heterociclo ou heterociclo substituído.

[0205] Item 21'''''. O composto do Item 21'''', em que NR_bR_c é 4-metil piperazinila ou morfolino.

[0206] Item 22. O composto de qualquer um dos Itens 1 a 21, em que R_4, R_5, R_6 e R_7 são, cada um, independentemente, hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, alquila ou alquila substituída, OR_a, NR_bR_c, $C(=O)OR_e$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, ou

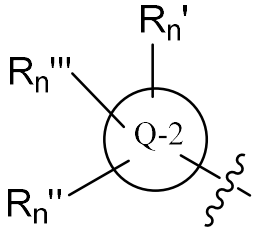


[0207] Item 23. O composto de qualquer um dos Itens 1 a 22, em que R_4, R_5, R_6 e R_7 são, cada um, independentemente hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, alquila, OR_a, NR_bR_c, $C(=O)OR_e$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, e em que

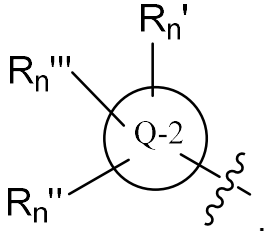
[0208] R_a é hidrogênio, ou alquila ou alquila substituída,

[0209] R_b e R_c são independentemente hidrogênio, ou alquila ou alquila substituída, e

[0210] R_e é alquila ou alquila substituída (alquila substituída é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes) selecionados a partir do grupo que consiste de hidróxi, amino, nitro, ciano, halogênio, alcóxi, alquilcarbonila, alcoxicarbonila, aminocarbonila, arila, cicloalquila e heterociclo)), e



[0211] Item 24. O composto do Item 23, em que um de R_4, R_5, R_6 e R_7 é



[0212] os outros de R_4, R_5, R_6 e R_7 são, cada um, independentemente hidrogênio.

[0213] Item 25. O composto do Item 24, em que Q-2 é selecionado a partir do grupo que consiste de pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, triazol, tiadiazol, oxadiazol, pirrolidina, piperidina, azepano, tetrahidrofurano, oxano, oxepano, indol, indolinona, indazol, benzotiazol, quinolina, quinazolina,

quinoxalina, imidazopiridina, imidazopiridazina, pirazolopiridina, pirazolopirimidina, ftalazinona e fenila.

[0214] Item 26. O composto do Item 25, em que Q-2 é selecionado a partir do grupo que consiste de pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, triazol, tiadiazol, oxadiazol, pirrolidina, piperidina, azepano, tetrahidrofurano, oxano, oxepano, indol, indolinona, indazol, benzotiazol, quinolina, quinazolina, quinoxalina, imidazopiridina, imidazopiridazina, pirazolopiridina, pirazolopirimidina e ftalazinona.

[0215] Item 27. O composto do Item 26, em que Q-2 é selecionado a partir do grupo que consiste de tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, tiadiazol, piperidina e pirazol.

[0216] Item 27'. O composto do Item 26, em que Q-2 é selecionado a partir do grupo que consiste de indol, indolinona, indazol, benzotiazol, quinolina, quinazolina, quinoxalina, imidazopiridina, imidazopiridazina, pirazolopiridina, pirazolopirimidina e ftalazinona.

[0217] Item 28. O composto do Item 27, em que Q-2 é tiazol.

[0218] Item 29. O composto do Item 27, em que Q-2 é imidazol.

[0219] Item 30. O composto do Item 27, em que Q-2 é piperidina.

[0220] Item 31. O composto do Item 27, em que Q-2 é pirazol.

[0221] Item 32. O composto de qualquer um dos itens 22 a 25, em que $R_{n'}$ é pirrolidinila, piperidinila, azepanila, tetrahidrofuranila, oxanila, oxepanila, piranila, fenila, tiofenila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila ou piridila (as ditas piperidinila, piranila, fenila, tiofenila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila e piridila são opcionalmente substituídas com halogênio, ciano, nitro, alquila ou alquila substituída, OR_a, NR_bR_c, $C(=O)OR_e$, $C(=O)R_a$, ou $C(=O)NR_bR_c$ (em que R_a é hidrogênio, ou alquila ou alquila substituída, R_b e R_c são independentemente hidrogênio, ou alquila ou alquila substituída, e R_e é alquila ou alquila substituída (a alquila substituída é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes) selecionada a partir do grupo que consiste

de hidróxi, amino, nitro, ciano, halogênio, alcóxi, alquilcarbonila, alcóxicarbonila, aminocarbonila, arila, cicloalquila e heterociclo)), e em que

[0222] $R_{n''}$ e $R_{n'''}$ são independentemente hidrogênio, ou alquila ou alquila substituída (a alquila substituída é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de hidróxi, amino, nitro, ciano, halogênio, alcóxi, alquilcarbonila, alcóxicarbonila, aminocarbonila, arila, cicloalquila e heterociclo).

[0223] Item 32'. O composto de qualquer um dos Itens 22 a 25, em que $R_{n'}$, $R_{n''}$ e $R_{n'''}$ são independentemente hidrogênio, alquila ou metóxi.

[0224] Item 32''. O composto de qualquer um dos Itens 22 a 25, em que $R_{n'}$, $R_{n''}$ e $R_{n'''}$ são cada um hidrogênio.

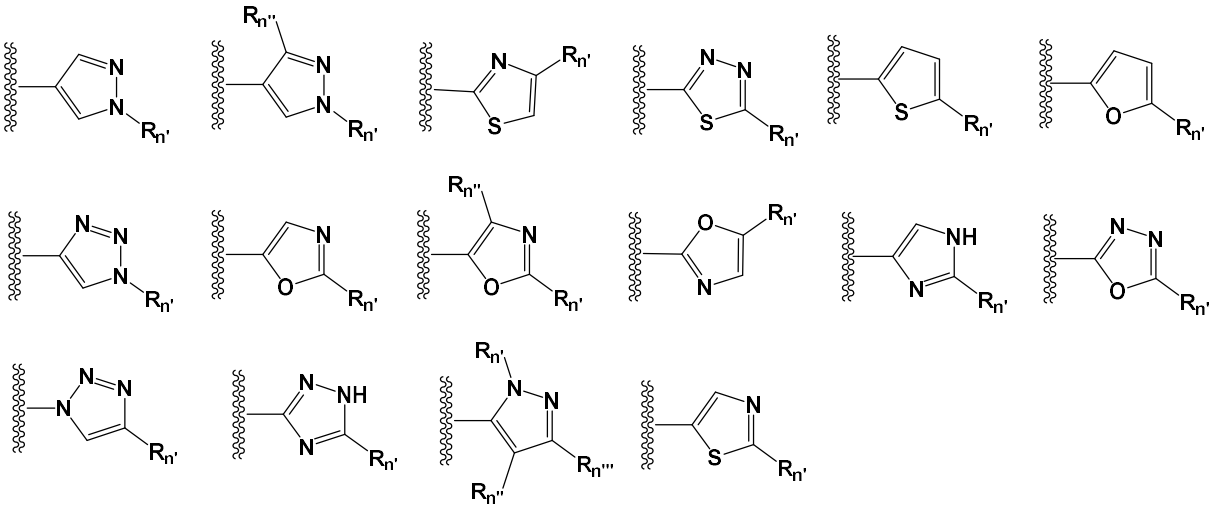
[0225] Item 33. O composto do Item 32, em que $R_{n'}$ é pirrolidinila, piperidinila, tetrahidrofuranila, piranila, fenila, pirazinila, pirimidinila ou piridila (as ditas piperidinila, piranila, fenila, pirazinila, pirimidinila e piridila são opcionalmente substituídas com halogênio, ciano, alquila ou alquila substituída, OR_a, ou $C(=O)OR_e$ (em que R_a é hidrogênio, ou alquila ou alquila substituída, e R_e é alquila ou alquila substituída (a alquila substituída é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de hidróxi, amino, nitro, ciano, halogênio, alcóxi, alquilcarbonila, alcóxicarbonila, aminocarbonila, arila, cicloalquila e heterociclo)), e em que

[0226] $R_{n''}$ e $R_{n'''}$ são independentemente hidrogênio, alquila ou amino.

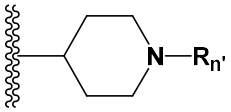
[0227] Item 33'. O composto do Item 33, em que $R_{n'}$ é fenila ou fenila substituída, e $R_{n''}$ e $R_{n'''}$ são independentemente hidrogênio, ou alquila ou amino.

[0228] Item 34. O composto do Item 33, em que $R_{n''}$ e $R_{n'''}$ são independentemente hidrogênio ou alquila.

[0229] Item 35. O composto do Item 32 ou 33, em que Q-2 é selecionado a partir do grupo que consiste nos seguintes grupos:

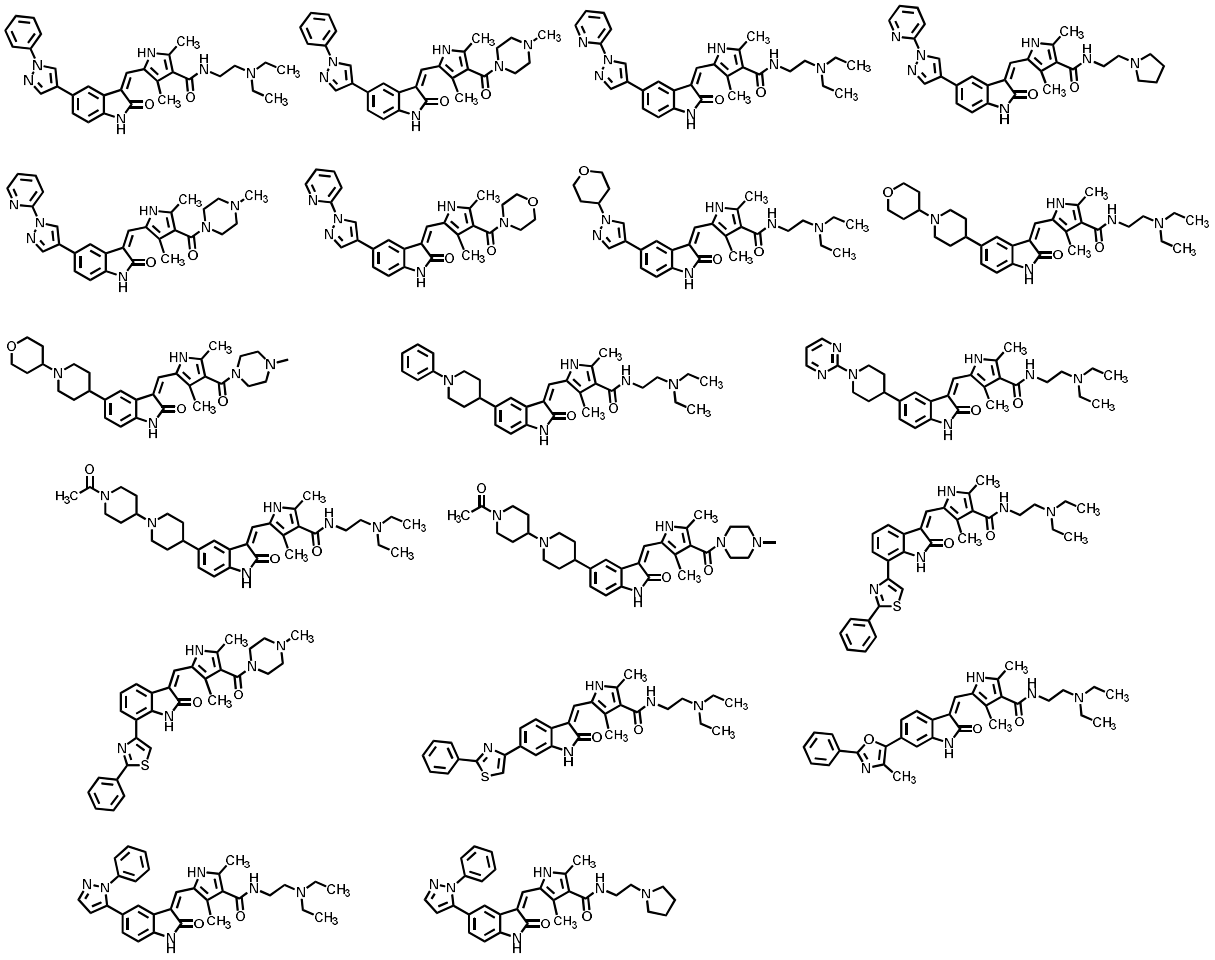


[0230] Item 36. O composto do Item 32 ou 33, em que Q-2 é selecionado a partir do grupo que consiste no seguinte grupo:

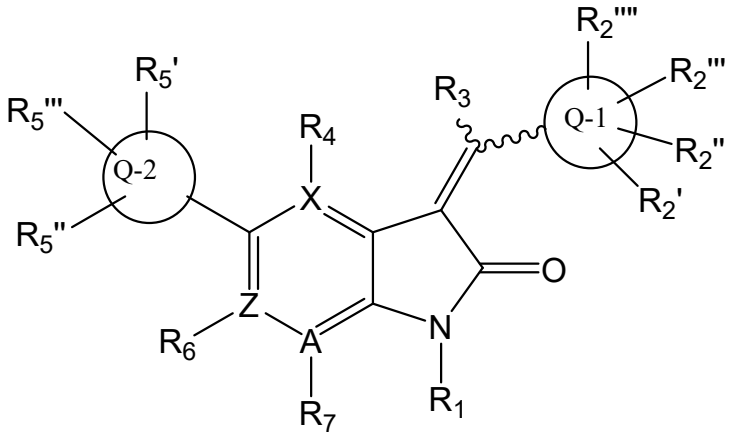


.

[0231] Item 37. O composto de qualquer um do Item 1, selecionado a partir do grupo que consiste de:



[0232] Em algumas modalidades, a invenção geralmente se refere ao uso de um composto de Fórmula VII,



(VII)

[0233] ou um enantiômero, diastereômero, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, para tratar, terapeuticamente ou profilaticamente, NAFLD incluindo NASH e esteatose simples,

[0234] em que

[0235] R_1 é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, OR_a, SR_a, $S(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, ou $C(=O)NR_bR_c$;

[0236] R_3 é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, halogênio, $-OR_a$, $-C(O)R_a$, $-C(O)OR_a$, $-NR_aR_b$, ou $S(O)_2NR_aR_b$;

[0237] R_4, R_6 e R_7 são, cada um, independentemente hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, trihalometila, OCF_3, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_e$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, ou $NR_bP(=O)_2R_e$;

[0238] X, Z e A são, cada um, independentemente um carbono ou N, com a condição de que o anel no qual X, Z e A existem seja aromático;

[0239] Q-1 e Q-2 são independentemente heterociclo, $C(=O)NR_bR_c$ ou arila;

[0240] $R_{2'}$, $R_{2''}$, $R_{2'''}$ e $R_{2''''}$ estão, cada um, independentemente ausentes, são hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, trihalometila, OCF_3, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, ou OR_a, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_e$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, ou $NR_bP(=O)_2R_e$,

[0241] $R_{5'}$, $R_{5''}$ e $R_{5'''}$ são, cada um, independentemente hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, CF_3, OCF_3, alquila ou alquila substituída, OR_a, SR_a, $C(=O)R_a$, $C(=O)OR_a$, NH_2, $S(O)_2NH_2$, NR_bR_c, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída;

[0242] em que

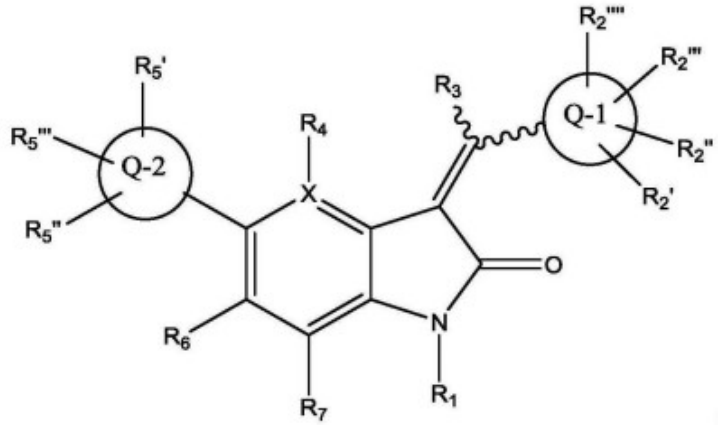
[0243] R_a é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída;

[0244] R_b, R_c e R_d são independentemente hidrogênio, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída, ou os ditos R_b e R_c juntamente com o N ao qual estão ligados opcionalmente formam um heterociclo ou heterociclo substituído; e

[0245] R_e é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída.

[0246] Em algumas modalidades, o composto de fórmula (VII), em que cada um de X, Z e A é carbono. Em algumas modalidades, o composto de fórmula (VII), em que um de X, Z e A é um heteroátomo.

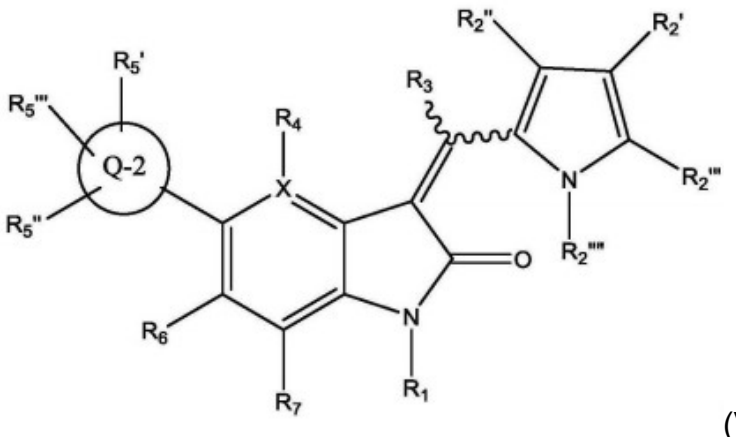
[0247] Em algumas modalidades, o composto de fórmula (VII) tem a fórmula (VII-a)



(VII-a)

[0248] em que R_1, $R_{2'}$, $R_{2''}$, $R_{2'''}$, $R_{2''''}$, R_3, R_4, $R_{5'}$, $R_{5''}$, $R_{5'''}$, R_6, R_7, X, Ql e Q-2 são iguais às definições acima.

[0249] Em algumas modalidades, o composto de fórmula (VII) tem a fórmula (VII-b)



(VII-b)

[0250] em que

[0251] $R_{2'}$, $R_{2''}$, $R_{2'''}$ estão, cada um, independentemente ausentes, são hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, trihalometila, OCF_3, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, ou OR_a, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_e$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, ou $NR_bP(=O)_2R_e$, e

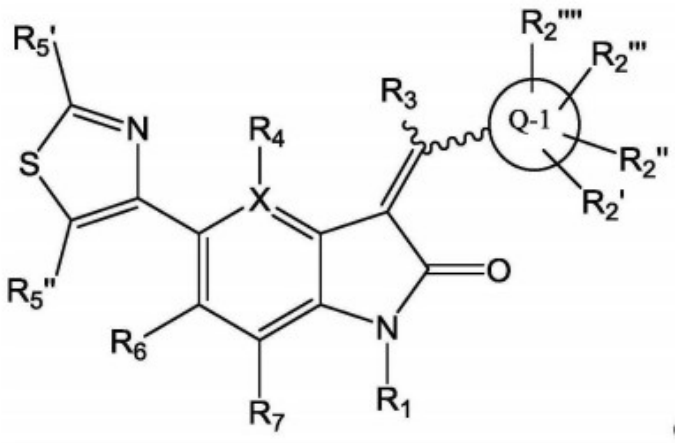
[0252] $R_{2''''}$ é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, OR_a, SR_a, $S(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$,

[0253] R_1, R_3, R_4, $R_{5'}$, $R_{5''}$, $R_{5'''}$, R_6, R_7, X e Q-2 são iguais às definições anteriores.

[0254] Em algumas modalidades, o composto de fórmula (VII-b), em que X é C. Em algumas modalidades, o composto de fórmula (VII-b), em que X é N. Em algumas modalidades, o composto de fórmula (VII-b), em que $R_{2''''}$ é H. Em algumas

modalidades, o composto de fórmula (VII-b), em que $R_{2''}$ e $R_{2'''}$ são, cada um, independentemente, hidrogênio. Em algumas modalidades, o composto de fórmula (VII-b), em que $R_{2''}$ e $R_{2'''}$ são, cada um, independentemente, metila.

[0255] Em algumas modalidades, o composto de fórmula (VII) tem a fórmula (VII-c)

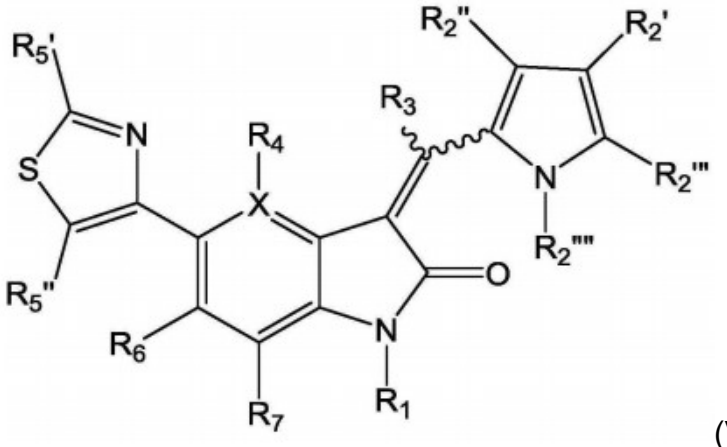


(VII-c)

[0256] em que

[0257] R_1, $R_{2'}$, $R_{2''}$, $R_{2'''}$, $R_{2''''}$, R_3, R_4, $R_{5'}$, $R_{5''}$, R_6, R_7, X e Q-1 são iguais às definições acima.

[0258] Em algumas modalidades, o composto de fórmula (VII) tem a fórmula (VII-d)



(VII-d)

[0259] em que

[0260] X é C ou N,

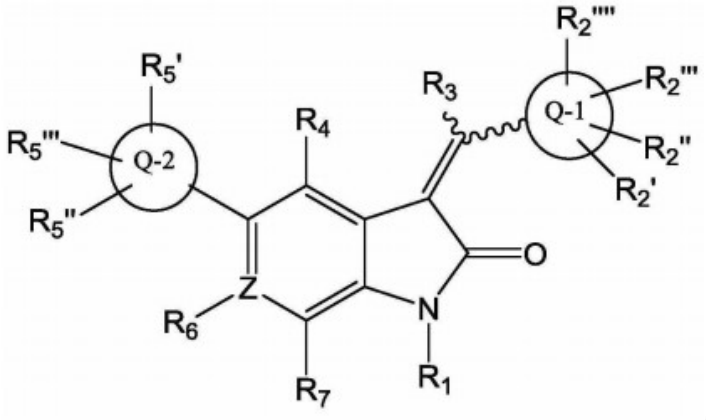
[0261] $R_{2'}$, $R_{2''}$, $R_{2'''}$ estão, cada um, independentemente ausentes, são hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, trihalometila, OCF_3, alquila ou alquila substituída, cicloalquila

ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, ou OR_a, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_e$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, ou $NR_bP(=O)_2R_e$, e

[0262] $R_{2''''}$ é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, OR_a, SR_a, $S(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, e

[0263] R_1, R_3, R_4, $R_{5'}$, $R_{5''}$, R_6 e R_7 são iguais às definições anteriores.

[0264] Em algumas modalidades, o composto de fórmula (VII) tem a fórmula (VII-e)



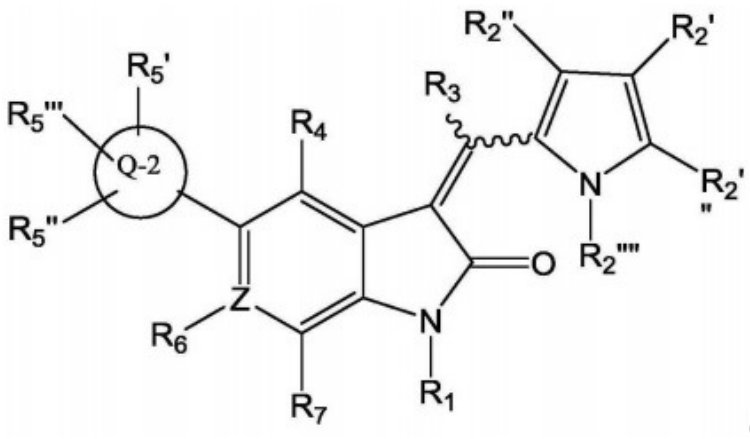
(VII-e)

[0265] em que

[0266] Z é C ou N,

[0267] R_1, $R_{2'}$, $R_{2''}$, $R_{2'''}$, $R_{2''''}$, R_3, R_4, $R_{5'}$, $R_{5''}$, $R_{5'''}$, R_6, R_7, Q-I e Q-2 são iguais às definições acima.

[0268] Em algumas modalidades, o composto de fórmula (VII) tem a fórmula (VII-f)



(VII-f)

[0269] em que

[0270] Z é C ou N,

[0271] $R_{2'}$, $R_{2''}$, $R_{2'''}$ estão, cada um, independentemente ausentes, são hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, trihalometila, OCF_3, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, ou OR_a, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_e$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, ou $NR_bP(=O)_2R_e$, e

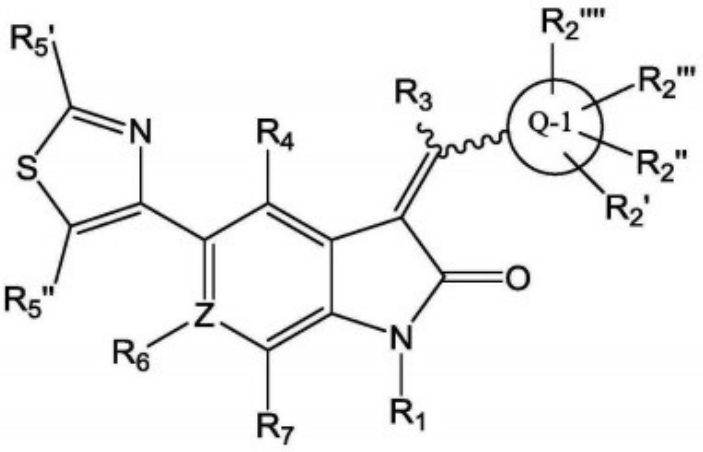
[0272] $R_{2''''}$ é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, OR_a, SR_a, $S(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, e

[0273] R_1, R_3, R_4, $R_{5'}$, $R_{5''}$, $R_{5'''}$, R_6, R_7 e Q-2 são iguais às definições anteriores.

[0274] Em algumas modalidades, o composto de fórmula (VII-f), em que Z é C. Em algumas modalidades, o composto de fórmula (VII-f), em que Z é N. Em algumas modalidades, o composto de fórmula (VII-f), em que $R_{2''''}$ é H. Em algumas modalidades, o composto de fórmula (VII-f), em que $R_{2''}$ e $R_{2'''}$ são, cada um, independentemente, hidrogênio. Em algumas modalidades, o composto de fórmula

(VII-f), em que $R_{2''}$ e $R_{2'''}$ são, cada um, independentemente, metila.

[0275] Em algumas modalidades, o composto de fórmula (VII) tem a fórmula (VII-g)



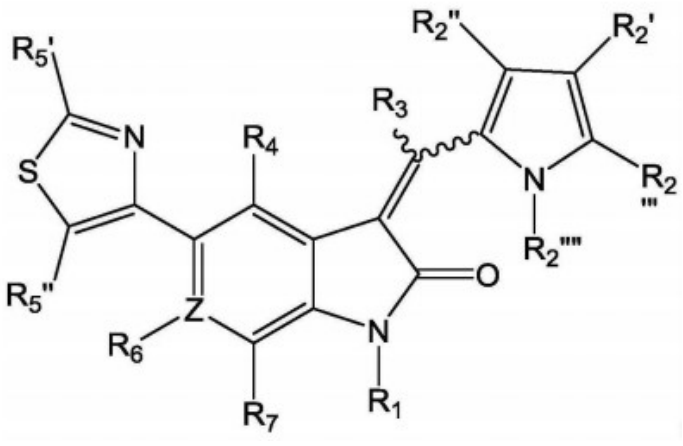
(VII-g)

[0276] em que

[0277] Z é C ou N,

[0278] R_1, $R_{2'}$, $R_{2''}$, $R_{2'''}$, $R_{2''''}$, R_3, R_4, $R_{5'}$, $R_{5''}$, R_6, R_7 e Q-1 são iguais às definições acima.

[0279] Em algumas modalidades, o composto de fórmula (VII) tem a fórmula (VII-h)



(VII-h)

[0280] em que

[0281] Z é C ou N,

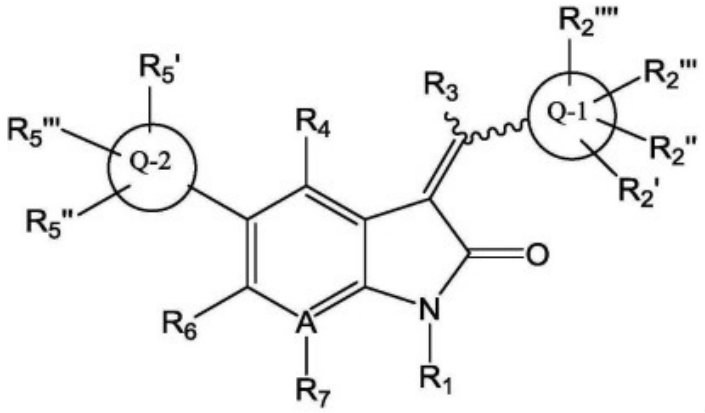
[0282] $R_{2'}$, $R_{2''}$, $R_{2'''}$ estão, cada um, independentemente ausentes, são hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, trihalometila, OCF_3, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila

substituída, ou OR_a, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_e$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, ou $NR_bP(=O)_2R_e$, e

[0283] $R_{2''''}$ é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, OR_a, SR_a, $S(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, e

[0284] R_1, R_3, R_4, $R_{5'}$, $R_{5''}$, R_6 e R_7 são iguais às definições anteriores.

[0285] Em algumas modalidades, o composto de fórmula (VII) tem a fórmula (VII-i)



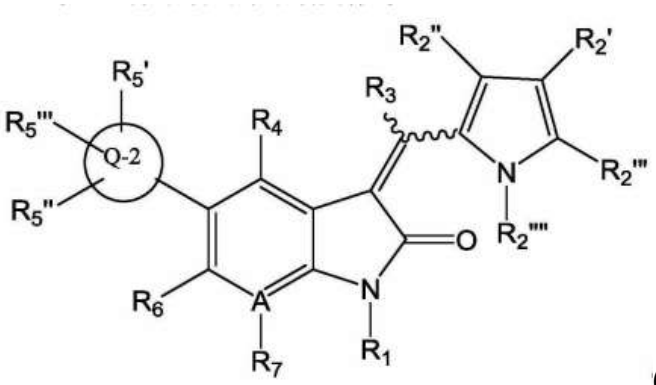
(VII-i)

[0286] em que

[0287] A é C ou N,

[0288] R_1, $R_{2'}$, $R_{2''}$, $R_{2'''}$, $R_{2''''}$, R_3, R_4, $R_{5'}$, $R_{5''}$, $R_{5'''}$, R_6, R_7, Q-l e Q-2 são iguais às definições acima.

[0289] Em algumas modalidades, o composto de fórmula (VII) tem a fórmula (VII-j)



(VII-j)

[0290] em que

[0291] A é C ou N,

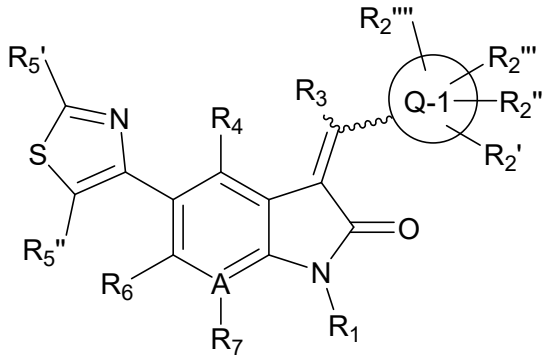
[0292] $R_{2'}$, $R_{2''}$, $R_{2'''}$ estão, cada um, independentemente ausentes, são hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, trihalometila, OCF_3, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, ou OR_a, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_e$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, ou $NR_bP(=O)_2R_e$, e

[0293] $R_{2''''}$ é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, OR_a, SR_a, $S(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, e

[0294] R_1, R_3, R_4, $R_{5'}$, $R_{5''}$, $R_{5'''}$, R_6, R_7 e Q-2 são iguais às definições anteriores.

[0295] Em algumas modalidades, o composto de fórmula (VII-j), em que A é C. Em algumas modalidades, o composto de fórmula (VII-j), em que A é N. Em algumas modalidades, o composto de fórmula (VII-j), em que $R_{2''''}$ é H. Em algumas modalidades, o composto de fórmula (VII-j), em que $R_{2''}$ e $R_{2'''}$ são, cada um, independentemente, hidrogênio. Em algumas modalidades, o composto de fórmula (VII-j), em que $R_{2''}$ e $R_{2'''}$ são, cada um, independentemente, metila.

[0296] Em algumas modalidades, o composto de fórmula (VII) tem a fórmula (VII-k)



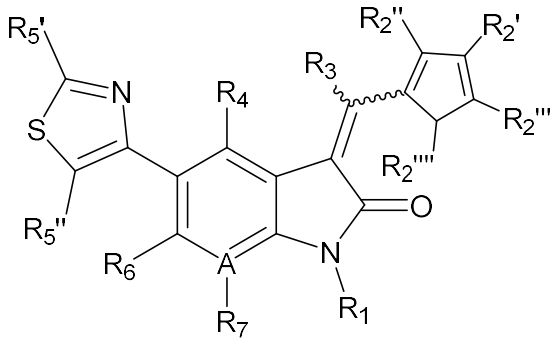
(VII-k)

[0297] em que

[0298] A é C ou N,

[0299] R_1, $R_{2'}$, $R_{2''}$, $R_{2'''}$, $R_{2''''}$, R_3, R_4, $R_{5'}$, $R_{5''}$, R_6, R_7 e Q-1 são iguais às definições acima.

[0300] Em algumas modalidades, o composto de fórmula (VII) tem a fórmula (VII-l)



(VII-l)

[0301] em que

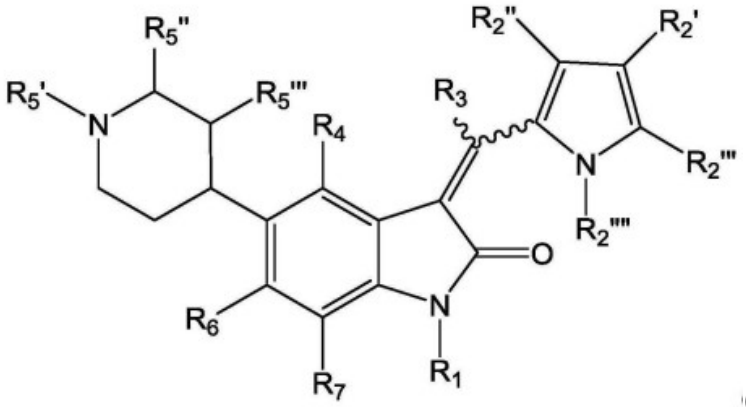
[0302] A é C ou N,

[0303] $R_{2'}$, $R_{2''}$, $R_{2'''}$ estão, cada um, independentemente ausentes, são hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, trihalometila, OCF_3, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, ou OR_a, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_e$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, ou $NR_bP(=O)_2R_e$, e

[0304] $R_{2''''}$ é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, OR_a, SR_a, $S(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, e

[0305] R_1, R_3, R_4, $R_{5'}$, $R_{5''}$, R_6 e R_7 são iguais às definições anteriores.

[0306] Em algumas modalidades, o composto de fórmula (VII) tem a fórmula (VII-m)

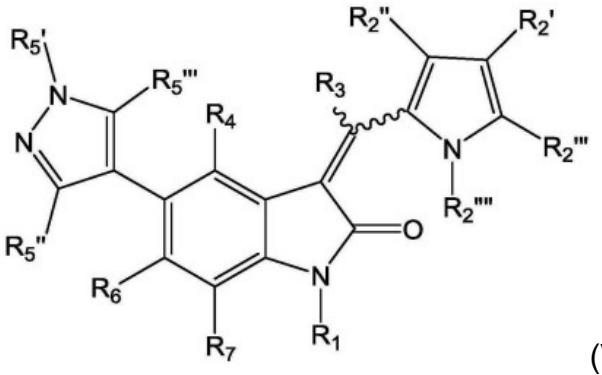


(VII-m)

[0307] em que

[0308] R_1, $R_{2'}$, $R_{2''}$, $R_{2'''}$, $R_{2''''}$, R_3, R_4, $R_{5'}$, $R_{5''}$, $R_{5'''}$, R_6 e R_7 são iguais às definições acima.

[0309] Em algumas modalidades, o composto de fórmula (VII) tem a fórmula (VII-n)

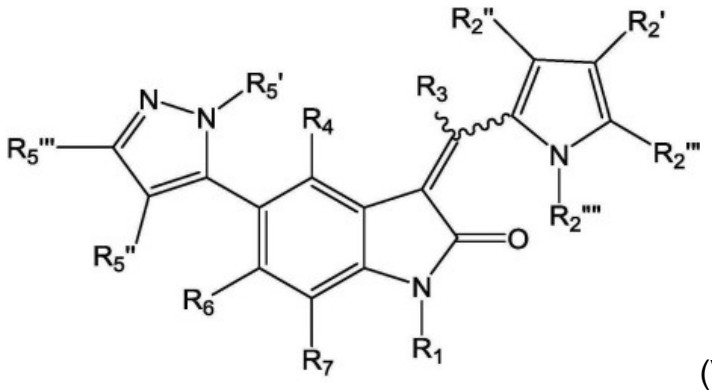


(VII-n)

[0310] em que

[0311] R_1, $R_{2'}$, $R_{2''}$, $R_{2'''}$, $R_{2''''}$, R_3, R_4, $R_{5'}$, $R_{5''}$, $R_{5'''}$, R_6 e R_7 são iguais às definições acima.

[0312] Em algumas modalidades, o composto de fórmula (VII) tem a fórmula (VII-o)

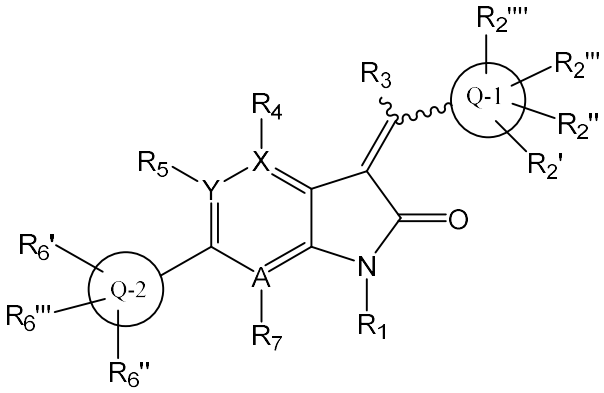


(VII-o)

[0313] em que

[0314] R_1, $R_{2'}$, $R_{2''}$, $R_{2'''}$, $R_{2''''}$, R_3, R_4, $R_{5'}$, $R_{5''}$, $R_{5'''}$, R_6 e R_7 são iguais às definições acima.

[0315] Em algumas modalidades, a invenção geralmente se refere ao uso de um composto de Fórmula VIII,



(VIII)

[0316] ou um enantiômero, diastereômero, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, para tratar, terapeuticamente ou profilaticamente, NAFLD incluindo NASH e esteatose simples,

[0317] em que

[0318] R_1 é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, OR_a, SR_a, $S(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, ou

$C(=O)NR_bR_c$;

[0319] R_3 é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, halogênio, $-OR_a$, $-C(O)R_a$, $-C(O)OR_a$, $-NR_aR_b$, ou $S(O)_2NR_aR_b$;

[0320] R_4, R_5 e R_7 são, cada um, independentemente hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, trihalometila, OCF_3, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_e$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, ou $NR_bP(=O)_2R_e$;

[0321] X, Y e A são, cada um, independentemente um carbono ou N, com a condição de que o anel no qual X, Y e A existem seja aromático;

[0322] Q-1 e Q-2 são, cada um, independentemente heterociclo, $C(=O)NR_bR_c$ ou arila;

[0323] $R_{2'}$, $R_{2''}$, $R_{2'''}$ e $R_{2''''}$ estão, cada um, independentemente ausentes, são hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, trihalometila, OCF_3, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, ou OR_a, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_e$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, ou $NR_bP(=O)_2R_e$,

[0324] $R_{6'}$, $R_{6''}$ e $R_{6'''}$ são, cada um, independentemente hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, trihalometila, OCF_3, alquila ou alquila substituída, OR_a, SR_a, $C(=O)R_a$, $C(=O)OR_a$, NH_2, $S(O)_2NH_2$, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída;

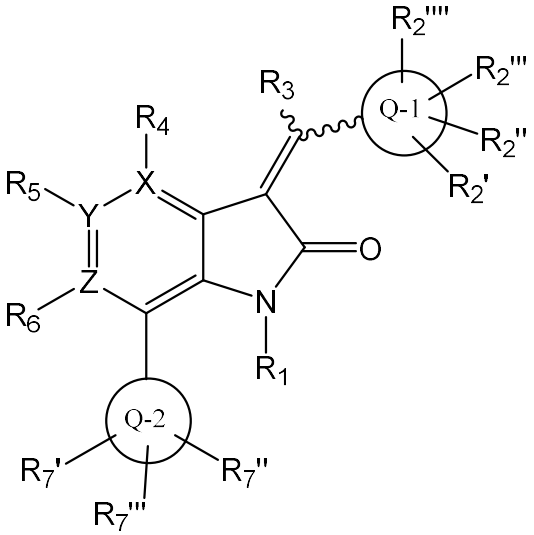
[0325] em que

[0326] R_a é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída;

[0327] R_b, R_c e R_d são independentemente hidrogênio, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída, ou os ditos R_b e R_c juntamente com o N ao qual estão ligados opcionalmente formam um heterociclo ou heterociclo substituído; e

[0328] R_e é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída.

[0329] Em algumas modalidades, a invenção geralmente se refere ao uso de um composto de Fórmula IX,



(IX)

[0330] ou um enantiômero, diastereômero, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, para tratar, terapeuticamente ou profilaticamente, NAFLD incluindo NASH e esteatose simples,

[0331] em que

[0332] R_1 é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, OR_a, SR_a, $S(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, ou $C(=O)NR_bR_c$;

[0333] R_3 é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, halogênio, $-OR_a$, $-C(O)R_a$, $-C(O)OR_a$, $-NR_aR_b$, ou $S(O)_2NR_aR_b$;

[0334] R_4, R_5 e R_6 são, cada um, independentemente hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, trihalometila, OCF_3, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_e$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, ou $NR_bP(=O)_2R_e$;

[0335] X, Y e Z são, cada um, independentemente um carbono ou N, com a condição de que o anel no qual X, Y e Z existem seja aromático;

[0336] Q-1 e Q-2 são, cada um, independentemente heterociclo, $C(=O)NR_bR_c$ ou arila;

[0337] $R_{2'}$, $R_{2''}$, $R_{2'''}$ e $R_{2''''}$ estão, cada um, independentemente ausentes, são hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, trihalometila, OCF_3, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, ou OR_a, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_e$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, ou $NR_bP(=O)_2R_e$,

[0338] $R_{7'}$, $R_{7''}$ e $R_{7'''}$ são, cada um, independentemente hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, trihalometila, OCF_3, alquila ou alquila substituída, OR_a, SR_a, $C(=O)R_a$, $C(=O)OR_a$, NH_2, $S(O)_2NH_2$, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída;

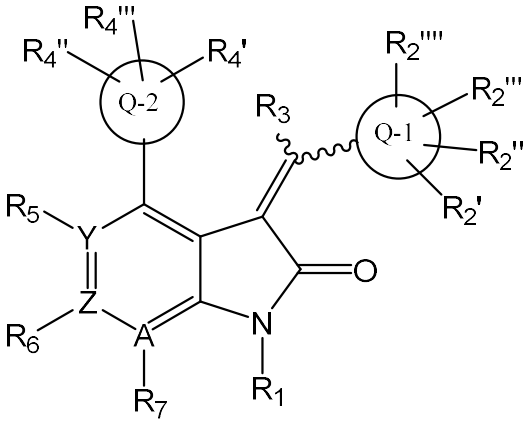
[0339] em que

[0340] R_a é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída;

[0341] R_b, R_c e R_d são independentemente hidrogênio, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída, ou os ditos R_b e R_c juntamente com o N ao qual estão ligados opcionalmente formam um heterociclo ou heterociclo substituído; e

[0342] R_e é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída.

[0343] Em algumas modalidades, a invenção geralmente se refere ao uso de um composto de Fórmula X



(X)

[0344] ou um enantiômero, diastereômero, tautômero ou sal farmaceuticamente

aceitável ou solvato do mesmo, para tratar, terapeuticamente ou profilaticamente, NAFLD incluindo NASH e esteatose simples,

[0345] em que

[0346] R_1 é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, OR_a, SR_a, $S(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, ou $C(=O)NR_bR_c$;

[0347] R_3 é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, halogênio, $-OR_a$, $-C(O)R_a$, $-C(O)OR_a$, $-NR_aR_b$, ou $S(O)_2NR_aR_b$;

[0348] R_5, R_6 e R_7 são, cada um, independentemente hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, trihalometila, OCF_3, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_e$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, ou $NR_bP(=O)_2R_e$;

[0349] Y, Z e A são, cada um, independentemente um carbono ou N, com a condição de que o anel no qual Y, Z e A existem seja aromático;

[0350] Q-1 e Q-2 são, cada um, independentemente heterociclo, $C(=O)NR_bR_c$ ou arila;

[0351] $R_{2'}$, $R_{2''}$, $R_{2'''}$ e $R_{2''''}$ estão, cada um, independentemente ausentes, são hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, trihalometila, OCF_3, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, ou OR_a, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$,

$P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_e$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, ou $NR_bP(=O)_2R_e$,

[0352] $R_{4'}$, $R_{4''}$ e $R_{4'''}$ são, cada um, independentemente hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, trihalometila, OCF_3, alquila ou alquila substituída, OR_a, SR_a, $C(=O)R_a$, $C(=O)OR_a$, NH_2, $S(O)_2NH_2$, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída;

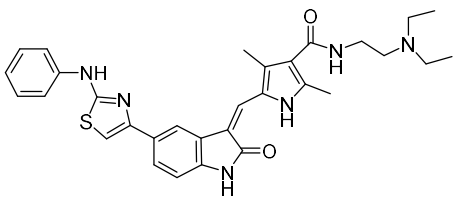
[0353] em que

[0354] R_a é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída;

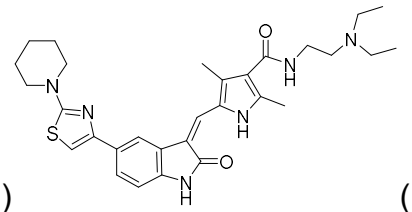
[0355] R_b, R_c e R_d são independentemente hidrogênio, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída, ou os ditos R_b e R_c juntamente com o N ao qual estão ligados opcionalmente formam um heterociclo ou heterociclo substituído; e

[0356] R_e é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída.

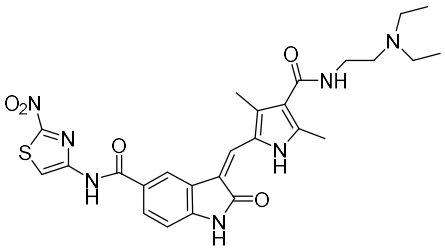
[0357] Em várias modalidades, o composto da invenção é um dos seguintes quinze compostos:



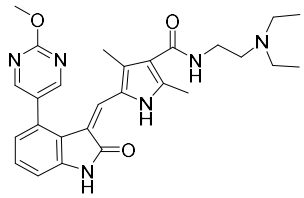
(13-3-1)



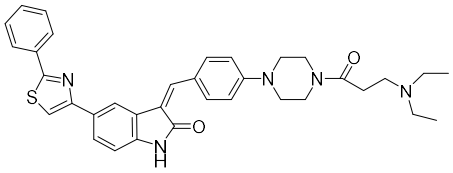
(13-3-2)



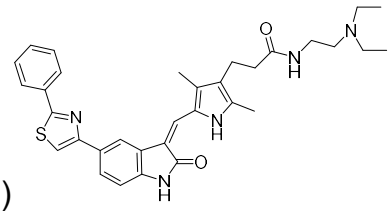
(13-3-3)



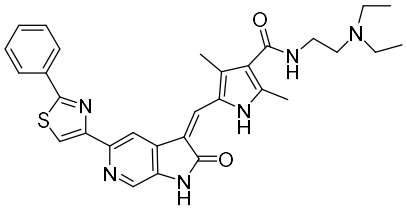
(13-3-5)



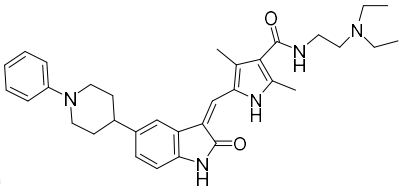
(13-3-6)



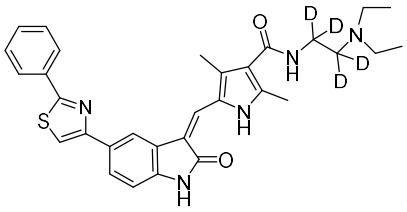
(13-3-7)



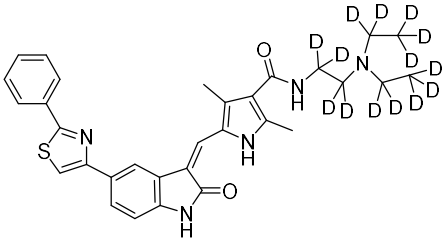
(13-3-10)



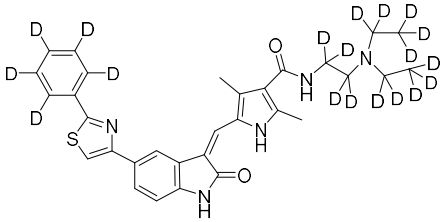
(13-3-11)



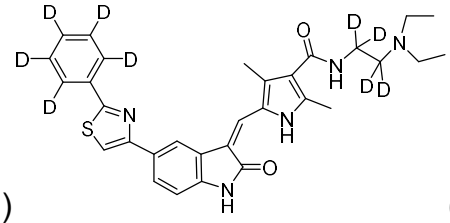
(001)



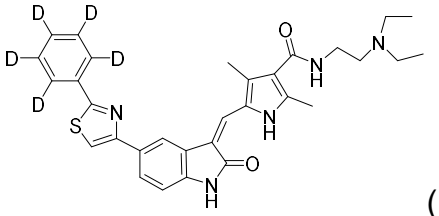
(004)



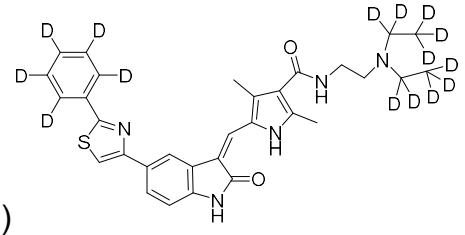
(006)



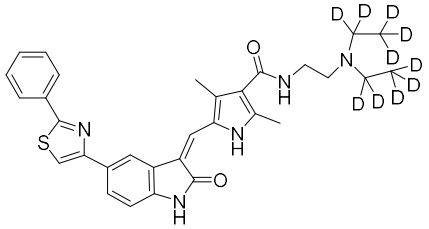
(013)



(132)



(133)



(134)

[0358] Síntese

[0359] Métodos exemplificativos para a preparação de compostos da invenção são fornecidos em seções posteriores, mas a presente invenção não é destinada a ser limitada a eles.

[0360] Nos seguintes métodos exemplificativos para sintetizar quimicamente os compostos da invenção, os materiais de partida e os intermediários da reação podem ser isolados e purificados, se desejado, usando técnicas convencionais, incluindo, mas não limitadas a filtração, destilação, cristalização, cromatografia e similares.

[0361] Os materiais da invenção podem ser caracterizados pelo uso de meios convencionais, incluindo, mas não limitados a constantes físicas e dados espectrais. As reações são realizadas em solventes apropriados para os reagentes e os materiais empregues e são adequadas para as transformações sendo efetuadas. Os exemplos representativos incluem, mas não estão limitados a tetrahidrofurano, dimetilformamida, metanol, etanol, água, dimetilformamida, clorofórmio, diclorometano, hexano, tolueno, 1,4-dioxano ou etil acetato.

[0362] A menos que especificado, as reações aqui descritas foram realizadas em pressão atmosférica ao longo de uma faixa de temperatura de cerca de -78º C a cerca de 150º C.

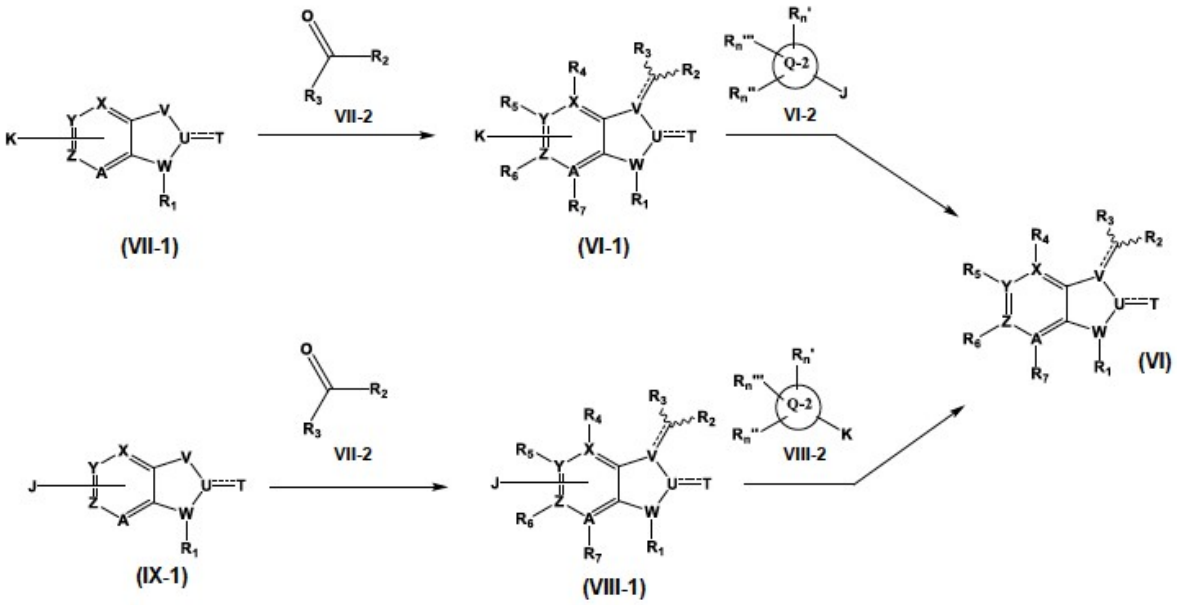
[0363] Para aquecimento, qualquer método pode ser usado, o que depende do reagente e do material alvo. Os exemplos representativos incluem, mas não estão

limitados a banho-maria, banho de óleo, banho-maria ou reator de micro-ondas.

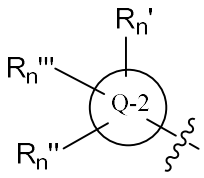
[0364] O composto de Fórmula VI na presente invenção pode ser preparado a partir de compostos conhecidos combinando opcionalmente o método dos seguintes métodos de preparação I a II, métodos similares aos seguintes métodos de preparação, ou sintético conhecido por um versado na técnica.

[0365] Métodos de Preparação

[0366] Um composto de Fórmula VI pode ser sintetizado pelo seguinte método:



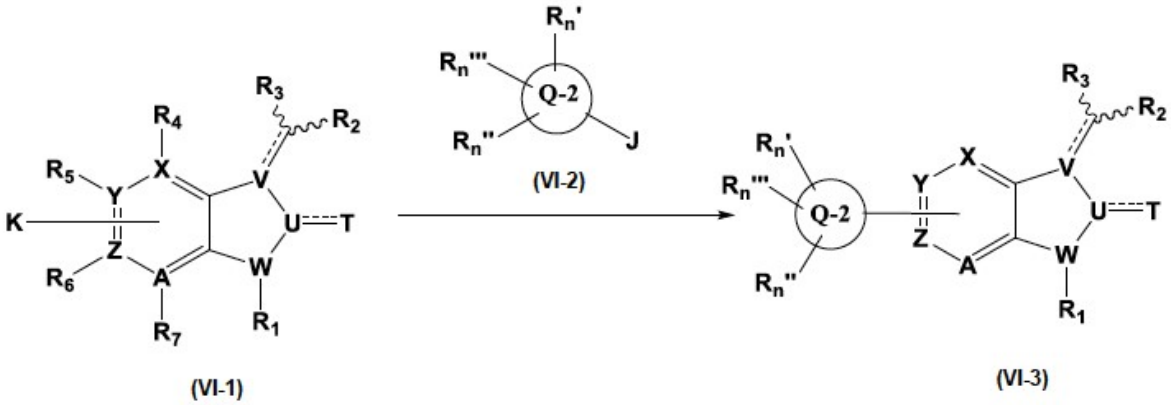
Esquema 1

[0367] No esquema, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, T, U, V, W, X, Y, Z, A, $R_{n'}$, $R_{n''}$, $R_{n'''}$ e Q-2 são como definidos na Fórmula V1 acima, exceto que em VI-1 e VIII-1, R_4, R_5, R_6 e R_7 não são  . J é um grupo contendo metal, tal como ácido borônico, pinacol éster de ácido borônico, trifluoro borano, estanho orgânico, haleto de zinco, haleto de magnésio, silício orgânico e lítio orgânico. K é um grupo de saída tal como Cl, Br, I e OTf.

[0368] Método de Preparação I

[0369] Um composto da invenção pode ser sintetizado usando o seguinte método.

[0370] Entre um composto de Fórmula VI, o Composto VI-3 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é preparado pelo método como segue:



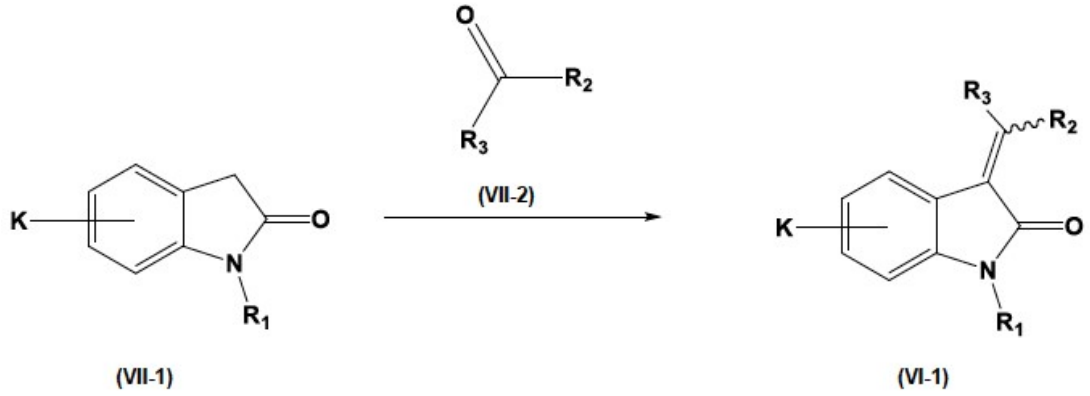
Esquema 2

[0371] No esquema, os símbolos têm o mesmo significado definido acima.

[0372] Um composto de fórmula VI-1 pode reagir com um composto de fórmula VI-2 na presença de catalisador de metal de transição (exemplos representativos incluem, mas não estão limitados a tetraquis(trifenilfosfino)paládio (0), dicloreto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paládio (II), paládio carbono, diclorobis(trifenilfosfino)níquel (II), ou dicloreto de bis(trifenilfosfino)paládio (II)), carbonato de metal alcalino (exemplos representativos incluem, mas não estão limitados a carbonato de potássio, carbonato de sódio ou carbonato de césio) ou outro sal de metal alcalino (hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, etóxido de sódio, metóxido de sódio, ter-butóxido de sódio, ter-butóxido de potássio, hidreto de sódio, fosfato de sódio, fosfato de potássio) e solvente apropriado ou sem solvente para fornecer um composto de fórmula VI-3.

[0373] Método de Preparação II

[0374] Um composto VI-1 pode ser preparado a partir de um composto VII-2.



Esquema 3

[0375] No esquema, os símbolos têm o mesmo significado definido acima.

[0376] Um composto de fórmula VII-1 pode reagir com um composto de fórmula VII-2 na presença de uma base (exemplos representativos incluem, mas não estão limitados a pirrolidina e piperidina) ou um ácido (exemplos representativos incluem, mas não estão limitados a ácido clorídrico, ácido acético, ácido trifluoroacético) e solvente apropriado ou sem solvente para fornecer um composto de fórmula VI-1.

[0377] As composições farmacêuticas presentemente descritas podem ser usadas em um animal ou ser humano. Um composto presentemente descrito pode ser formulado como uma composição farmacêutica para administração oral, bucal, parenteral (por exemplo, intravenosa, intramuscular ou subcutânea), tópica, retal ou intranasal ou em uma forma adequada para administração por inalação ou insuflação. Os compostos presentemente descritos também podem ser formulados para entrega sustentada de acordo com os métodos bem conhecidos dos versados na técnica. Exemplos de tais formulações podem ser encontrados nas Patentes U.S. 3.119.742, 3.492.397, 3.538.214, 4.060.598, e 4.173.626.

[0378] As formulações podem ser convenientemente apresentadas na forma de dosagem unitária e podem ser preparadas por quaisquer métodos bem conhecidos na técnica de farmácia. A quantidade de ingrediente ativo que pode ser combinada com um material carreador para produzir uma forma de dosagem única variará dependendo do mamífero a ser tratado e do modo de administração particular. A

quantidade de ingrediente ativo, que pode ser combinada com um material carreador para produzir uma forma de dosagem única, será geralmente aquela quantidade do composto que produz um efeito terapêutico. Geralmente, de 100%, esta quantidade variará, por exemplo, de cerca de 0,1% a cerca de 25% (por exemplo, 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%) de ingrediente ativo.

[0379] As composições ou formulações terapêuticas da invenção adequadas para administração oral podem estar na forma de cápsulas, hóstias, pílulas, comprimidos, pastilhas (usando uma base flavorizada, geralmente sacarose e acácia ou tragacanto), pós, grânulos ou como um solução ou suspensão em um líquido aquoso ou não aquoso, ou como uma emulsão líquida de óleo em água ou de água em óleo, ou como um elixir ou xarope, ou como pastilhas (usando uma base inerte, tal como gelatina e glicerina ou sacarose e acácia) e / ou como enxaguantes bucais e similares, cada um contendo uma quantidade predeterminada de um composto da presente invenção como um ingrediente ativo. Um composto da presente invenção também pode ser administrado como um bolus, eletuário ou pasta.

[0380] Em formas de dosagem sólidas da invenção para administração oral (cápsulas, comprimidos, pílulas, drágeas, pós, grânulos e similares), o álcool ou inibidor de acordo com a invenção é misturado com um ou mais carreadores farmaceuticamente aceitáveis, tais como citrato de sódio ou fosfato dicálcico, e / ou qualquer um dos seguintes: enchimentos ou extensores, tais como amidos, lactose, sacarose, glicose, manitol e / ou ácido silícico; ligantes, tais como, por exemplo, carboximetil celulose, alginatos, gelatina, polivinil pirrolidona, sacarose e / ou acácia; umectantes, tal como glicerol; agentes desintegrantes, tais como ágar-ágar, carbonato de cálcio, amido de batata ou tapioca, ácido algínico, certos silicatos, carbonato de sódio e glicolato de amido de sódio; agentes retardadores de solução, tais como parafina; aceleradores de absorção, tais como compostos de amônio quaternário; agentes molhantes, tais como, por exemplo, cetil álcool, monoestearato de glicerol e

copolímero de óxido de polietileno – óxido de polipropileno; absorventes, tais como caulim e argila bentonita; lubrificantes, tais como talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polietileno glicóis sólidos, laurel sulfato de sódio e misturas dos mesmos; e agentes corantes. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, as composições farmacêuticas também podem compreender agentes tamponantes. As composições sólidas de um tipo similar também podem ser empregues como enchimentos em cápsulas de gelatina mole e dura usando excipientes tais como lactose ou açúcares do leite, bem como polietileno glicóis de alto peso molecular e similares.

[0381] As formas de dosagem líquidas para administração oral dos compostos da invenção incluem emulsões farmaceuticamente aceitáveis, microemulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires. Além do ingrediente ativo, as formas de dosagem líquidas podem conter diluentes inertes comumente usados na técnica, tais como, por exemplo, água ou outros solventes, agentes solubilizantes e emulsificantes, tais como etil álcool, isopropil álcool, etil carbonato, etil acetato, benzil álcool, benzil benzoato, propileno glicol, 1,3-butileno glicol, óleos (em particular, óleo de semente de algodão, amendoim, milho, gérmen, oliva, rícino e gergelim), glicerol, tetrahidrofuril álcool, polietileno glicóis e ésteres de ácidos graxos de sorbitano e misturas dos mesmos. Além disso, as ciclodextrinas, por exemplo, hidroxipropil-.beta.-ciclodextrina, podem ser usadas para solubilizar os compostos.

[0382] Além dos diluentes inertes, as composições orais também podem incluir adjuvantes, tais como agentes umectantes, agentes emulsionantes e de suspensão, adoçantes, flavorizantes, corantes, perfumantes e conservantes. As suspensões, além dos álcoois ou inibidores de acordo com a invenção, podem conter agentes de suspensão como, por exemplo, isoestearil álcoois etoxilados, polioxietileno sorbitol e ésteres de sorbitano, celulose microcristalina, meta-hidróxido de alumínio, bentonita, ágar-ágar e tragacanto, e misturas dos mesmos.

[0383] As formulações das composições farmacêuticas da invenção para administração retal ou vaginal podem ser apresentadas como um supositório, que pode ser preparado pela mistura de um ou mais álcoois ou inibidores de acordo com a invenção, com um ou mais excipientes não irritantes adequados ou carreadores compreendendo, por exemplo, manteiga de cacau, polietileno glicol, uma cera de supositório ou um salicilato, e que é sólido em temperatura ambiente, mas líquido em temperatura corporal e, portanto, derreterá no reto ou na cavidade vaginal e liberará os agentes farmacêuticos ativos da invenção. As formulações da presente invenção que são adequadas para administração vaginal também incluem pessários, tampões, cremes, géis, pastas, espumas ou formulações em aspersão contendo tais carreadores que são conhecidos na técnica como sendo apropriados.

[0384] As formas de dosagem para a administração tópica ou transdérmica de um álcool ou outro inibidor de acordo com a invenção incluem pós, aspersões, pomadas, pastas, cremes, loções, géis, soluções, adesivos e inalantes. O composto ativo pode ser misturado em condições estéreis com um excipiente farmaceuticamente aceitável, carreador ou diluente, incluindo quaisquer conservantes, tampões ou propelentes que possam ser necessários.

[0385] Para administração intranasal ou administração por inalação, os compostos presentemente descritos podem ser convenientemente administrados na forma de uma solução ou suspensão a partir de um recipiente de aspersão de bomba que é espremido ou bombeado pelo paciente ou como uma apresentação de aspersão de aerossol de um recipiente pressurizado um nebulizador, com o uso de um propelente adequado, por exemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono ou outro gás adequado. No caso de um aerossol pressurizado, a unidade de dosagem pode ser determinada fornecendo uma válvula para entregar uma quantidade medida. O recipiente pressurizado ou nebulizador pode conter uma solução ou suspensão do composto presentemente

descrito. Cápsulas e cartuchos (feitos, por exemplo, de gelatina) para uso em um inalador ou insuflador podem ser formulados contendo uma mistura em pó de um composto presentemente descrito e uma base em pó adequada, tal como lactose ou amido.

[0386] As pomadas, pastas, cremes e géis podem conter, além de um álcool ou outro inibidor de acordo com a invenção, excipientes, tais como gorduras animais e vegetais, óleos, ceras, parafinas, amido, tragacanto, derivados de celulose, polietileno glicóis, silicones, bentonitas, ácido silícico, talco e óxido de zinco ou misturas dos mesmos.

[0387] Pós e aspersões podem conter, além de um composto desta invenção, excipientes tais como lactose, talco, ácido silícico, hidróxido de alumínio, silicatos de cálcio e pó de poliamida, ou misturas dessas substâncias. As aspersões podem conter adicionalmente propelentes usuais, tais como clorofluoro-hidrocarbonetos e hidrocarbonetos voláteis não substituídos, tais como butano e propano.

[0388] Formulações oftálmicas, pomadas, pós, soluções para os olhos e similares também são considerados como estando dentro do escopo desta invenção.

[0389] As composições farmacêuticas desta invenção adequadas para administração parenteral compreendem um ou mais álcoois ou inibidores de acordo com a invenção em combinação com uma ou mais soluções aquosas ou não aquosas isotônicas estéreis farmaceuticamente aceitáveis, dispersões, suspensões ou emulsões, ou pós estéreis que podem ser reconstituídos em soluções ou dispersões injetáveis estéreis imediatamente antes do uso, que podem conter antioxidantes, tampões, bacteriostáticos, solutos que tornam a formulação isotônica com o sangue do receptor pretendido ou agentes de suspensão ou agentes espessantes.

[0390] Em alguns casos, para prolongar o efeito do álcool ou inibidor de acordo com a invenção, é desejável retardar a absorção do álcool ou inibidor a partir de injeção subcutânea ou intramuscular. Isto pode ser conseguido pelo uso de uma suspensão

líquida de material cristalino ou amorfo com baixa solubilidade em água. A taxa de absorção do fármaco depende então de sua taxa de dissolução, a qual, por sua vez, pode depender do tamanho do cristal e da forma cristalina. Alternativamente, a absorção retardada de uma composição administrada por via parenteral é conseguida pela dissolução ou suspensão do álcool ou inibidor em um veículo oleoso. Uma estratégia para injeções de depósito inclui o uso de copolímeros de óxido de polietileno – óxido de polipropileno em que o veículo é fluido em temperatura ambiente e se solidifica em temperatura corporal.

[0391] Os compostos farmacêuticos desta invenção podem ser administrados isoladamente ou simultaneamente, subsequentemente ou sequencialmente com um ou mais agentes ativos, outros agentes farmacêuticos ou com outros agentes comumente prescritos ou usados para tratar sintomas de NAFLD / NASH ou suas comorbidades, bem como em combinação com um excipiente farmaceuticamente aceitável, carreador ou diluente, conforme descrito acima.

[0392] A quantidade de agente farmacológico na forma de dosagem oral unitária, como uma dosagem única ou múltipla, é uma quantidade que é eficaz para tratar um distúrbio neurológico. Como um versado na técnica reconhecerá, a dose precisa a ser empregue dependerá de uma variedade de fatores, exemplos dos quais incluem a própria condição, a gravidade da condição a ser tratada, a composição particular usada, bem como vários fatores físicos relacionados ao indivíduo sendo tratado. Os ensaios in vitro ou in vivo podem ser opcionalmente empregues para ajudar a identificar as faixas de dosagem ótimas.

[0393] Uma dose proposta de um composto presentemente descrito para administração oral, parenteral ou bucal ao humano adulto médio para o tratamento ou prevenção de um estado de doença relevante aqui descrito é de cerca de 0,1 mg a cerca de 2000 mg. Em certas modalidades, a dose proposta é de cerca de 0,1 mg a cerca de 200 mg (por exemplo, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg,

150 mg) do ingrediente ativo por dose unitária. Independentemente da quantidade da dose proposta, a administração do composto pode ocorrer, por exemplo, 1, 2, 3 ou 4 vezes ao dia, ou 1, 2, 3, 4 ou 5 vezes por semana.

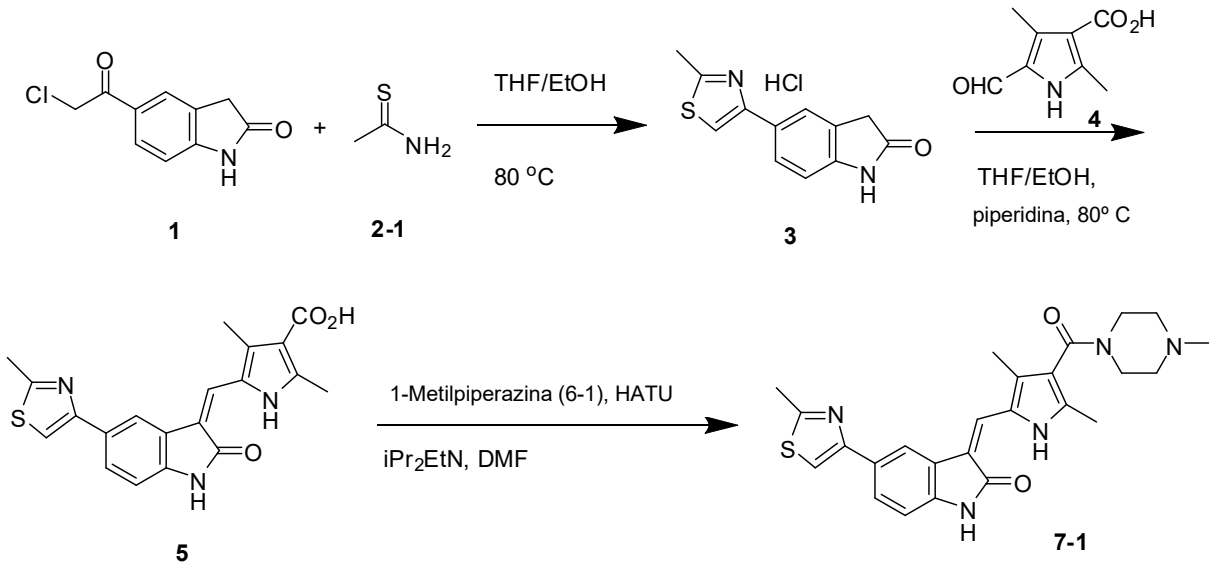
[0394] Formulações de aerossol para o tratamento ou prevenção das condições aqui descritas para o humano adulto médio são preferencialmente dispostas de modo que cada dose medida ou “sopro” de aerossol contenha cerca de 20 µg a cerca de 10.000 µg, de preferência, cerca de 20 µg a cerca 1000 µg (por exemplo, 25 µg, 50 µg, 100 µg, 200 µg, 500 µg, 750 µg) de um composto presentemente descrito. A dose diária total com um aerossol estará dentro da faixa de cerca de 100 µg a cerca de 100 mg (por exemplo, 200 µg, 500 µg, 1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg). Em certas modalidades, a dose diária total com um aerossol geralmente estará dentro da faixa de cerca de 100 µg a cerca de 10 mg (por exemplo, 200 µg, 500 µg, 1 mg, 2 mg, 5 mg, 7,5 mg). A administração pode ser várias vezes ao dia, por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5 ou 8 vezes, fornecendo, por exemplo, 1, 2 ou 3 doses de cada vez.

[0395] Os compostos da presente invenção podem ser preparados usando os métodos descritos na presente invenção, juntamente com métodos sintéticos conhecidos por aqueles versados na técnica de síntese orgânica, química medicinal e campos relacionados, ou variações dos mesmos. As reações são realizadas em solventes quando apropriado para os reagentes e materiais empregues e são adequadas para as transformações sendo efetuadas. Os materiais de partida para os exemplos aqui contidos estão comercialmente disponíveis ou são prontamente preparados por métodos padrão a partir de materiais conhecidos. Por exemplo, as seguintes reações são ilustrações, mas não limitações da preparação de alguns dos materiais de partida e exemplos usados neste documento.

[0396] Exemplos

[0397] Exemplos de Síntese

[0398] Preparação do Composto 7-1



Esquema 4

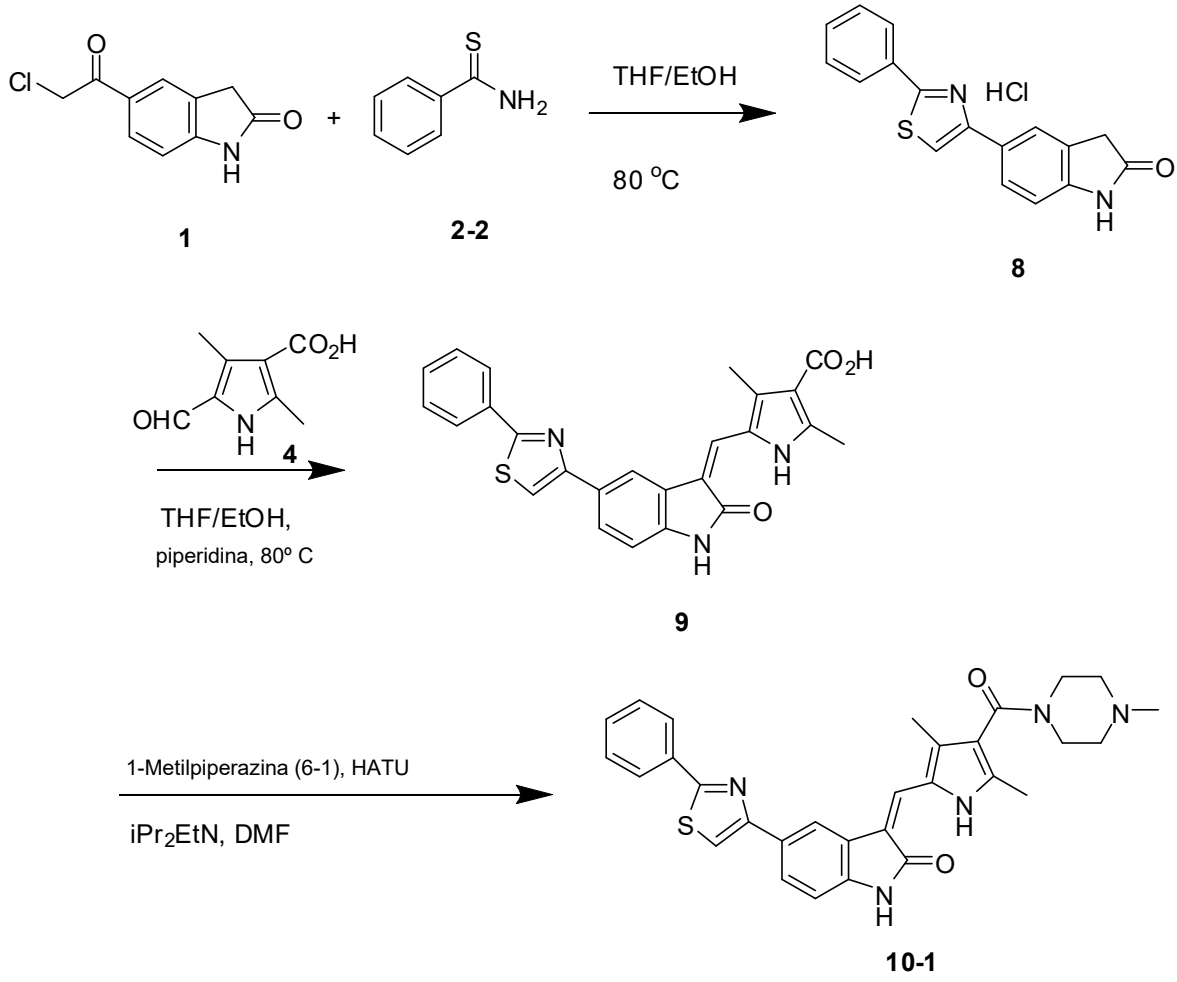
[0399] A uma suspensão de 5-cloroacetiloxindol 1 (42 mg, 0,2 mmol) em EtOH / THF (2 mL / 1 mL) foi adicionada tioacetamida 2-1 (15 mg, 0,2 mmol). A mistura foi aquecida a 80º C por 16 h antes de resfriar. A solução foi concentrada em vácuo para obter um sólido laranja 3. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10,50 (br. S, 1H), 7,72 - 7,80 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,86 (d, 1H, J = 8,63 Hz), 3,42 - 4,54 (m, 2H); MS m / z 231,10 (M + H).

[0400] A uma solução de 3 (53 mg, 0,2 mmol) em EtOH / THF (2 mL / 1 mL) (ou usando a mistura reacional acima em solução de EtOH / THF (2 mL / 1 mL)) foi adicionado ácido 5-formil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico 4 (33,4 mg, 0,2 mmol) e piperidina (21,8 μL). A mistura foi aquecida a 80º C durante 2 horas. Após resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura reacional foi filtrada e lavada com EtOH (1 mL) para obter o sólido avermelhado 5. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13,80 (s, 1H), 12,10 (br.s , 1H), 11,08 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,78 - 7,81 (m, 2H), 6,94 (d, 1H, J = 8,11 Hz), 2,74 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,52 (s, 3H); MS m / z 380,21 (M + H).

[0401] A uma solução de 5 (20 mg, 0,052 mmol) em DMF (1,5 mL) foi adicionado HATU (24 mg, 0,063 mmol), diisopropiletilamina (30 μL, 0,168 mmol) e 1-metilpiperazina 6-1 (10 μL, 0,090 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas e depois concentrada em vácuo. Ao resíduo foi adicionado

CH_2Cl_2 (2 mL) e extraído com H_2O (3 x 1,5 mL). A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (CH_2Cl_2 / MeOH / Et_3N) para obter um sólido amarelo 7-1. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 11,00 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,65 - 7,78 (m, 2H), 6,94 (d, 1H, J = 8,18 Hz), 3,02 - 3,20 (m, 4H), 2,74 (s, 3H), 2,5-2,58 (m, 4H), 2,5 (s, 6H), 2,3 (s, 3H); MS m / z 462,20 (M + H).

[0402] Preparação do Composto 10-1



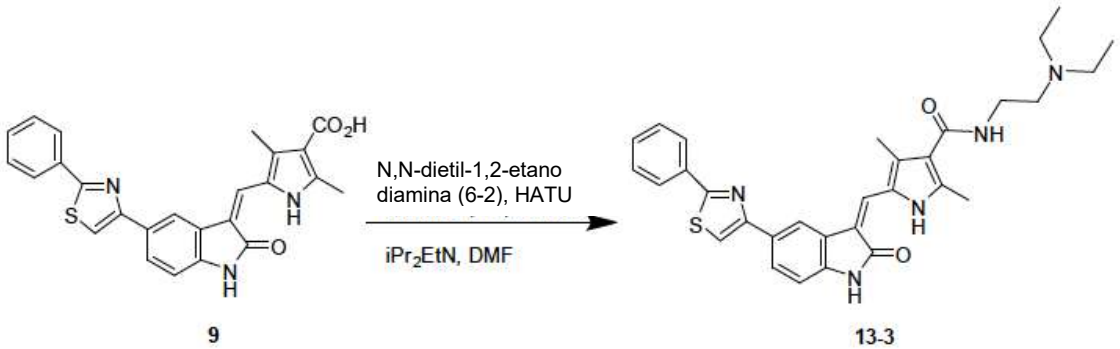
Esquema 5

[0403] A uma suspensão de 5-cloroacetiloxindol 1 (820 mg, 4 mmol) em EtOH / THF (20 mL / 20 mL) foi adicionada tiobenzamida 2-2 (550 mg, 4 mmol). A mistura foi aquecida a 80º C por 16 h antes de resfriar. A solução foi concentrada em vácuo para obter um sólido laranja 8. MS m / z 293,20 (M + H).

[0404] A este sólido 8 foi adicionado EtOH / THF (20 mL / 20 mL) (ou usando a mistura de reação acima), ácido 5- formil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico 4 (668 mg, 4 mmol) e piperidina (400 μL). A mistura foi aquecida a 80º C durante 5 horas. Depois de resfriada até a temperatura ambiente, a mistura reacional foi filtrada e lavada com EtOH (1 mL) para obter o sólido laranja 9. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13,80 (s, 1H), 12,40 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,07 - 8,12 (m, 3H), 7,94 (d, 1H, J = 8,00 Hz), 7,86 (s, 1H), 7,55 - 7,6 (m, 3H), 7,01 (d, 1H, J = 8,10 Hz), 2,59 (s, 3H), 2,57 (s, 3H); MS m / z 442,20 (M + H).

[0405] A uma solução de 9 (34 mg, 0,077 mmol) em DMF (1,5 mL) foi adicionado HATU (35 mg, 0,092 mmol), diisopropiletilamina (30 μL, 0,168 mmol) e 1-metilpiperazina 6-1 (15 μL, 0,13 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas e depois concentrada em vácuo. O resíduo foi adicionado CH_2Cl_2 (2 mL) e extraído com H_2O (3 x 1,5 mL). A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (CH_2Cl_2 / MeOH / Et_3N) para obter um sólido amarelo 10-1. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13,68 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,07 - 8,10 (m, 3H), 7,91 (d, 1H, J = 8,00 Hz), 7,80 (s, 1H), 7,68 - 7,76 (m, 2H), 7,52 - 7,58 (m, 1H), 7,01 (d, 1H, J = 8,10 Hz), 3,02 - 3,15 (m, 4H), 2,52 - 2,58 (m, 4H), 2,5 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,33 (s, 3H); MS m / z 524,20 (M + H).

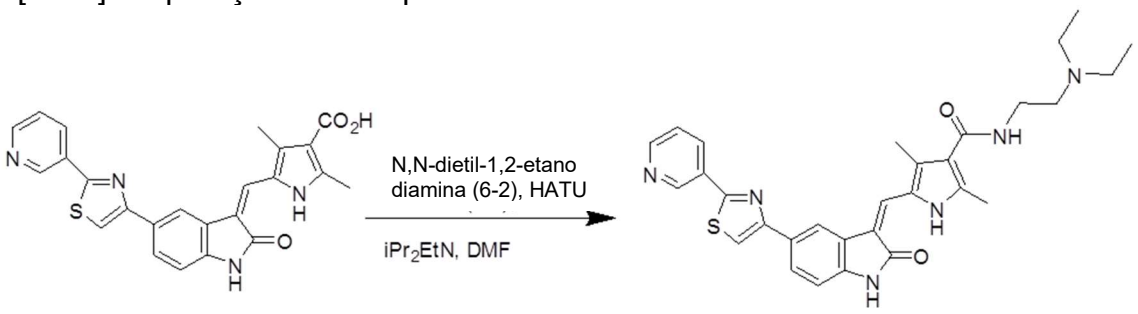
[0406] Preparação do Composto 13-3



Esquema 6

[0407] A uma solução de 9 (1,55 g, 3,5 mmol) em DMF (130 mL) foi adicionado HATU (1,6 g, 4,2 mmol), diisopropiletilamina (1,6 mL, 9,2 mmol) e N,N-dietil-1,2-etano diamina 6-2 (0,6 mL, 4,2 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas e depois concentrada em vácuo. Ao resíduo foi adicionado CH_2Cl_2 (800 mL) e extraído com H_2O (200 mL), $NaHCO_3$ saturado (200 mL), H_2O (2 x 200 mL) e salmoura (200 mL). A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 e concentrada em vácuo. Ao resíduo foi adicionada uma pequena quantidade de MeOH e filtração para obter um sólido amarelo 13-3. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13,70 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,07 - 8,10 (m, 3H), 7,92 (d, 1H, J = 8,10 Hz), 7,81 (s, 1H), 7,3 - 7,6 (m, 3H), 7,00 (d, 1H, J = 8,10 Hz), 3,2 -3,3 (m, 2H), 2,5 - 2,6 (m, 6H), 2,51 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,00 (t, 6H, J = 6,90 Hz); MS m / z 540,20 (M + H).

[0408] Preparação do Composto 18-5



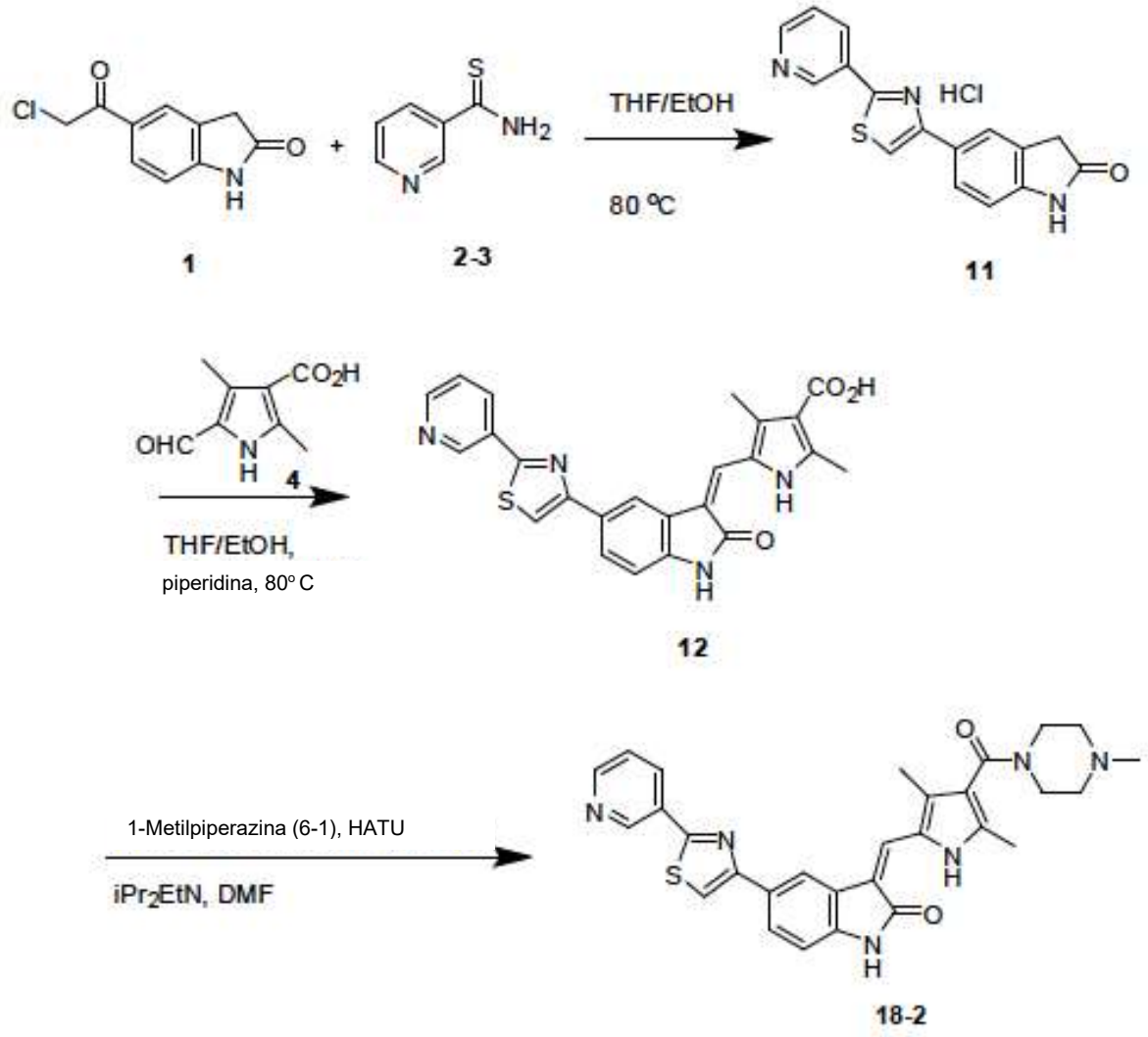
Esquema 7

[0409] A uma solução do sólido 12 (44 mg, 0,10 mmol) em DMF (1,5 mL) foi adicionado HATU (35 mg, 0,12 mmol), diisopropiletilamina (50 μL, 0,33 mmol) e N,N-dietil-1,2-etano diamina 6-2 (23 μL, 0,2 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas e depois concentrada em vácuo. Ao resíduo foi adicionado CH_2Cl_2 (2 mL) e extraído com H_2O (1,5 mL). A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (CH_2Cl_2 / MeOH / Et_3N) para obter um sólido amarelo 18-5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,60 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,18 (d, 1H, J = 1,60 Hz), 8,64 (dd, 1H, J = 4,80, 1,60 Hz), 8,33 - 8,37 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H, J = 8,00, 1,60 Hz), 7,71 (s, 1H), 7,50

(dd, J = 8,00, 4,80 Hz, 1H), 7,36 - 7,39 (m, 1H), 6,91 (d, 1H, J = 8,00 Hz), 3,20 (q, J = 7,10 Hz, 4H), 2,4 - 2,6 (m, 4H), 0,90 (t, J = 7,10 Hz, 6H); MS m / z 525,20 (M + H). MS m / z 541,20 (M + H).

[0410] O composto 18-5 pode ser preparado a partir do composto 12 e N,N-dietil-1,2-etano diamina 6-2 usando um método análogo ao usado para a preparação do composto 18-2 mostrado no próximo exemplo.

[0411] Preparação do Composto 18-2



Esquema 8

[0412] A uma suspensão de 5-cloroacetiloxindol 1 (42 mg, 0,2 mmol) em EtOH / THF (1 mL / 1 mL) foi adicionada tionicotinamida 2-3 (27,8 mg, 0,2 mmol). A mistura foi aquecida a 80º C por 16 h antes de resfriar. A solução foi concentrada em vácuo para

obter um sólido laranja 11. MS m / z 294,20 (M + H).

[0413] A este sólido 11 foi adicionado EtOH / THF (1 mL / 1 mL), ácido 5- formil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (33,4 mg, 0,2 mmol) e piperidina (21,8 μL). A mistura foi aquecida a 80º C durante 2 horas. Após resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura reacional foi concentrada e filtrada para obter o sólido laranja 12. MS m / z 443,20 (M + H).

[0414] A uma solução do sólido 12 (44 mg, 0,10 mmol) em DMF (1,5 mL) foi adicionado HATU (35 mg, 0,12 mmol), diisopropiletilamina (50 μL, 0,33 mmol) e 1-metilpiperazina 6-1 (30 μL, 0,26 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas e depois concentrada em vácuo. Ao resíduo foi adicionado CH_2Cl_2 (2 mL) e extraído com H_2O (1,5 mL). A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (CH_2Cl_2 / MeOH / Et_3N) para obter um sólido amarelo 18-2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,55 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,20 (d, 1H, J = 1,60 Hz), 8,64 (dd, 1H, J = 4,70, 1,60 Hz), 8,35 - 8,37 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,84 (dd, 1H, J = 8,00, 1,60 Hz), 7,71 (s, 1H), 7,52 (ddd, J = 8,00, 4,70, 0,70 Hz) , 1H), 6,92 (d, 1H, J = 8,00 Hz), 3,07 - 3,2 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,24 - 2,3 (m, 4H), 2,13 (s, 3H); MS m / z 525,20 (M + H).

[0415] Ensaios Biomédicos

[0416] Exemplo 1: Os compostos da invenção evitam o acúmulo excessivo de triglicerídeos em células hepáticas humanas

[0417] As modalidades preferenciais dos compostos da invenção foram avaliadas quanto à sua capacidade de inibir o acúmulo de gordura, aqui na cultura de células, a fim de ver se eles podem ser usados no tratamento de doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD), incluindo sua forma mais extrema NASH.

[0418] Uma série de experimentos in vitro foi realizada pela primeira vez com várias culturas de hepatócitos humanos. Por exemplo, células hepáticas HepG2 humanas foram incubadas com ácido palmitoleico 1,6 mM em meio EMEM por 48 horas na

presença de Composto 13-3 0,1 μM ou veículo de controle, DMSO. Após 48 horas, as células foram coletadas e o teor de triglicerídeos intracelulares foi medido por um kit bioquímico (Biovision, Mountain View, CA) conforme descrito por Derdak e outros. J Hepatol. 2013; 58 (4): 785-91. Como mostrado na figura (Figura 1A), o tratamento com ácido palmitoleico aumentou substancialmente o teor de triglicerídeos intracelulares nas células HepG2, ainda que este evento foi acentuadamente suprimido pelo Composto 13-3, mostrando um forte efeito inibidor sobre o acúmulo de gordura nas células hepáticas humanas.

[0419] Os efeitos no acúmulo de triglicerídeos do Composto 13-3-1, Composto 13-3-2, Composto 13-3-3, Composto 13-3-5, Composto 13-3-6, Composto 13-3-7, Composto 18-2, Composto 13-3-10 e Composto 13-3-11, como compostos exemplificativos da invenção, foram testados. As células hepáticas HepG2 humanas foram incubadas com ácido palmitoleico 0,8 mM em meio EMEM por 24 horas na presença de compostos 0,1 μM da invenção ou veículo de controle, DMSO. Subsequentemente, as células foram lavadas com PBS e o teor de gordura intracelular foi medido por coloração dupla AdipoRed / Hoechst 33258, que foi avaliada por fluorometria. Conforme mostrado na figura (Figura 1B), o tratamento com ácido palmitoleico aumentou substancialmente o teor de triglicerídeos intracelulares nas células HepG2, ainda que este evento foi acentuadamente suprimido por cada um dos nove compostos respectivamente, mostrando um efeito inibidor comparável ou maior no acúmulo de gordura em células hepáticas humanas em comparação com o Composto 13-3.

[0420] E os efeitos do Composto 001, Composto 004, Composto 006, Composto 013, Composto 132, Composto 133 e Composto 134, como outros compostos exemplificativos da invenção, também foram testados. As células hepáticas HepG2 humanas foram incubadas com ácido palmitoleico 0,8 mM em meio EMEM por 48 horas na presença de compostos 0,1 μM da invenção ou veículo de controle, DMSO.

Subsequentemente, as células foram lavadas com PBS e o teor de gordura intracelular foi medido por coloração dupla AdipoRed / Hoechst 33258, que foi avaliada por fluorometria. Como mostrado na figura (Figura 1C), o tratamento com ácido palmitoleico aumentou substancialmente o teor de triglicerídeos intracelulares nas células HepG2, ainda que este evento foi acentuadamente suprimido pelos sete deuterídeos respectivamente, mostrando um efeito inibidor comparável ou maior no acúmulo de gordura em células hepáticas humanas em comparação com o Composto 13-3.

[0421] Esta observação levou a uma hipótese de que os compostos da invenção podem ter um efeito hepatotrópico intrínseco; ao afetar diretamente o metabolismo dos ácidos graxos hepáticos, eles podem aliviar a esteatose hepática e subsequente lesão hepática em um modelo murino de NAFLD. Para testar esta hipótese, foi avaliada a eficácia terapêutica do Composto 13-3 em um modelo de NAFLD induzido por dieta rica em gordura (HFD).

[0422] Exemplo 2: O tratamento com Composto 13-3 diminui o ganho de peso corporal em camundongos alimentados com HFD sem restringir a ingestão diária de calorias ou água e melhora acentuadamente os sintomas de NAFLD em um modelo de camundongo

[0423] A fim de avaliar a eficácia in vivo do Composto 13-3 em melhorar a obesidade e melhorar a NAFLD / NASH, uma dieta rica em gordura modificada (HFD) usada anteriormente foi empregue para induzir obesidade e doença hepática gordurosa grave em camundongos (Derdak e outros. Journal of Hepatology 2013; 58 (4): 785-91).

[0424] Camundongos C57Bl/6J machos de cinco semanas de idade (12-18 por grupo, Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) foram alimentados à vontade com uma dieta rica em gordura modificada ou dieta de controle (Bioserv, Frenchtown, NJ) por 15 semanas. O perfil calórico de HFD modificado (60% das calorias da gordura)

assemelhava-se à composição de uma dieta publicada anteriormente que efetivamente induziu a obesidade, esteatose e resistência à insulina nesta cepa de camundongo (Cong e outros. Life Sci 2008; 82: 983 a 990). Verificou-se a eficácia dessa dieta em induzir a obesidade e a NAFLD em vários estudos piloto. No final do regime de alimentação de 15 semanas, essa dieta causou elevação substancial de ALT – indicativa de lesão hepática – nesses camundongos.

[0425] Após 15 semanas em HFD modificado, os camundongos foram colocados em um regime de dosagem do Composto 13-3 (ou veículo de controle), no qual a dose introdutória de 5 mg / kg (p.o., t.i.w. nas primeiras 3 semanas) foi seguida pela administração de dose terapêutica de 10 mg / kg (p.o., t.i.w. por 5 semanas adicionais). Durante o curso do tratamento com o fármaco, os animais foram monitorados diariamente quanto a alterações no peso corporal, ingestão de comida / água e efeitos adversos.

[0426] Conforme mostrado na Figura 2A, o tratamento com o Composto 13-3 não apenas evitou ganho de peso adicional nos camundongos em HFD, mas também desencadeou uma perda de peso gradual. Como a Figura 2B demonstra, havia uma diferença acentuada de cerca de -20% no peso corporal entre os camundongos tratados com o Composto 13-3 e os camundongos tratados com veículo de controle em HFD no momento da eutanásia. Além disso, a perda de peso induzida pelo Composto 13-3 em camundongos alimentados com HFD não foi associada à diminuição da ingestão de alimentos ou ingestão de água (Figuras 2C e 2D), indicando que uma composição farmacêutica compreendendo o composto da invenção deve geralmente ser muito segura com pouco efeito colateral negativo.

[0427] Mais importante, o tratamento com o Composto 13-3 melhorou significativamente os sintomas de NAFLD / NASH, como uma visão geral macroscópica dos fígados de animais tratados indicados no momento da eutanásia (Figura 2E). A alimentação rica em gordura nos camundongos tratados com veículo

promoveu aumento do fígado devido ao acúmulo de gordura ectópica neste órgão. O fígado aumentado parecia amarelo pálido consistente com metamorfose gordurosa. Em nítido contraste, o Composto 13-3 diminuiu acentuadamente o tamanho do fígado nos camundongos alimentados com HFD e ajudou a manter uma aparência marrom mais escura e saudável (painel da extrema direita). O efeito benéfico no tamanho e na aparência do fígado é consistente com o efeito anti-NAFLD / NASH hipotético do Composto 13-3, um composto exemplificativo da invenção.

[0428] Exemplo 3: O tratamento com o Composto 13-3 diminui a esteatose hepática em camundongos alimentados com HFD

[0429] De acordo com o efeito hepatotrópico intrínseco do Composto 13-3 indicado pelos exemplos de teste acima, alterações drásticas no fígado de camundongos alimentados com HFD tratados com Composto 13-3 foram observadas no momento da eutanásia.

[0430] A alimentação HFD nos camundongos tratados com veículo promoveu aumento do fígado devido ao acúmulo de gordura ectópica neste órgão. A Figura 3A fornece a observação macroscópica de que o Composto 13-3 foi capaz de diminuir profundamente o peso do fígado e atenuar a metamorfose gordurosa no fígado de camundongos alimentados com HFD em comparação com seus companheiros de ninhada tratados com veículo. Esta observação foi ainda confirmada medindo-se os pesos dos fígados (Figura 3B) e expressando-os em proporção ao peso corporal (Figura 3C). O tamanho do fígado de camundongos alimentados com HFD tratados com o Composto 13-3 foi essencialmente comparável aos animais magros, indicando que o composto diminuiu acentuadamente ou preveniu o acúmulo de gordura ectópica, induzindo uma regressão drástica ou inibição dos sintomas de NASH em camundongos alimentados com HFD.

[0431] Exemplo 4: O tratamento com o composto 13-3 diminui a esteatose micro- e macro-vesicular em camundongos alimentados com HFD

[0432] A eficácia pronunciada do Composto 13-3 na melhora da NAFLD foi ainda suportada por análise microscópica das amostras de fígado colhidas (Figura 4). A coloração com hematoxilina-eosina (H&E) (linha superior) revelou uma arquitetura hepática desorganizada, esteatose micro- e macro-vesicular grave com balonismo de hepatócitos e inflamação nos fígados de camundongos tratados com veículo alimentados com HFD na coluna do meio, todos os sintomas de NASH. Todas essas alterações patológicas foram acentuadamente suprimidas pelo tratamento com o Composto 13-3, pois a imagem histológica na coluna da direita era notavelmente similar ao controle negativo na coluna da esquerda, ambos mostrando nenhum desses sintomas de NASH.

[0433] Além disso, a coloração com tricromo de Masson (linha do meio) revelou fibrose de estágio 1 nos camundongos tratados com veículo alimentados com HFD. No entanto, a evidência de fibrose portal e perisinusoidal leve foi encontrada apenas no grupo tratado com veículo alimentado com HFD, enquanto os camundongos alimentados com HFD tratados com o Composto 13-3 não exibiram quaisquer sinais de fibrose.

[0434] Finalmente, usando coloração de ácido periódico de Schiff (PAS), foi demonstrado que o glicogênio hepático foi depletado das zonas 2 e 3 e foi substituído por gordura no grupo tratado com veículo alimentado com HFD, de acordo com o início de resistência hepática à insulina. Em contraste, a evidência de depleção hepática de glicogênio não estava presente nos fígados de camundongos tratados com o Composto 13-3 alimentados com HFD.

[0435] Exemplo 5: O Composto 13-3 diminui acentuadamente o Escore de Atividade de NAFLD (NAS) e a produção de colágeno

[0436] Neste exemplo, o efeito do Composto 13-3 no fígado foi investigado adicionalmente.

[0437] A avaliação microscópica de lâminas de fígado coradas com hematoxilina-

eosina (H&E) foi realizada por um patologista especialista para determinar o efeito do tratamento com o fármaco no escore de atividade de NAFLD (NAS), como uma leitura primária para a eficácia anti-NAFLD do Composto 13-3. O escore NAS composto é frequentemente usado para descrever a gravidade das alterações patológicas características vistas em NAFLD / NASH (Kleiner DE e outros. Hepatology. 2005; 41 (6): 1313-21), incluindo esteatose, inflamação lobular (Figura 5A) e balonismo hepatocelular (Figura 5B).

[0438] É importante ressaltar que o escore NAS foi substancialmente menor nos camundongos alimentados com HFD tratados com o Composto 13-3 do que em seus companheiros de ninhada tratados com veículo (Figura 5C). Esta melhora drástica no escore NAS também foi associada a uma diminuição acentuada na produção hepática de colágeno tipo I, alfa 1 (Figura 5D), medida por PCT quantitativa em tempo real com sondas disponíveis comercialmente (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA). A inibição da produção de colágeno no fígado indica que o Composto 13-3 também pode ter propriedades antifibróticas, o que é muito favorável para o propósito de tratamento ou prevenção de NAFLD / NASH. Em conclusão, o tratamento com o Composto 13-3 melhora todos os aspectos importantes da NAFLD / NASH, incluindo esteatose, inflamação, balonismo de hepatócitos e fibrose. Portanto, as composições farmacêuticas baseadas no Composto 13-3 e outros compostos da invenção provavelmente fornecerão um tratamento viável de NAFLD e especialmente de NASH.

[0439] Exemplo 6: O Composto 13-3 reduz acentuadamente o teor de triglicerídeos hepáticos e lesões hepáticas

[0440] As conclusões acima dos achados microscópicos também foram suportadas por ensaios bioquímicos caracterizando o teor de triglicerídeos hepáticos (Figura 6A) e os níveis séricos de ALT / AST (Figuras 6B-6D).

[0441] Usando um ensaio bioquímico padrão para medir os triglicerídeos hepáticos (Biovision, Mountain View, CA), foi mostrado que o tratamento com o Composto 13-3

preveniu a esteatose induzida por HFD (Figura 6A). Essa alteração bioquímica é muito importante, pois o acúmulo de gordura ectópica foi relacionado à lipotoxicidade e lesão hepatocelular. A extensão da lesão hepática foi caracterizada pela medição dos níveis séricos de duas enzimas hepáticas ALT (Figura 6B) e AST (Figura 6C) (UMASS Mouse Phenotyping Center Analytical Core, Worcester, MA) no momento da eutanásia. A observação de que em camundongos alimentados com HFD e tratados com veículo, os aumentos nos níveis de AST não foram tão acentuados quanto no aumento nos níveis de ALT, o que indica que a gravidade da NAFLD neste modelo animal pode ter sido modesta (Figuras 6B e 6C). No entanto, o fato de que o tratamento com o Composto 13-3 foi capaz de prevenir amplamente a diminuição drástica na relação de AST:ALT sérica em camundongos tratados com veículo alimentados com HFD (uma indicação de elevação de ALT trazida pela alimentação com HFD) (Figura 6D), destaca o profundo efeito hepatoprotetor do composto da invenção.

[0442] Exemplo 7: O Composto 13-3 aumenta a expressão de mediadores de oxidação de ácidos graxos, e melhora a resistência à leptina em camundongos alimentados com dieta rica em gordura

[0443] Para estudar o efeito do Composto 13-3 sobre os mediadores do metabolismo dos ácidos graxos, empregou-se PCR quantitativa em tempo real usando sondas disponíveis comercialmente para avaliar os mediadores do metabolismo dos ácidos graxos em camundongos alimentados com HFD tratados com o Composto 13-3. Como mostrado nas Figuras 7A-7E, a expressão gênica de alguns mediadores chave da oxidação de ácidos graxos, como CPT1a (Figura 7A), uma enzima que catalisa a etapa de limitação de taxa de oxidação de ácidos graxos na mitocôndria, de ACOX1 peroxisomal (Figura 7B) e de FGF21 (Figura 7C), uma hepatocina recentemente descrita com pronunciada eficácia anti-NAFLD e eficácia hepatoprotetora (ver Maratos-Flier E Exp Cell Res (2017) 360 (1): 2 a 5; Sonoda J, e outros. Horm Mol Biol

Clin Investig (2017) 30 (2); Xu J, e outros. Diabetes (2009) 58 (1): 250 a 259; Li H, e outros. Diabetes (2012) 61 (4): 797 a 806; Desai BN, e outros. Mol Metab (2017) 6 (11): 1395 a 1406), foi aumentada pelo tratamento com o Composto 13-3 em camundongos alimentados com HFD. Observa-se especialmente a elevação pronunciada na expressão do gene FGF21 mostrada na Figura 7C. Muitos dos efeitos metabólicos benéficos estão ligados ao FGF21, e o próprio FGF21 pode aumentar ainda mais a oxidação de ácidos graxos (Xu J, e outros. Diabetes (2009) 58 (1): 250 a 259; Li H, e outros. Diabetes (2012) 61 (4): 797 a 806). Portanto, também se mediu os níveis séricos de FGF21 usando um kit ELISA disponível comercialmente. Descobriu-se que o tratamento de camundongos alimentados com HFD com o Composto 13-3 também aumentou os níveis séricos de FGF21 (Figura 7D). Essas descobertas sugerem que o Composto 13-3 pode ativar mecanismos intrínsecos que promovem a oxidação de ácidos graxos.

[0444] Um efeito supressor de FGF21 exógeno sobre os níveis de leptina circulante foi previamente observado em primatas não humanos. Consequentemente, também se mediu os níveis de leptina sérica usando um kit ELISA disponível comercialmente. Descobriu-se que o Composto 13-3 diminuiu significativamente os aumentos induzidos por HFD nos níveis de leptina, indicando resistência à leptina melhorada que resulta do tratamento com um composto da invenção (Figura 7E).

[0445] Exemplo 8: O Composto 13-3 diminui a expressão de alvos adipogênicos chave em fígados gordurosos de camundongos alimentados com dieta rica em gordura

[0446] Estes dados sugerem que o Composto 13-3 pode aumentar a expressão de alvos PPAR-α à jusante que estão diretamente envolvidos na oxidação de ácidos graxos (CPT1a, ACOX1) e a expressão de FGF21 que pode por si só aumentar ainda mais a oxidação de ácidos graxos (Xu J, e outros. Diabetes (2009) 58 (1): 250 a 259; Li H, e outros. Diabetes (2012) 61 (4): 797 a 806). O FGF21 também foi associado à

supressão da adipogênese pela supressão de PPAR-γ, FABP4 e CD36 hepático (Xu J, e outros. Diabetes (2009) 58 (1): 250 a 259). Em vista disso, avaliou-se a seguir a expressão desses mediadores de adipogênese em fígados de camundongos alimentados com HFD tratados com o Composto 13-3. Descobriu-se que o Composto 13-3 suprimiu a expressão do gene PPAR-γ (Figura 8A) e da proteína – a última foi avaliada por Western-blotting seguido por densitometria (Figura 8B) – no fígado, e também diminuiu a expressão gênica de FABP4 (Figura 8C) e CD36 (Figura 8D), indicativo de aumento da sinalização de FGF21. Esses achados sugerem que o aumento da oxidação e eliminação dos ácidos graxos, juntamente com a diminuição da adipogênese, são elementos chave da eficácia anti-NAFLD / NASH do composto da invenção.

[0447] Em resumo, o composto da invenção, em uma modalidade representativa como o Composto 13-3, é um novo agente atraente no tratamento de NAFLD incluindo NASH. O composto da invenção exibe um efeito hepatotrópico intrínseco que foi observado em cultura de células hepáticas humanas e em um modelo de camundongo in vivo. O composto da invenção mostrou especificamente a capacidade de promover a oxidação de ácidos graxos e inibir a síntese de novo de ácidos graxos. Coletivamente, esses eventos levariam à diminuição da esteatose hepática, inflamação, fibrose e lesão hepática. Portanto, o composto da invenção é um candidato extremamente forte no tratamento de NAFLD, incluindo NASH.

[0448] Equivalentes

[0449] Os exemplos representativos são destinados a ajudar a ilustrar a invenção, e não são destinados, nem devem ser interpretados como limitando o escopo da invenção. Na verdade, várias modificações da invenção e muitas outras modalidades da mesma, além daquelas mostradas e descritas aqui, tornar-se-ão aparentes para aqueles versados na técnica a partir do conteúdo completo deste documento, incluindo os exemplos e as referências aos documentos científicos e literatura

patentária incluída aqui. Os exemplos contêm informações adicionais importantes, exemplificação e orientação que podem ser adaptadas à prática desta invenção em suas várias modalidades e seus equivalentes.

[0450] A menos que definido de outra forma, todos os termos técnicos e científicos usados neste documento têm o mesmo significado como comumente entendido por alguém versado na técnica. Embora quaisquer métodos e materiais similares ou equivalentes aos descritos neste documento também possam ser usados na prática ou teste da presente descrição, os métodos e materiais preferidos são agora descritos. Os métodos citados neste documento podem ser realizados em qualquer ordem que seja logicamente possível, além de uma ordem particular descrita.

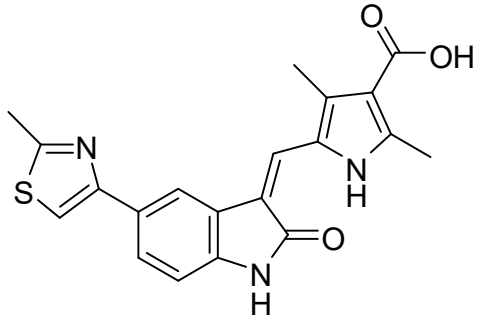
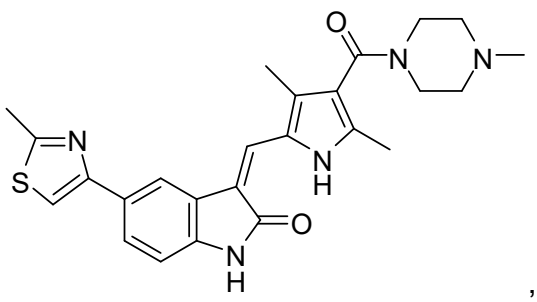
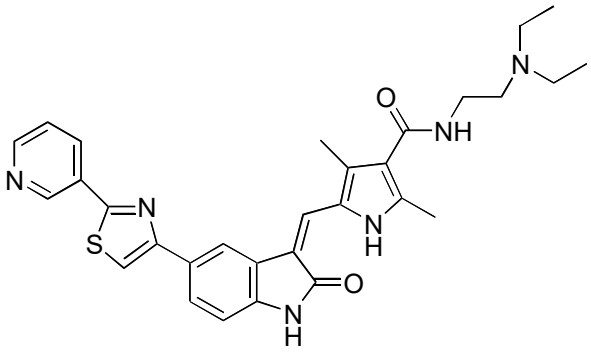
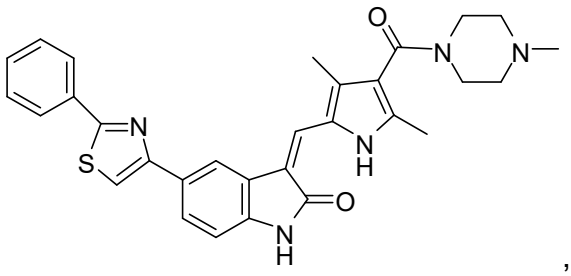
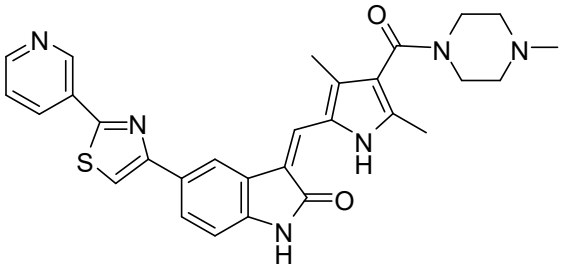
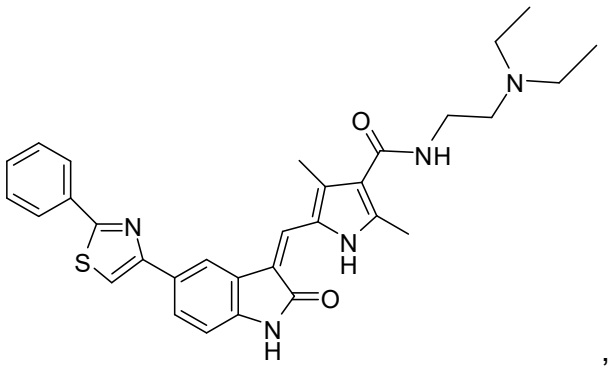
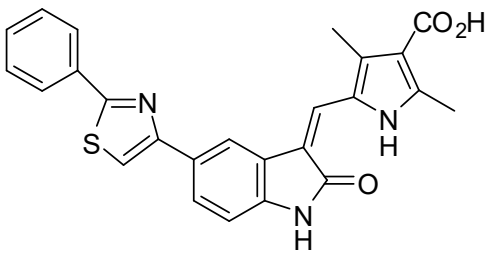
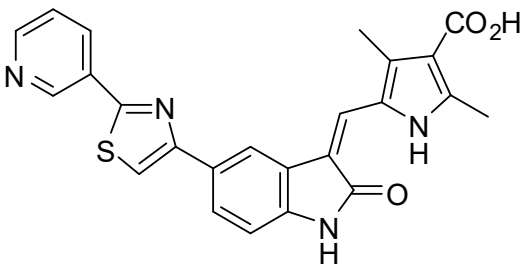
[0451] Incorporação por Referência

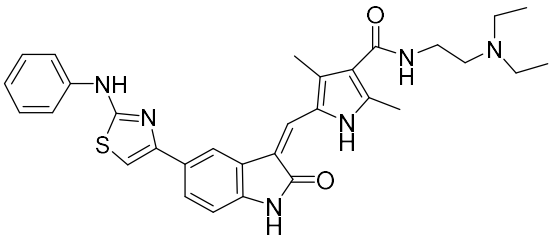
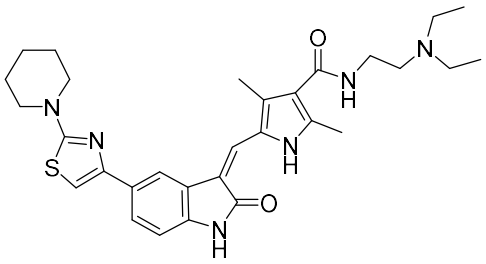
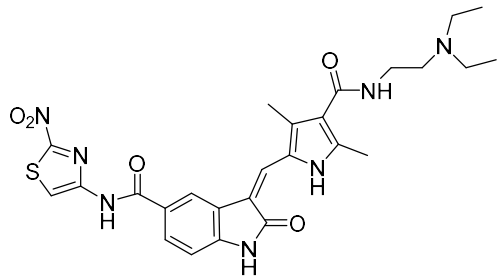
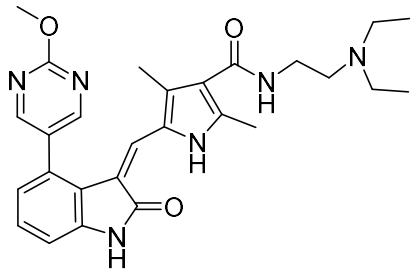
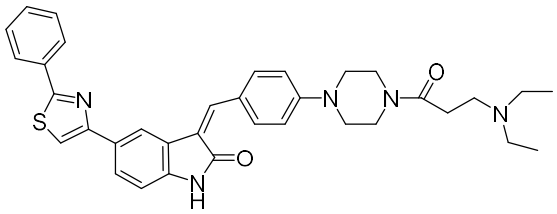
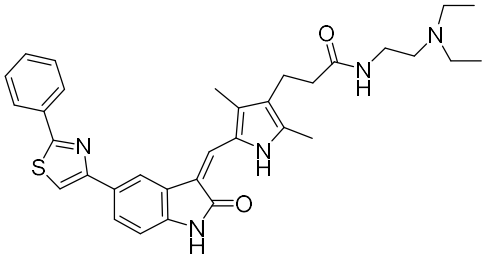
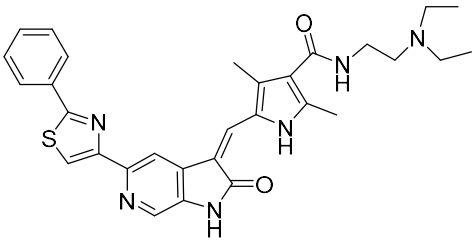
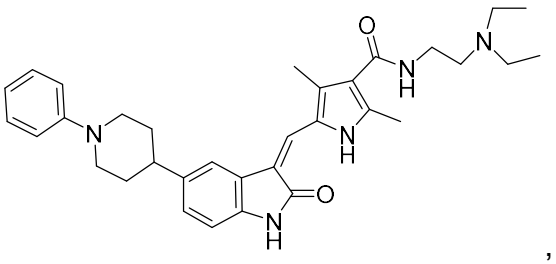
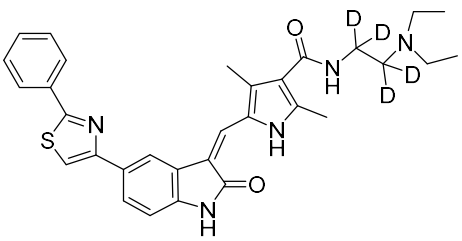
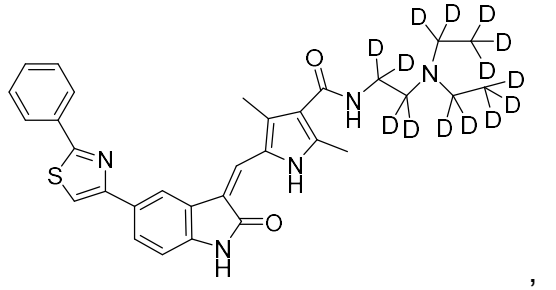
[0452] As referências e citações a outros documentos, tais como patentes, pedidos de patentes, publicações de patentes, periódicos, livros, artigos, conteúdo da rede, foram feitas nesta descrição. Todos esses documentos são aqui incorporados por referência em sua totalidade para todos os fins, em toda a extensão permitida pela lei. Qualquer material, ou parte dele, que é dito ser incorporado por referência neste documento, mas que entra em conflito com as definições existentes, declarações ou outro material de descrição explicitamente estabelecido neste documento, só é incorporado na medida em que nenhum conflito surja entre esse material incorporado e o presente material de descrição. Em caso de conflito, o conflito deve ser resolvido em favor da presente descrição como a descrição preferencial.

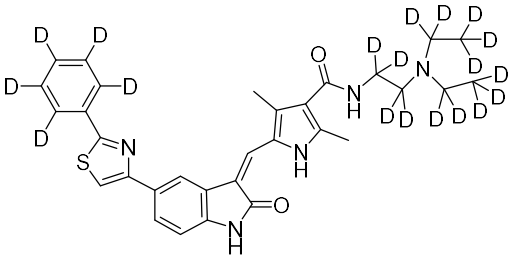
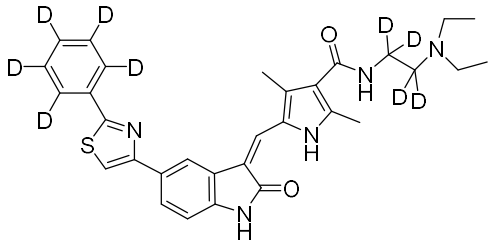
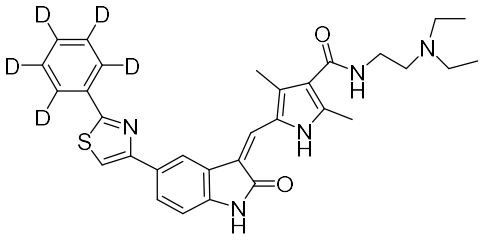
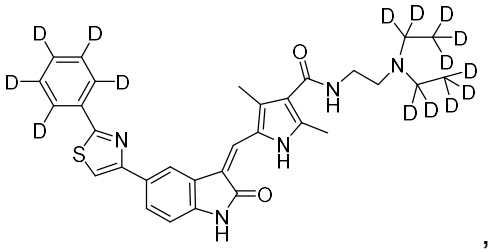
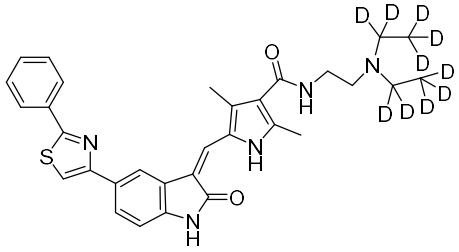
REIVINDICAÇÕES

1. Método para tratar doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD) em um mamífero, incluindo um ser humano, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar a um sujeito mamífero em necessidade de tratamento:

(a) uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo um composto selecionado a partir do grupo que consiste de:


,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

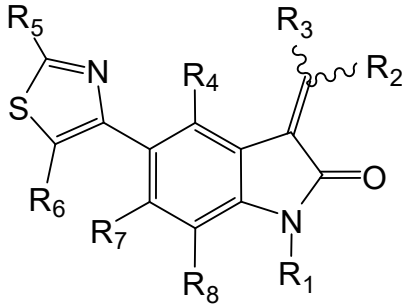

,

,

,

, e

,

ou um enantiômero, diastereômero, tautômero, ou sal farmaceuticamente aceitável, solvato, éster ou pró-fármaco do mesmo que é eficaz no tratamento ou prevenção de NAFLD em um mamífero, incluindo um ser humano, e

(b) um excipiente farmaceuticamente aceitável, carreador ou diluente.

2. Método para tratar doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD) em um mamífero, incluindo um ser humano, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar a um sujeito mamífero em necessidade de tratamento:

(a) uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I:


(I)

ou um enantiômero, diastereômero, tautômero, ou sal farmaceuticamente

aceitável, solvato, éster ou pró-fármaco do mesmo que é eficaz no tratamento ou prevenção de NAFLD em um mamífero, incluindo um ser humano, e

em que os símbolos têm os seguintes significados e são, para cada ocorrência, selecionados independentemente:

R_1 é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, OR_a, SR_a, $S(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, ou $C(=O)NR_bR_c$;

R_2 é heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída;

R_3 é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída;

R_4, R_7 e R_8 são, cada um, independentemente hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, CF_3, OCF_3, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_e$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, ou $NR_bP(=O)_2R_e$;

R_5 é alquila ou alquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, amino ou amino substituído;

R_6 é hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, CF_3, OCF_3, alquila ou alquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída ou OR_a;

R_a é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou

arila ou arila substituída;

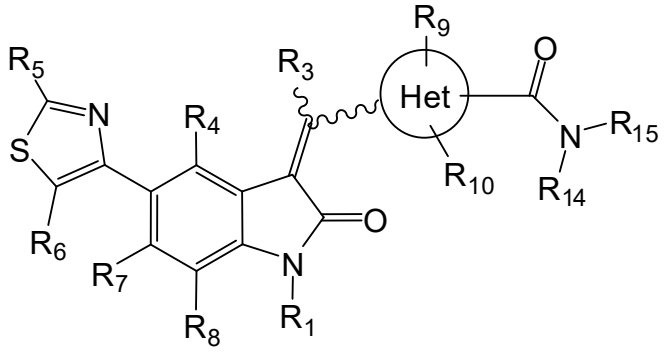
R_b, R_c e R_d são independentemente hidrogênio, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída, ou os ditos R_b e R_c juntamente com o N ao qual estão ligados opcionalmente formam um heterociclo ou heterociclo substituído;

R_e é alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída; e

(b) um excipiente farmaceuticamente aceitável, carreador ou diluente.

3. Método para tratar doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD) em um mamífero, incluindo um ser humano, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar a um sujeito mamífero em necessidade de tratamento:

(a) uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula II:



(II)

ou um enantiômero, diastereômero, tautômero, ou sal farmaceuticamente aceitável, solvato, éster ou pró-fármaco do mesmo que é eficaz no tratamento ou prevenção de NAFLD em um mamífero, incluindo um ser humano, e

em que os símbolos têm os seguintes significados e são, para cada ocorrência, selecionados independentemente a partir de:

Het é um anel aromático de 5 ou 6 membros contendo pelo menos um heteroátomo selecionado a partir de N, O e S;

R_1 é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, OR_a, SR_a, $S(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, ou $C(=O)NR_bR_c$;

R_3 e R_{10} são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída;

R_4, R_7 e R_8 são, cada um, independentemente hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, CF_3, OCF_3, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_e$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, ou $NR_bP(=O)_2R_e$;

R_5 é alquila ou alquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, amino ou amino substituído;

R_6 e R_9 são, cada um, independentemente hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, CF_3, OCF_3, alquila ou alquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, ou OR_a;

R_{14} e R_{15} são independentemente hidrogênio, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída, ou os ditos R_{14} e R_{15} juntamente com o N ao qual estão ligados opcionalmente formam um heterociclo ou heterociclo substituído;

R_a é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída,

cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída;

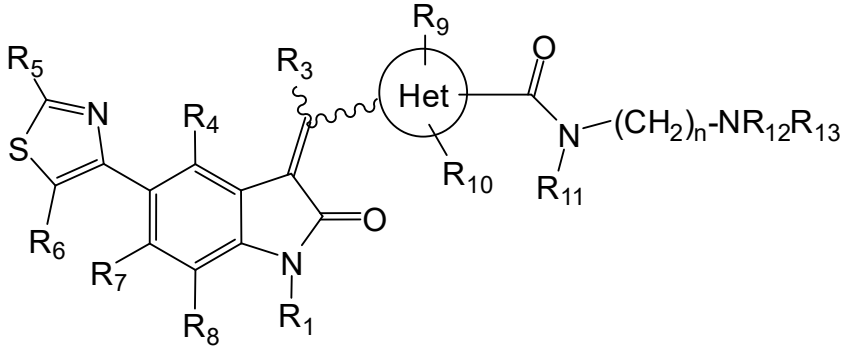
R_b, R_c e R_d são independentemente hidrogênio, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída, ou os ditos R_b e R_c juntamente com o N ao qual estão ligados opcionalmente formam um heterociclo ou heterociclo substituído;

R_e é alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída; e

(b) um excipiente farmaceuticamente aceitável, carreador ou diluente.

4. Método para tratar doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD) em um mamífero, incluindo um ser humano, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar a um sujeito mamífero em necessidade de tratamento:

(a) uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula III:



(III)

ou um enantiômero, diastereômero, tautômero, ou sal farmaceuticamente aceitável, solvato, éster ou pró-fármaco do mesmo que é eficaz no tratamento ou prevenção de NAFLD em um mamífero, incluindo um ser humano, e

em que os símbolos têm os seguintes significados e são, para cada ocorrência, selecionados independentemente a partir de:

Het é um anel aromático de 5 ou 6 membros contendo pelo menos um

heteroátomo selecionado a partir de N, O e S;

R_1 é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, OR_a, SR_a, $S(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, ou $C(=O)NR_bR_c$;

R_3 e R_{10} são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída;

R_4, R_7 e R_8 são, cada um, independentemente hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, CF_3, OCF_3, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_e$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, ou $NR_bP(=O)_2R_e$;

R_5 é alquila ou alquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, amino ou amino substituído;

R_6 e R_9 são, cada um, independentemente hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, CF_3, OCF_3, alquila ou alquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída ou OR_a;

R_{11} é hidrogênio ou C_{1-4} alquila;

R_{12} e R_{13} são independentemente hidrogênio, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída, ou os ditos R_{12} e R_{13} juntamente com o N ao qual estão ligados formam opcionalmente um heterociclo ou heterociclo substituído;

n é um número inteiro selecionado a partir de 2, 3, 4, 5 e 6;

R_a é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída;

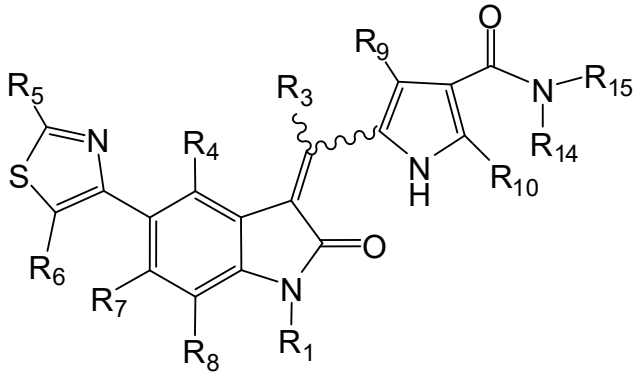
R_b, R_c e R_d são independentemente hidrogênio, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída, ou os ditos R_b e R_c juntamente com o N ao qual estão ligados opcionalmente formam um heterociclo ou heterociclo substituído;

R_e é alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída; e

(b) um excipiente farmaceuticamente aceitável, carreador ou diluente.

5. Método para tratar doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD) em um mamífero, incluindo um ser humano, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar a um sujeito mamífero em necessidade de tratamento:

(a) uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula IV:



(IV)

ou um enantiômero, diastereômero, tautômero, ou sal farmaceuticamente aceitável, solvato, éster ou pró-fármaco do mesmo que é eficaz no tratamento ou

prevenção de NAFLD em um mamífero, incluindo um ser humano, e

em que os símbolos têm os seguintes significados e são, para cada ocorrência, selecionados independentemente a partir de:

Het é um anel aromático de 5 ou 6 membros contendo pelo menos um heteroátomo selecionado a partir de N, O e S;

R_1 é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, OR_a, SR_a, $S(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, ou $C(=O)NR_bR_c$;

R_3 e R_{10} são cada um independentemente hidrogênio, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída;

R_4, R_7 e R_8 são, cada um, independentemente hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, CF_3, OCF_3, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_e$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, ou $NR_bP(=O)_2R_e$;

R_5 é alquila ou alquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, amino ou amino substituído;

R_6 e R_9 são, cada um, independentemente hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, CF_3, OCF_3, alquila ou alquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída ou OR_a;

R_{14} e R_{15} são independentemente hidrogênio, alquila ou alquila substituída,

cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída, ou os ditos R_{14} e R_{15} juntamente com o N ao qual estão ligados opcionalmente formam um heterociclo ou heterociclo substituído;

R_a é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída;

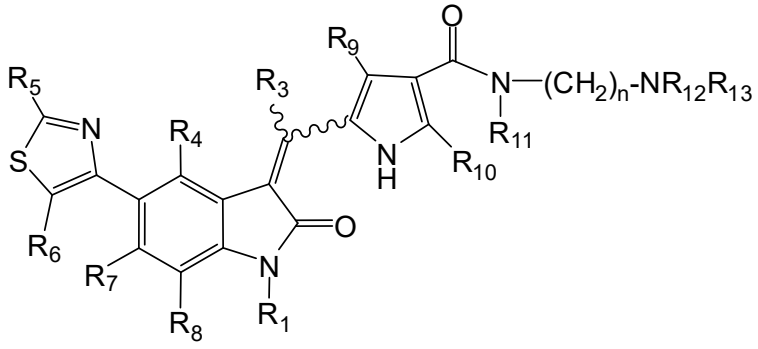
R_b, R_c e R_d são independentemente hidrogênio, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída, ou os ditos R_b e R_c juntamente com o N ao qual estão ligados opcionalmente formam um heterociclo ou heterociclo substituído;

R_e é alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída; e

(b) um excipiente farmaceuticamente aceitável, carreador ou diluente.

6. Método para tratar doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD) em um mamífero, incluindo um ser humano, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar a um sujeito mamífero em necessidade de tratamento:

(a) uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula V:



(V)

ou um enantiômero, diastereômero, tautômero ou sal farmaceuticamente

aceitável, solvato, éster ou pró-fármaco do mesmo que é eficaz no tratamento ou prevenção de NAFLD em um mamífero, incluindo um ser humano, e

em que os símbolos têm os seguintes significados e são, para cada ocorrência, selecionados independentemente a partir de:

R_1 é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, OR_a, SR_a, $S(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, ou $C(=O)NR_bR_c$;

R_3 e R_{10} são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída;

R_4, R_7 e R_8 são, cada um, independentemente hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, CF_3, OCF_3, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_e$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, ou $NR_bP(=O)_2R_e$;

R_5 é alquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, amino ou amino substituído;

R_6 e R_9 são, cada um, independentemente hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, CF_3, OCF_3, alquila ou alquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída ou OR_a;

R_{11} é hidrogênio ou C_{1-4} alquila;

R_{12} e R_{13} são independentemente hidrogênio, alquila ou alquila substituída,

cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída, ou os ditos R_{12} e R_{13} juntamente com o N ao qual estão ligados formam opcionalmente um heterociclo ou heterociclo substituído;

n é um número inteiro selecionado a partir de 2, 3, 4, 5 e 6;

R_a é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída;

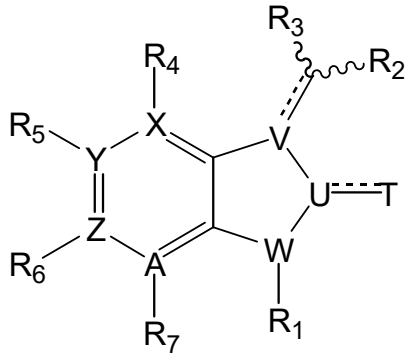
R_b, R_c e R_d são independentemente hidrogênio, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída, ou os ditos R_b e R_c juntamente com o N ao qual estão ligados opcionalmente formam um heterociclo ou heterociclo substituído;

R_e é alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída; e

(b) um excipiente farmaceuticamente aceitável, carreador ou diluente.

7. Método para tratar doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD) em um mamífero, incluindo um ser humano, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar a um sujeito mamífero em necessidade de tratamento:

(a) uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição farmacêutica que compreende um composto de Fórmula VI:



(VI)

ou um enantiômero, diastereômero, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável, solvato, éster ou pró-fármaco do mesmo que é eficaz no tratamento ou prevenção de NAFLD em um mamífero, incluindo um ser humano, e

em que os símbolos têm os seguintes significados e são, para cada ocorrência, selecionados independentemente a partir de:

R_1 é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, OR_a, SR_a, $S(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, ou $C(=O)NR_bR_c$;

R_2 é heterociclo monocíclico ou bicíclico ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída;

R_3 é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, halogênio, $-OR_a$, $-C(O)R_a$, $-C(O)OR_a$, $-NR_aR_b$, or $S(O)_2NR_aR_b$;

R_4, R_5, R_6 e R_7 são, cada um, independentemente hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, trihalometila, OCF_3, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_e$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, ou $NR_bP(=O)_2R_e$;

T é O, S ou R_a;

U, V e W são, cada um, independentemente um carbono, N, O ou S;

X, Y, Z e A são, cada um, independentemente um carbono ou N, com a condição de que o anel no qual X, Y, Z e A existem seja aromático;

com a condição de que

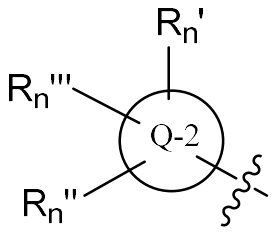
um de R_4, R_5, R_6 e R_7 é heterociclo substituído ou arila substituída,

e

R_4, R_5, R_6 ou R_7 está ausente se X, Y, Z ou A, respectivamente, é um heteroátomo;

em que

o heterociclo substituído e a arila substituída em R_4, R_5, R_6 e R_7 é o seguinte grupo:



em que

Q-2 é heterociclo, $C(=O)NR_bR_c$ ou arila;

$R_{n'}$, $R_{n''}$ e $R_{n'''}$ são, cada um, independentemente hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, trihalometila, OCF_3, alquila ou alquila substituída, OR_a, SR_a, $C(=O)R_a$, $C(=O)OR_a$, NH_2, $S(O)_2NH_2$, NR_bR_c, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída;

R_a é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída;

R_b, R_c e R_d são independentemente hidrogênio, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída, ou os ditos R_b e R_c juntamente com o N ao qual estão ligados opcionalmente formam um heterociclo ou heterociclo substituído; e

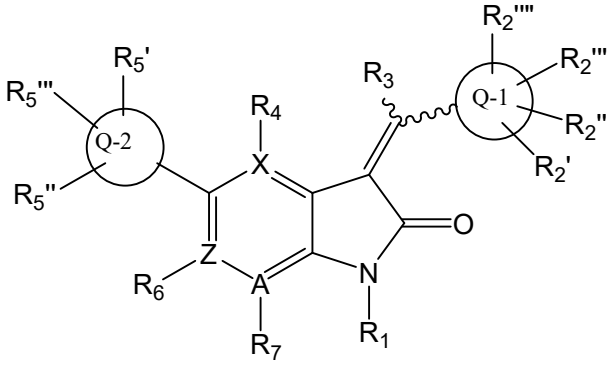
R_e é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída,

cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída; e

(b) um excipiente farmaceuticamente aceitável, carreador ou diluente.

8. Método para tratar doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD) em um mamífero, incluindo um ser humano, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar a um sujeito mamífero em necessidade de tratamento:

(a) uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula VII:



(VII)

ou um enantiômero, diastereômero, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável, solvato, éster ou pró-fármaco do mesmo que é eficaz no tratamento ou prevenção de NAFLD em um mamífero, incluindo um ser humano, e

em que os símbolos têm os seguintes significados e são, para cada ocorrência, selecionados independentemente a partir de:

R_1 é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, OR_a, SR_a, $S(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, ou $C(=O)NR_bR_c$;

R_3 é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, halogênio, $-OR_a$, $-C(O)R_a$, $-C(O)OR_a$, $-NR_aR_b$, ou $S(O)_2NR_aR_b$;

R_4, R_6 e R_7 são, cada um, independentemente hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, trihalometila, OCF_3, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_e$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, ou $NR_bP(=O)_2R_e$;

X, Z e A são, cada um, independentemente um carbono ou N, com a condição de que o anel no qual X, Z e A existem seja aromático;

Q-1 e Q-2 são independentemente heterociclo, $C(=O)NR_bR_c$ ou arila;

$R_{2'}$, $R_{2''}$, $R_{2'''}$ e $R_{2''''}$ estão, cada um, independentemente ausentes, são hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, trihalometila, OCF_3, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, ou OR_a, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_e$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, ou $NR_bP(=O)_2R_e$,

$R_{5'}$, $R_{5''}$ e $R_{5'''}$ são, cada um, independentemente hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, CF_3, OCF_3, alquila ou alquila substituída, OR_a, SR_a, $C(=O)R_a$, $C(=O)OR_a$, NH_2, $S(O)_2NH_2$, NR_bR_c, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída;

em que

R_a é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída;

R_b, R_c e R_d são independentemente hidrogênio, alquila ou alquila substituída,

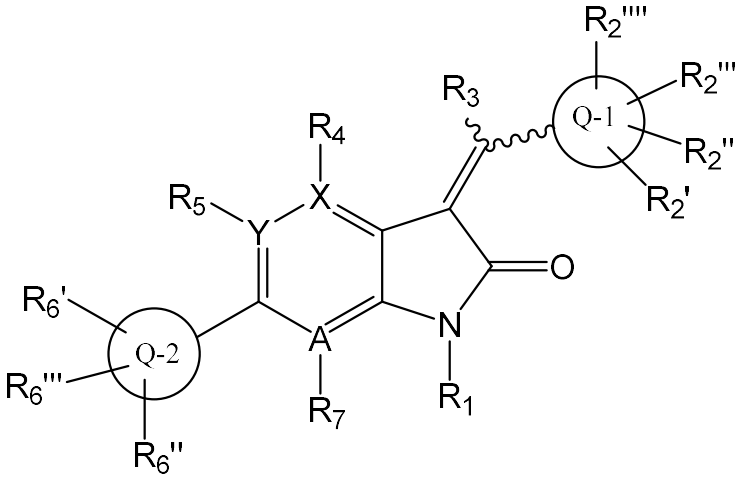
cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída, ou os ditos R_b e R_c juntamente com o N ao qual estão ligados opcionalmente formam um heterociclo ou heterociclo substituído; e

R_e é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída; e

(b) um excipiente farmaceuticamente aceitável, carreador ou diluente.

9. Método para tratar doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD) em um mamífero, incluindo um ser humano, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar a um sujeito mamífero em necessidade de tratamento:

(a) uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula VIII:



(VIII)

ou um enantiômero, diastereômero, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável, solvato, éster ou pró-fármaco do mesmo que é eficaz no tratamento ou prevenção de NAFLD em um mamífero, incluindo um ser humano, e

em que os símbolos têm os seguintes significados e são, para cada ocorrência, selecionados independentemente a partir de:

R_1 é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída,

cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, OR_a, SR_a, $S(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, ou $C(=O)NR_bR_c$;

R_3 é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, halogênio, $-OR_a$, $-C(O)R_a$, $-C(O)OR_a$, $-NR_aR_b$, ou $S(O)_2NR_aR_b$;

R_4, R_5 e R_7 são, cada um, independentemente hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, trihalometila, OCF_3, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_e$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, ou $NR_bP(=O)_2R_e$;

X, Y e A são, cada um, independentemente um carbono ou N, com a condição de que o anel no qual X, Y e A existem seja aromático;

Q-1 e Q-2 são, cada um, independentemente heterociclo, $C(=O)NR_bR_c$ ou arila;

$R_{2'}$, $R_{2''}$, $R_{2'''}$ e $R_{2''''}$ estão, cada um, independentemente ausentes, são hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, trihalometila, OCF_3, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, ou OR_a, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_e$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, ou $NR_bP(=O)_2R_e$,

$R_{6'}$, $R_{6''}$ e $R_{6'''}$ são, cada um, independentemente hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, trihalometila, OCF_3, alquila ou alquila substituída, OR_a, SR_a, $C(=O)R_a$,

$C(=O)OR_a$, NH_2, $S(O)_2NH_2$, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída;

em que

R_a é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída;

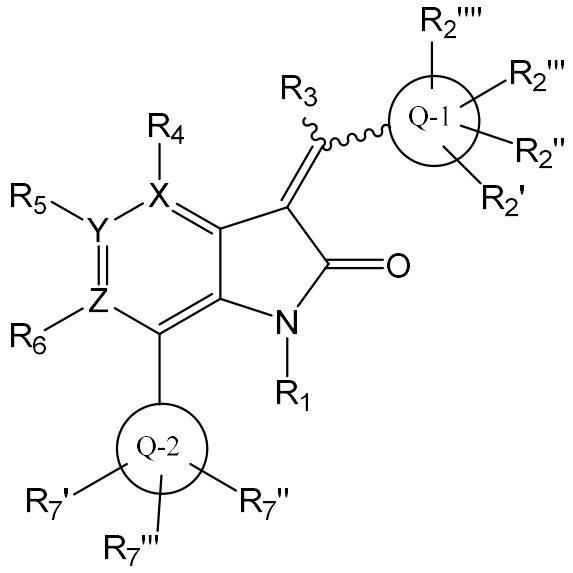
R_b, R_c e R_d são independentemente hidrogênio, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída, ou os ditos R_b e R_c juntamente com o N ao qual estão ligados opcionalmente formam um heterociclo ou heterociclo substituído; e

R_e é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída; e

(b) um excipiente farmaceuticamente aceitável, carreador ou diluente.

10. Método para tratar doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD) em um mamífero, incluindo um ser humano, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar a um sujeito mamífero em necessidade de tratamento:

(a) uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula IX:



(IX)

ou um enantiômero, diastereômero, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável, solvato, éster ou pró-fármaco do mesmo que é eficaz no tratamento ou prevenção de NAFLD em um mamífero, incluindo um ser humano, e

em que os símbolos têm os seguintes significados e são, para cada ocorrência, selecionados independentemente a partir de:

R_1 é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, OR_a, SR_a, $S(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, ou $C(=O)NR_bR_c$;

R_3 é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, halogênio, $-OR_a$, $-C(O)R_a$, $-C(O)OR_a$, $-NR_aR_b$, ou $S(O)_2NR_aR_b$;

R_4, R_5 e R_6 são, cada um, independentemente hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, trihalometila, OCF_3, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$,

NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_e$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, ou $NR_bP(=O)_2R_e$;

X, Y e Z são, cada um, independentemente um carbono ou N, com a condição de que o anel no qual X, Y e Z existem seja aromático;

Q-1 e Q-2 são, cada um, independentemente heterociclo, $C(=O)NR_bR_c$ ou arila;

$R_{2'}$, $R_{2''}$, $R_{2'''}$ e $R_{2''''}$ estão, cada um, independentemente ausentes, são hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, trihalometila, OCF_3, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, ou OR_a, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_e$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, ou $NR_bP(=O)_2R_e$,

$R_{7'}$, $R_{7''}$ e $R_{7'''}$ são, cada um, independentemente hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, trihalometila, OCF_3, alquila ou alquila substituída, OR_a, SR_a, $C(=O)R_a$, $C(=O)OR_a$, NH_2, $S(O)_2NH_2$, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída;

em que

R_a é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída;

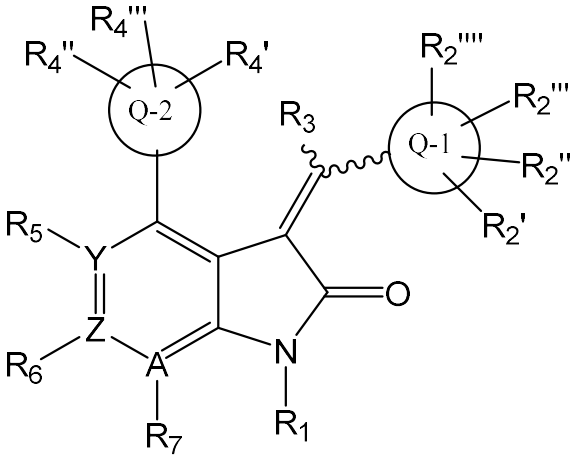
R_b, R_c e R_d são independentemente hidrogênio, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída, ou os ditos R_b e R_c juntamente com o N ao qual estão ligados opcionalmente formam um heterociclo ou heterociclo substituído; e

R_e é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída; e

(b) um excipiente farmaceuticamente aceitável, carreador ou diluente.

11. Método para tratar doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD) em um mamífero, incluindo um ser humano, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar a um sujeito mamífero em necessidade de tratamento:

(a) uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula X:



(X)

ou um enantiômero, diastereômero, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável, solvato, éster ou pró-fármaco do mesmo que é eficaz no tratamento ou prevenção de NAFLD em um mamífero, incluindo um ser humano, e

em que os símbolos têm os seguintes significados e são, para cada ocorrência, selecionados independentemente a partir de:

R_1 é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, OR_a, SR_a, $S(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, ou $C(=O)NR_bR_c$;

R_3 é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, halogênio, $-OR_a$, $-C(O)R_a$, $-C(O)OR_a$, $-NR_aR_b$, ou $S(O)_2NR_aR_b$;

R_5, R_6 e R_7 são, cada um, independentemente hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, trihalometila, OCF_3, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_e$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, ou $NR_bP(=O)_2R_e$;

Y, Z e A são, cada um, independentemente um carbono ou N, com a condição de que o anel no qual Y, Z e A existem seja aromático;

Q-1 e Q-2 são, cada um, independentemente heterociclo, $C(=O)NR_bR_c$ ou arila;

$R_{2'}$, $R_{2''}$, $R_{2'''}$ e $R_{2''''}$ estão, cada um, independentemente ausentes, são hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, trihalometila, OCF_3, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, arila ou arila substituída, ou OR_a, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_e$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, ou $NR_bP(=O)_2R_e$,

$R_{4'}$, $R_{4''}$ e $R_{4'''}$ são, cada um, independentemente hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, trihalometila, OCF_3, alquila ou alquila substituída, OR_a, SR_a, $C(=O)R_a$, $C(=O)OR_a$, NH_2, $S(O)_2NH_2$, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída;

em que

R_a é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída;

R_b, R_c e R_d são independentemente hidrogênio, alquila ou alquila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída, ou os ditos R_b e R_c juntamente com o N ao qual estão ligados opcionalmente formam um heterociclo ou substituído heterociclo; e

R_e é hidrogênio, alquila ou alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído, ou arila ou arila substituída; e

(b) um excipiente farmaceuticamente aceitável, carreador ou diluente.

12. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a NAFLD é esteato-hepatite não alcoólica (NASH).

13. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a NAFLD é esteatose simples.

14. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende adicionalmente administrar um agente adicional selecionado a partir do grupo que consiste de: uma vitamina, um medicamento para redução de lipídios, um medicamento de sensibilização à insulina, um medicamento anti-inflamatório, um medicamento para redução de colesterol, um medicamento para diabetes, um agente anti-NASH experimental, e um medicamento para perda de peso.

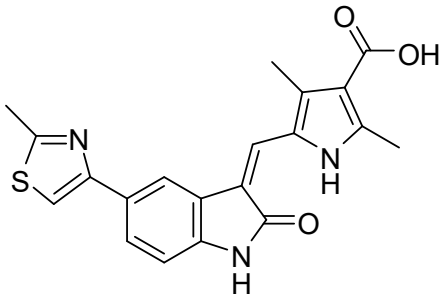
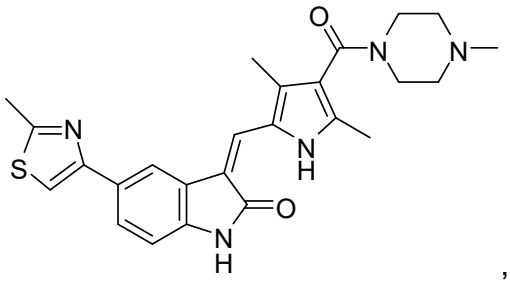
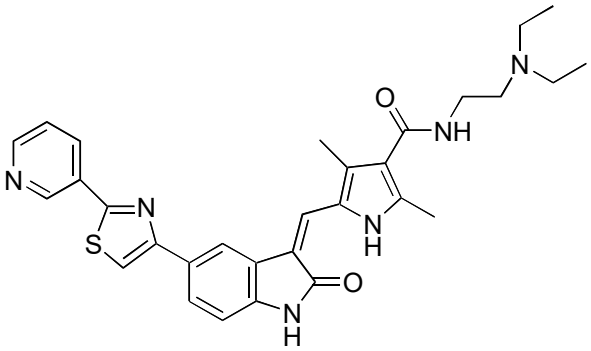
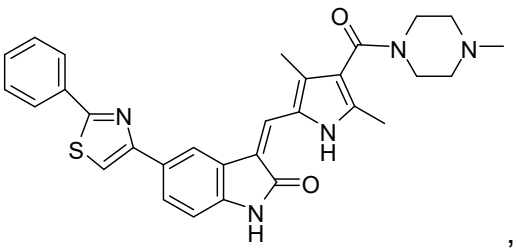
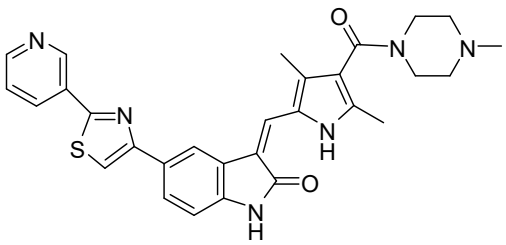
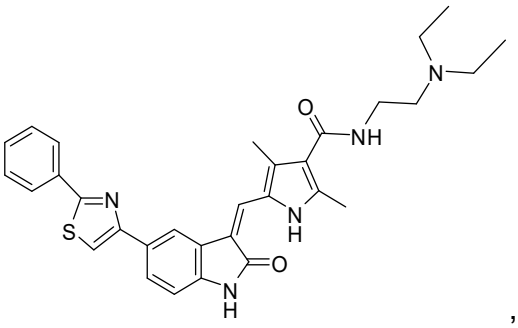
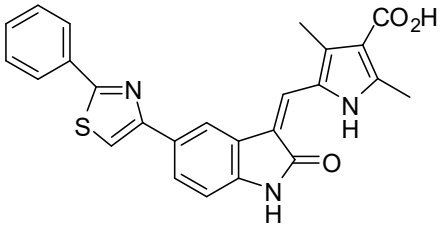
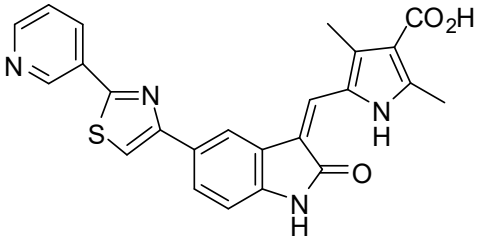
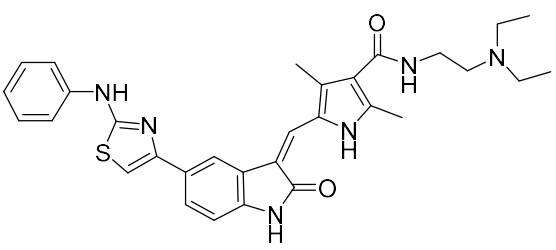
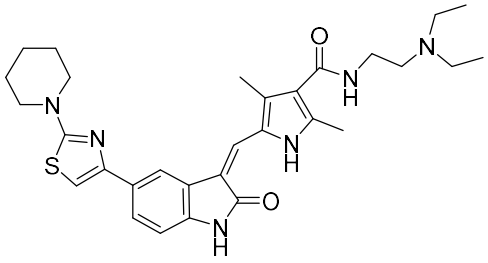
15. Método, de acordo com a reivindicação 14, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a vitamina é vitamina D ou E.

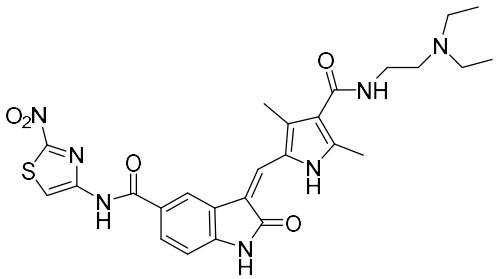
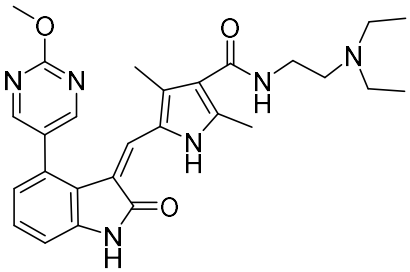
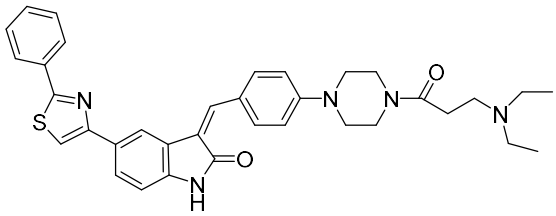
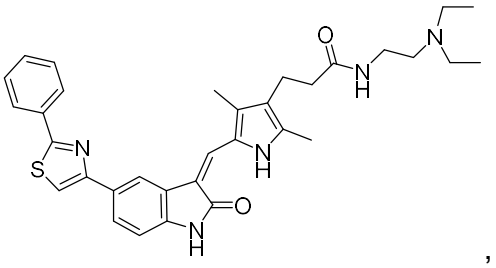
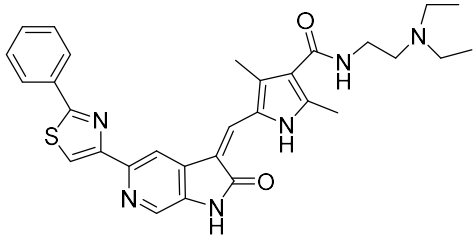
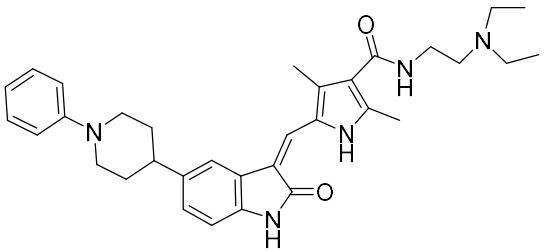
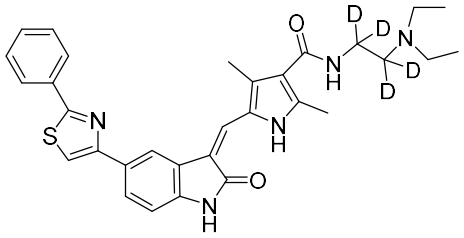
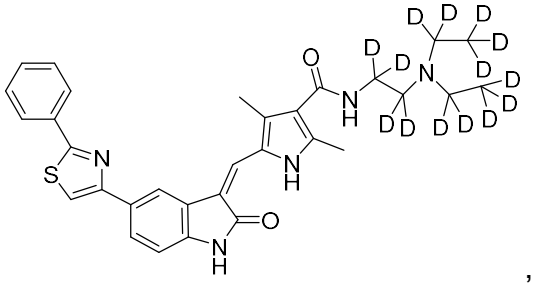
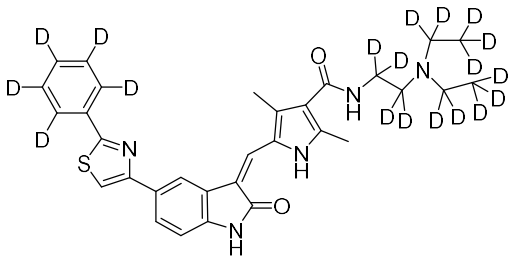
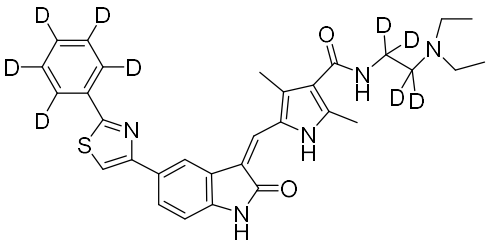
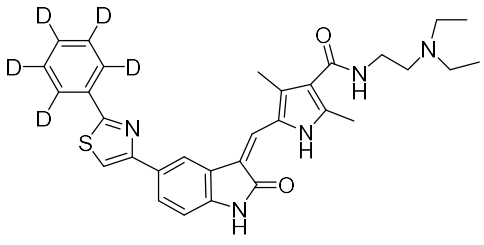
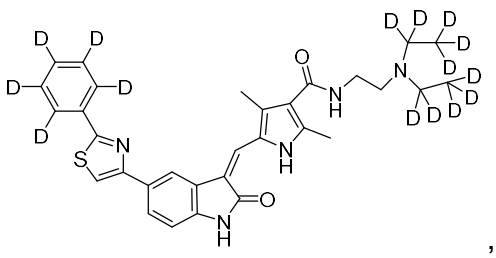
16. Método, de acordo com a reivindicação 14, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o medicamento anti-inflamatório é selecionado a partir do grupo que consiste de um medicamento antioxidante, medicamento anti-apoptótico e medicamento anti-citocina.

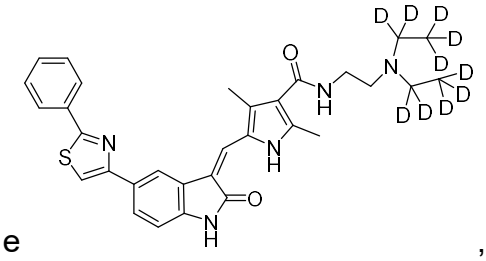
17. Método, de acordo com a reivindicação 14, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agente anti-NASH experimental é selecionado a partir do grupo que consiste de agonistas do receptor de farnesoides x, agonistas de PPAR, acetil-CoA carboxilase (ACC), antagonistas de ligandos de quimiocina CC tipo 2 e tipo 5, inibidores de quinase reguladora de sinal de apoptose (ASK1), anticorpo semelhante à lisil oxidase 2, um agente anti-hepatofibrótico, e inibidores da galectina-3.

18. Método para reduzir ou melhorar a mortalidade ou morbidade, conhecido por estar associado à doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD) em um mamífero, incluindo um ser humano, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar a um sujeito mamífero em necessidade de tratamento:

(a) uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição farmacêutica selecionada a partir do grupo que consiste de:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

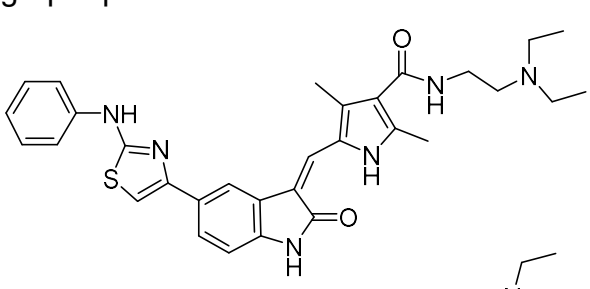
e  ,

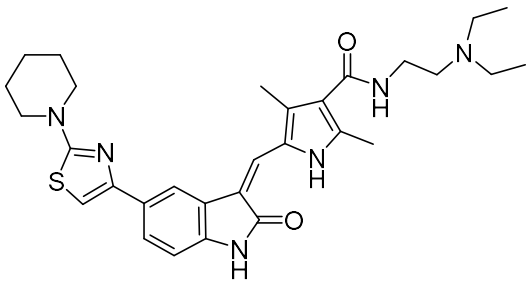
e um enantiômero, diastereômero, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável, solvato, éster ou pró-fármaco do mesmo; e

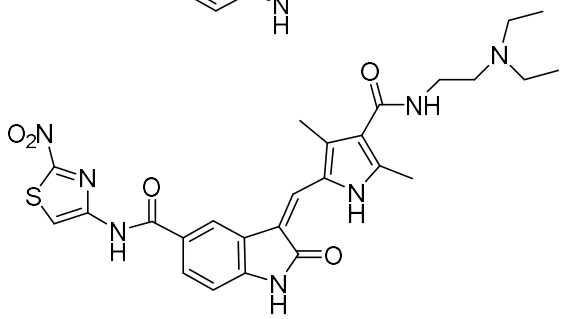
(b) um excipiente farmaceuticamente aceitável, carreador ou diluente, e

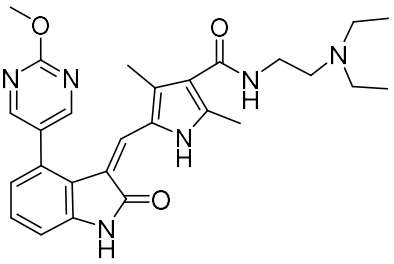
em que o sintoma ou indicação conhecida por estar associado à NAFLD é selecionado a partir do grupo que consiste de: acúmulo de gordura hepática, nível elevado de triglicerídeos hepáticos, fibrose hepática, balonismo de hepatócitos, níveis elevados de enzimas hepáticas aspartato aminotransferase (AST) e / ou alanina aminotransferase (ALT), e um escore de atividade de NAFLD (NAS) maior do que 3.

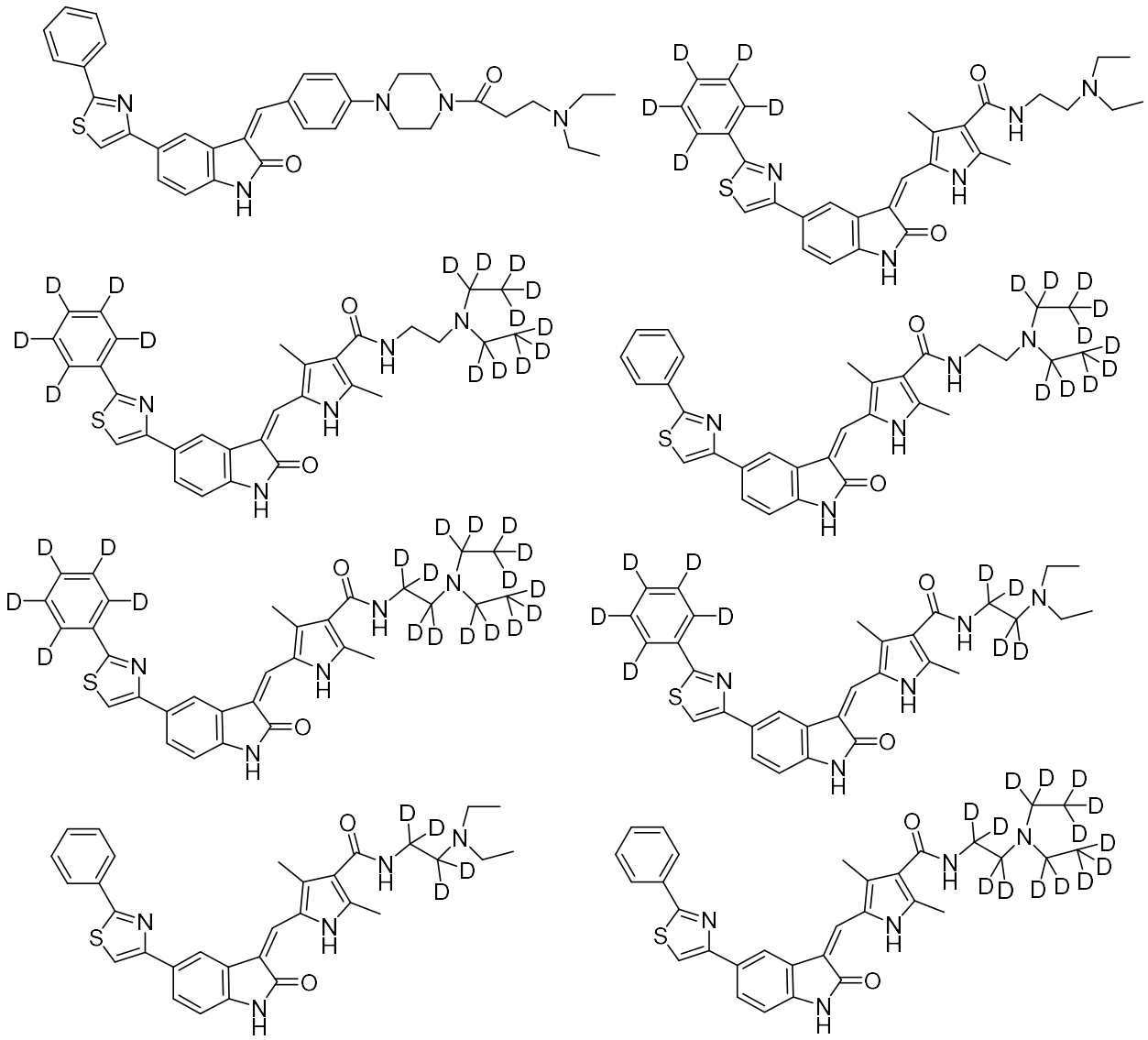
19. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é selecionado a partir do grupo que consiste de:











e um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

20. Composto, de acordo com a reivindicação 19, **CARACTERIZADO** pelo fato de que pelo menos um dos hidrogênios é um deutério.

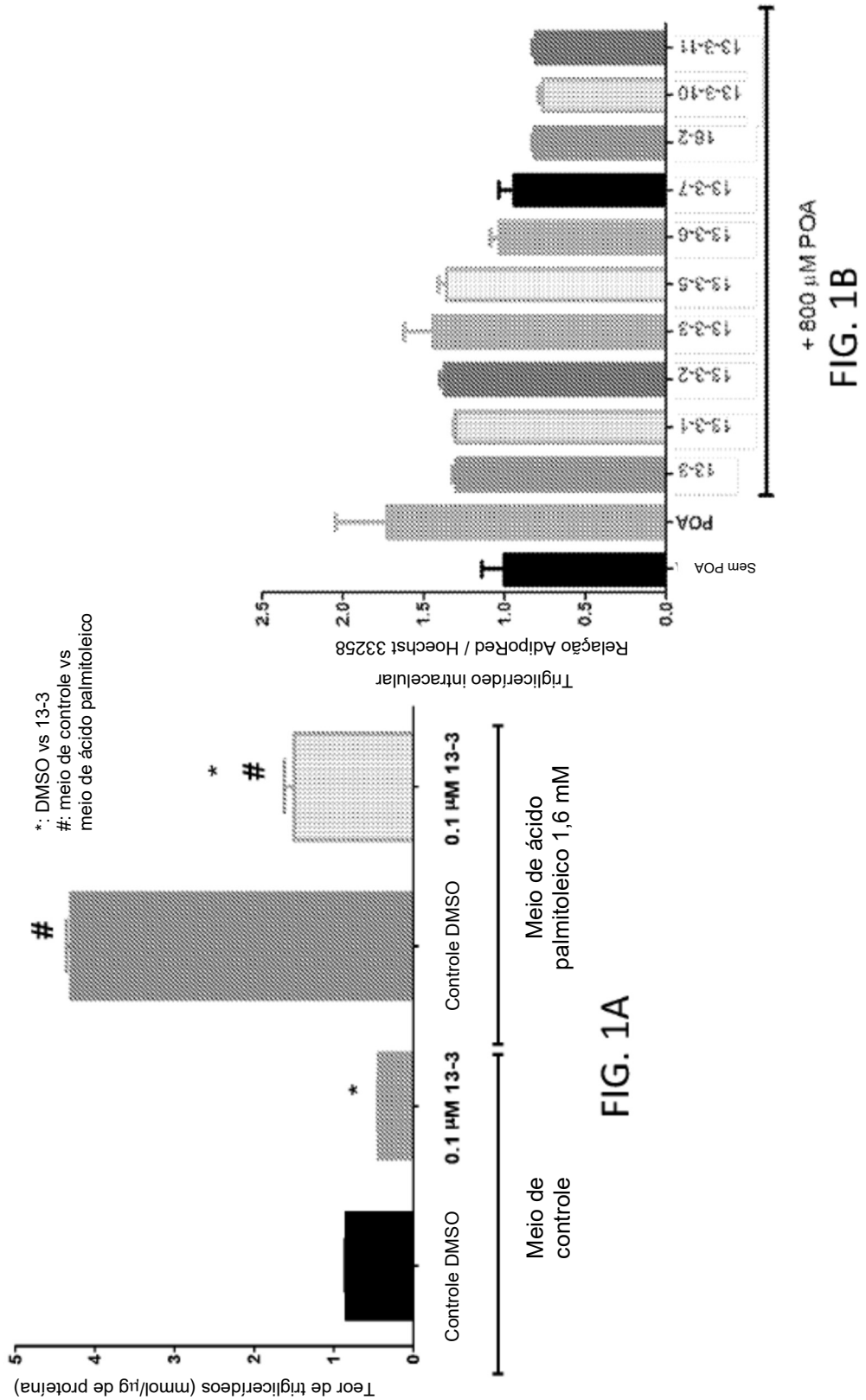

Teor de triglicerídeos (mmol/µg de proteína)
*: DMSO vs 13-3
#: meio de controle vs
meio de ácido palmitoleico
Controle DMSO
0.1 µM 13-3
Controle DMSO
0.1 µM 13-3
Meio de controle
Meio de ácido palmitoleico 1,6 mM
Triglicerídeo intracelular
Relação AdipoRed / Hoechst 33258
Sem POA
POA
13-3
13-3-1
13-3-2
13-3-3
13-3-5
13-3-6
13-3-7
18-2
13-3-10
13-3-11
+ 800 µM POA

FIG. 1A

FIG. 1B

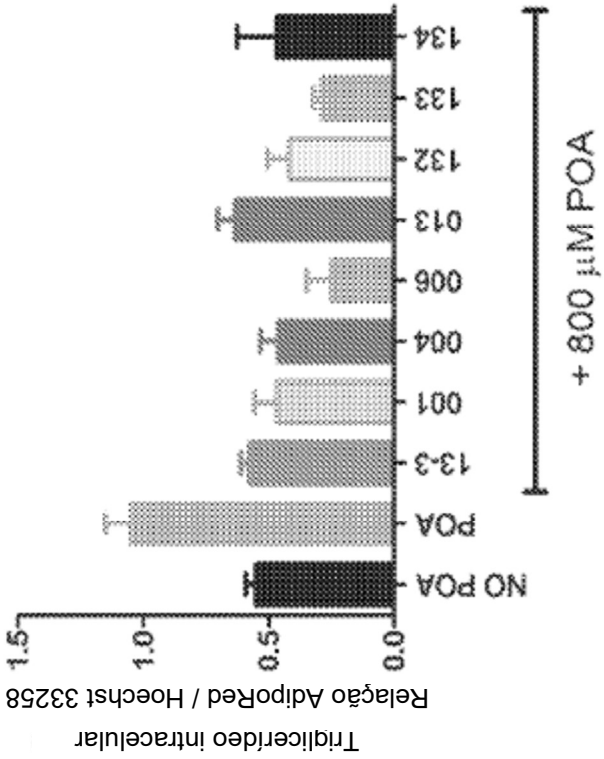

Triglicerídeo intracelular
Relação AdipoRed / Hoechst 33258
1.5
1.0
0.5
0.0
NO POA
POA
13-3
001
004
006
013
132
133
134
+ 800 μM POA

FIG. 1C

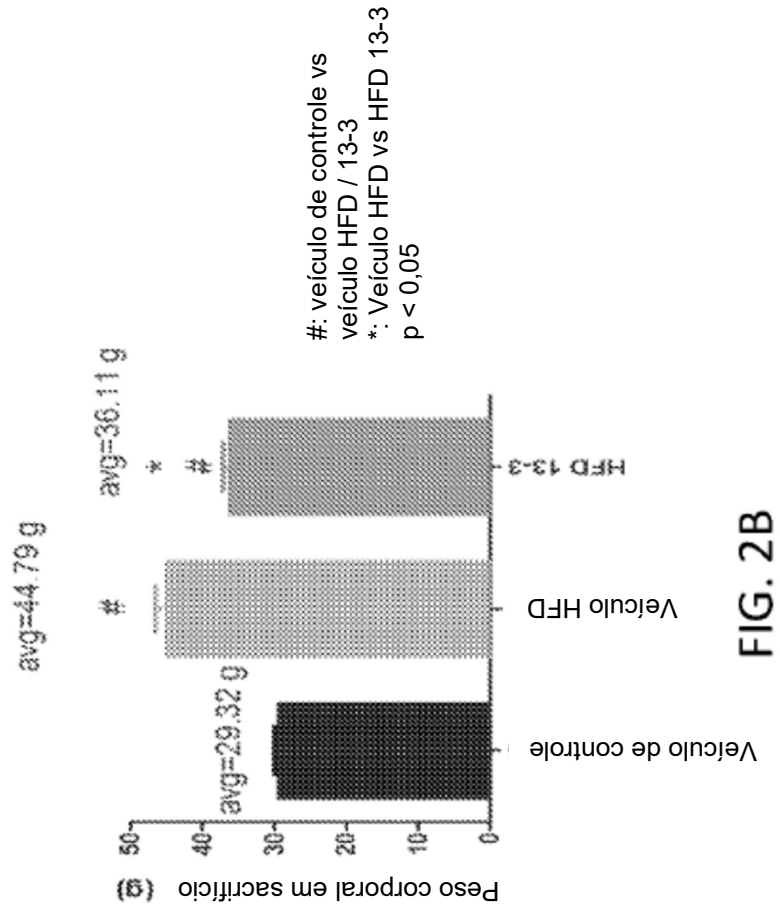

#: veículo de controle vs veículo HFD / 13-3
*: Veículo HFD vs HFD 13-3
p < 0,05
avg=44.79 g
avg=36.11 g
avg=29.32 g
Peso corporal em sacrifício (g)
Veículo de controle
Veículo HFD
HFD 13-3

FIG. 2B

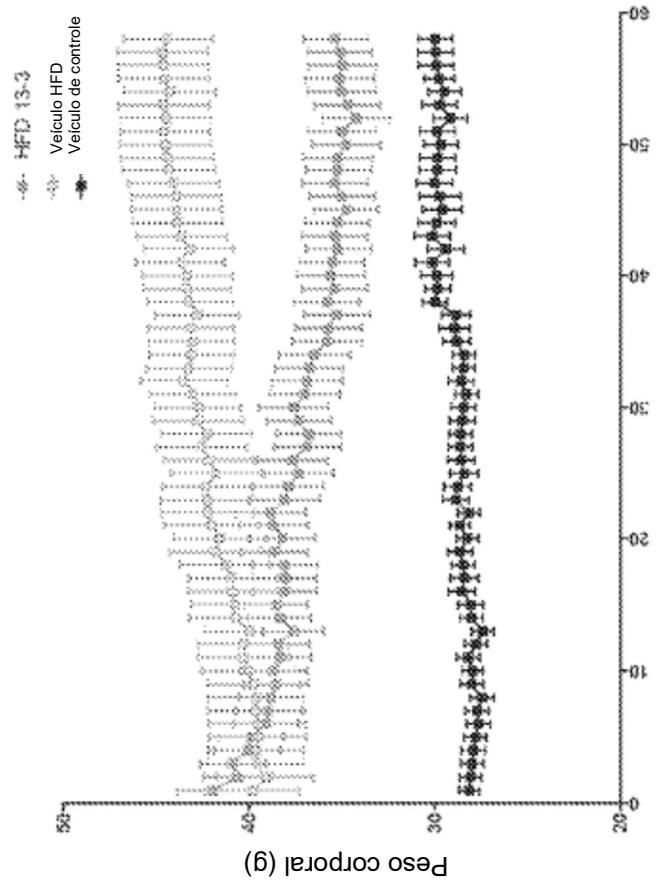

HFD 13-3
Veículo HFD
Veículo de controle
Peso corporal (g)
Dias em tratamento

FIG. 2A

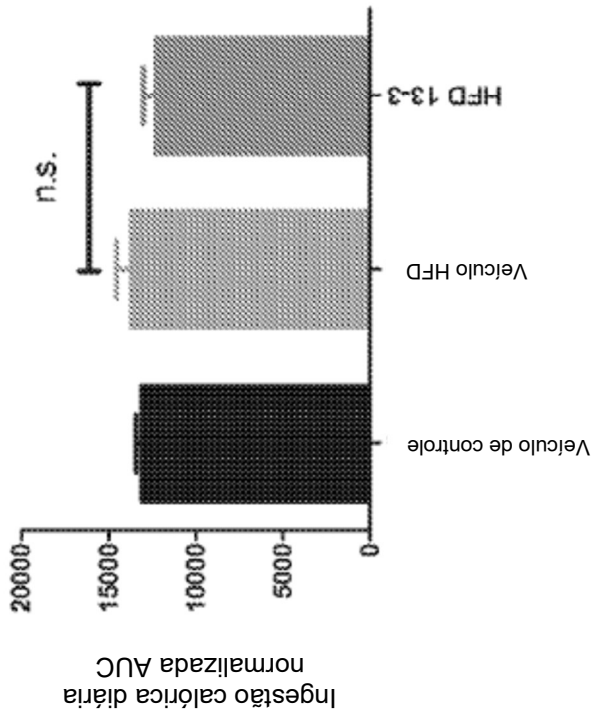

Ingestão calórica diária
normalizada AUC
20000
15000
10000
5000
0
n.s.
Veículo de controle
Veículo HFD
HFD 13-3

FIG. 2C

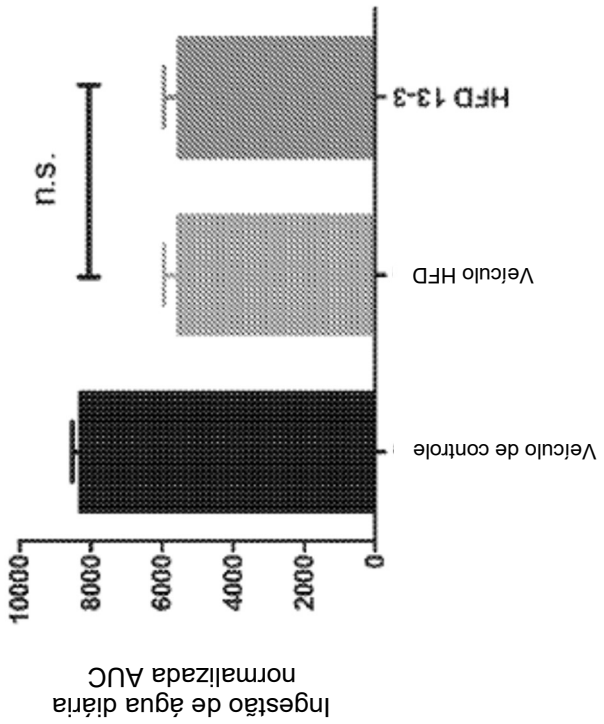

Ingestão de água diária
normalizada AUC
10000
8000
6000
4000
2000
0
n.s.
Veículo de controle
Veículo HFD
HFD 13-3

FIG. 2D



FIG. 2E

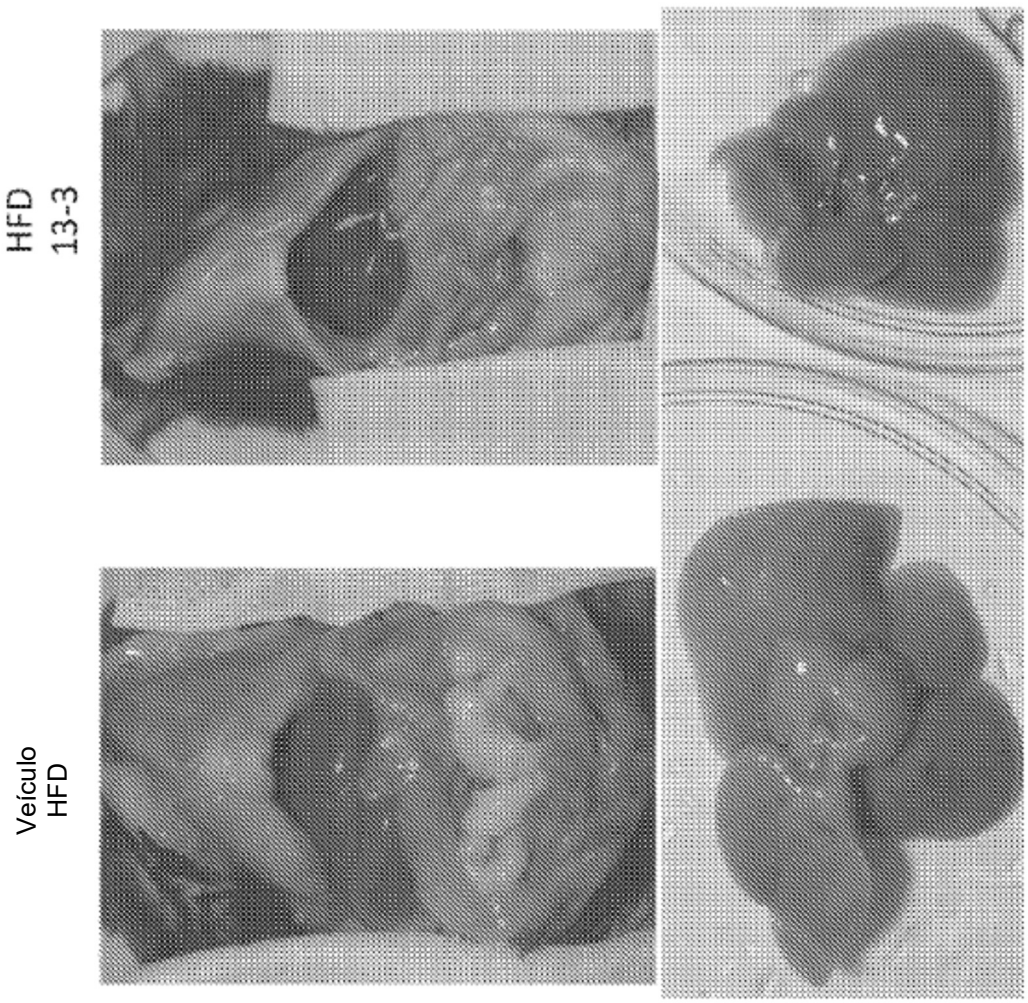


FIG. 3A

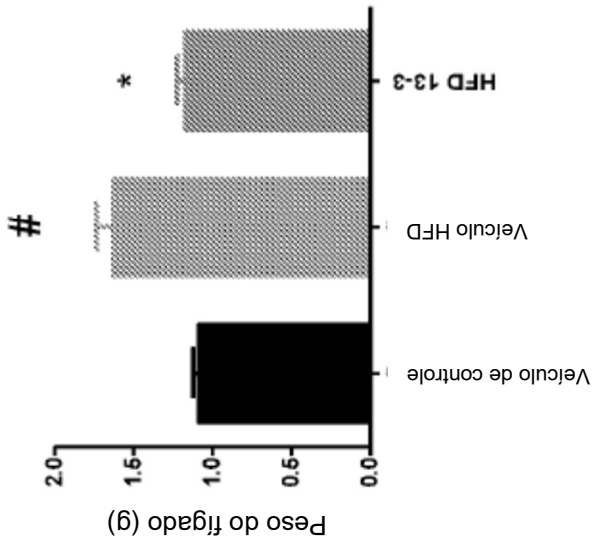

Peso do fígado (g)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
#
*
Veículo de controle
Veículo HFD
HFD 13-3
#: veículo de controle vs veículo HFD / 13-3
*: Veículo HFD vs HFD 13-3
p < 0,05

FIG. 3B

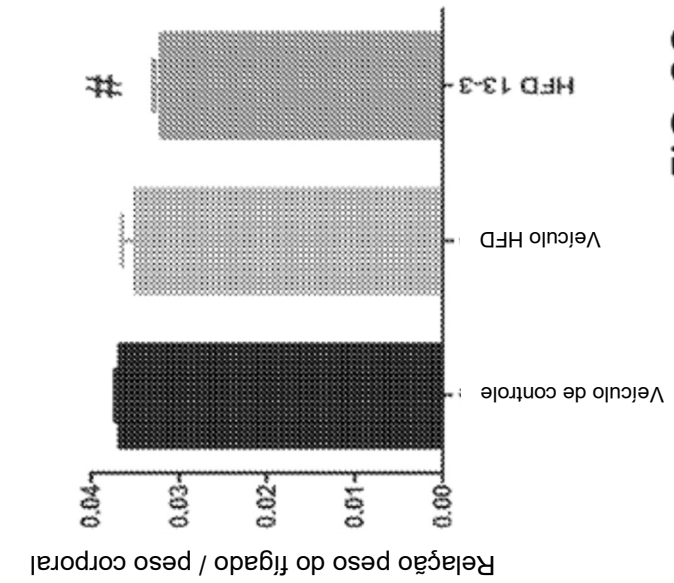

Relação peso do fígado / peso corporal
0.04
0.03
0.02
0.01
0.00
#
Veículo de controle
Veículo HFD
HFD 13-3
#: veículo de controle vs HFD / 13-3
p < 0,05

FIG. 3C

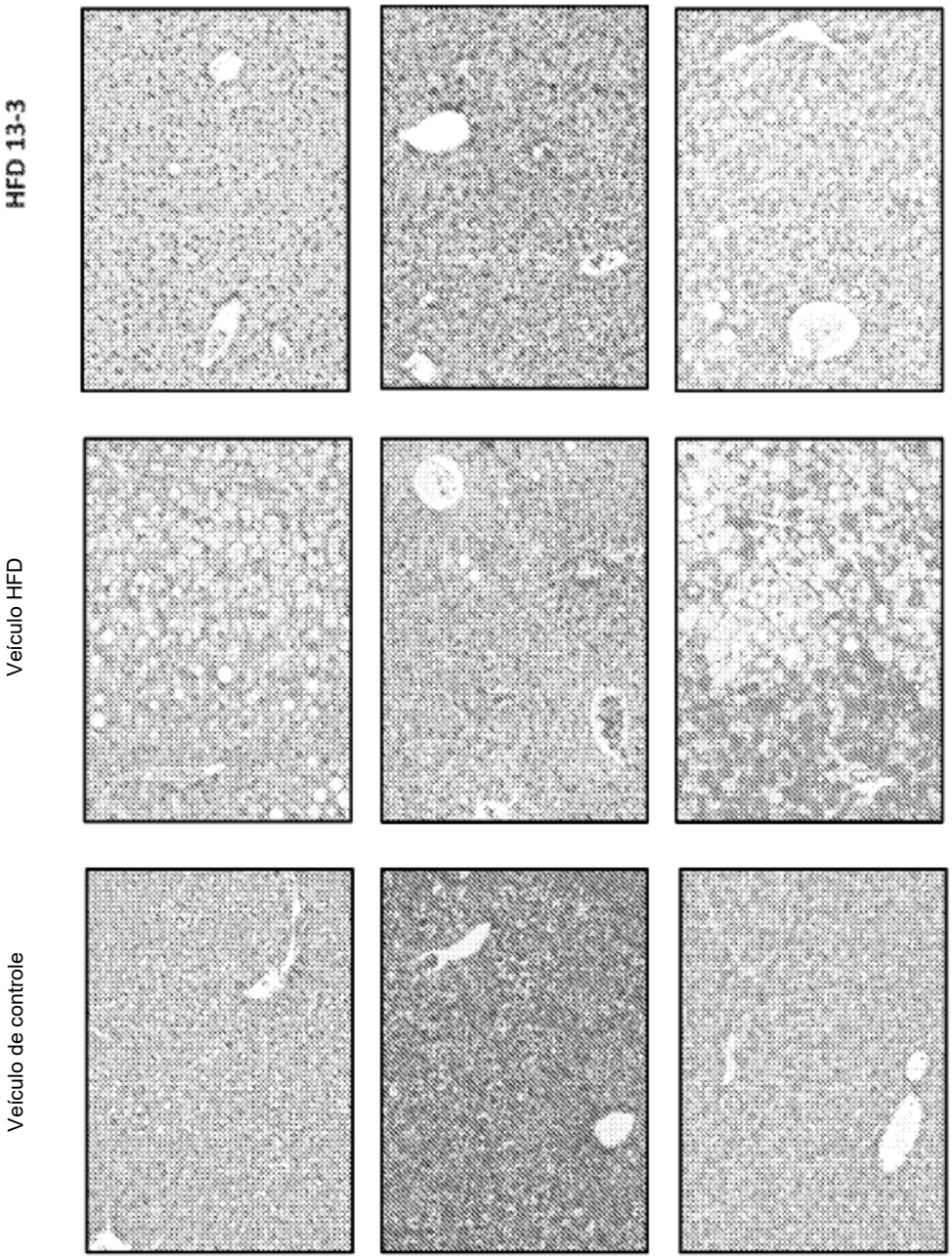

COLORAÇÃO
Hematoxilina-Eosina
Tricromo de Masson
Ácido periódico de Schiff
Veículo de controle
Veículo HFD
HFD 13-3

FIG. 4

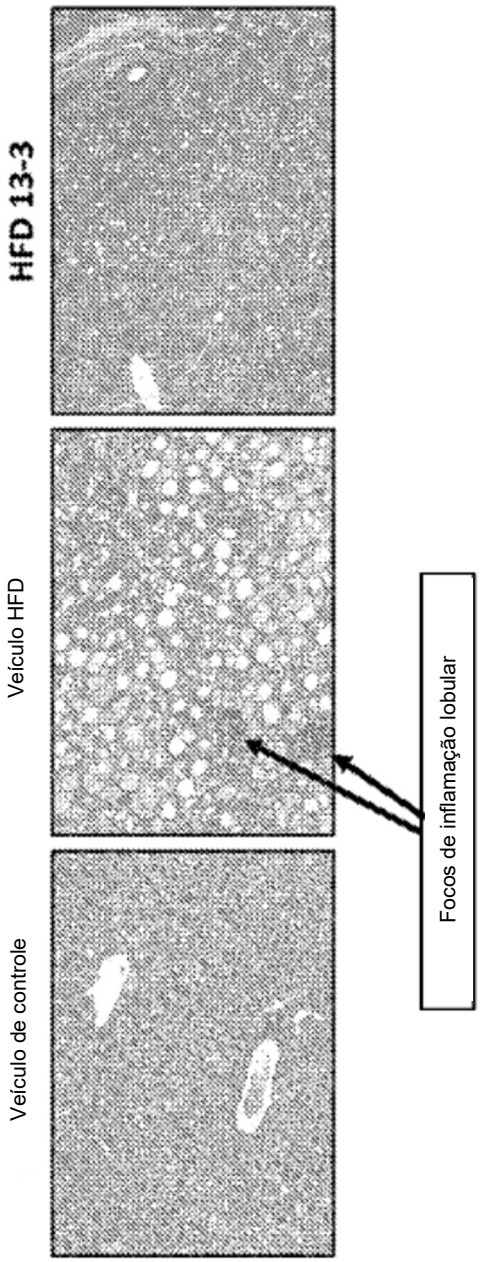

HFD 13-3
Veículo HFD
Veículo de controle
Focos de inflamação lobular

FIG. 5A

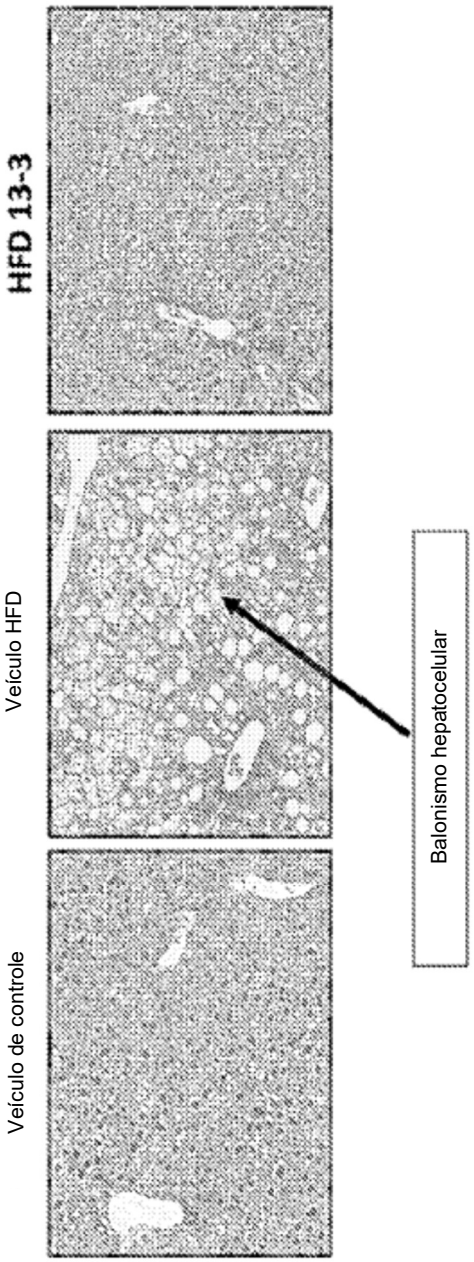

HFD 13-3
Veículo HFD
Veículo de controle
Balonismo hepatocelular

FIG. 5B

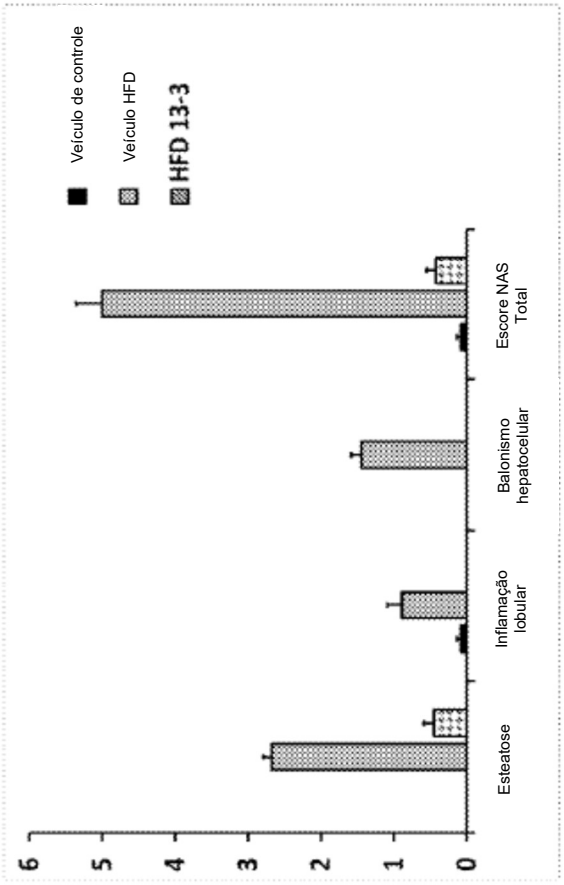

Veículo de controle
Veículo HFD
HFD 13-3
0
1
2
3
4
5
6
Esteatose
Inflamação lobular
Balonismo hepatocelular
Escore NAS Total

FIG. 5C

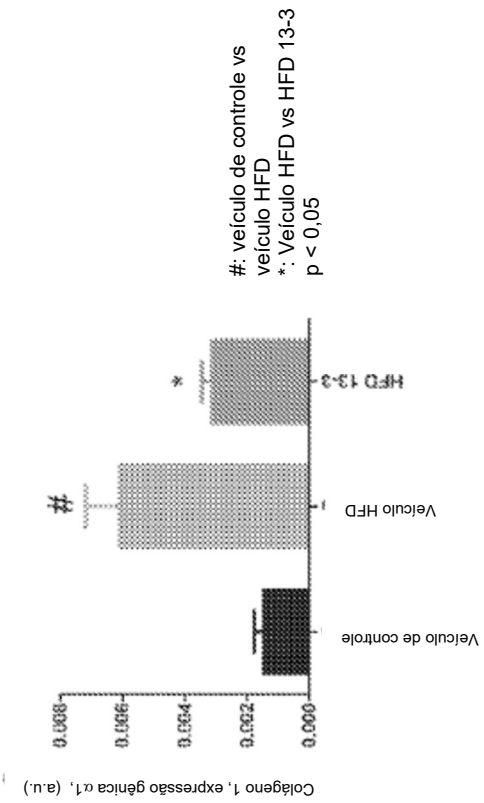

Colágeno 1, expressão gênica α1, (a.u.)
0,000
0,002
0,004
0,006
0,008
Veículo de controle
Veículo HFD
HFD 13-3
#
*
#: veículo de controle vs veículo HFD
*: Veículo HFD vs HFD 13-3
p < 0,05

FIG. 5D

FIG. 6A

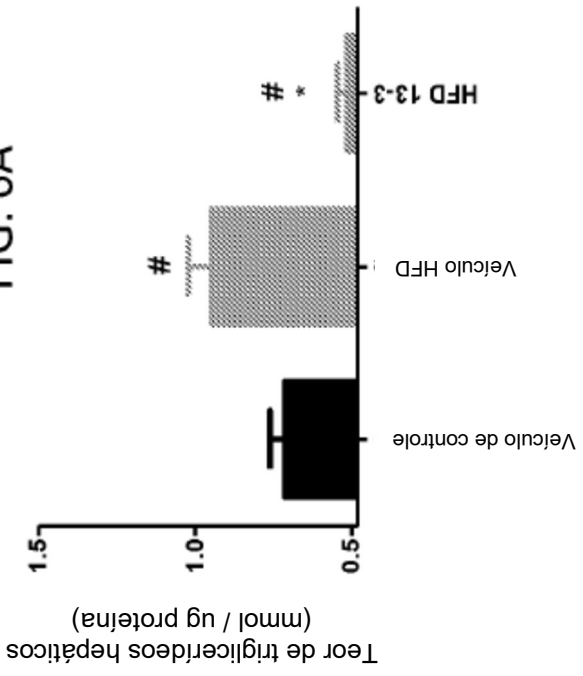
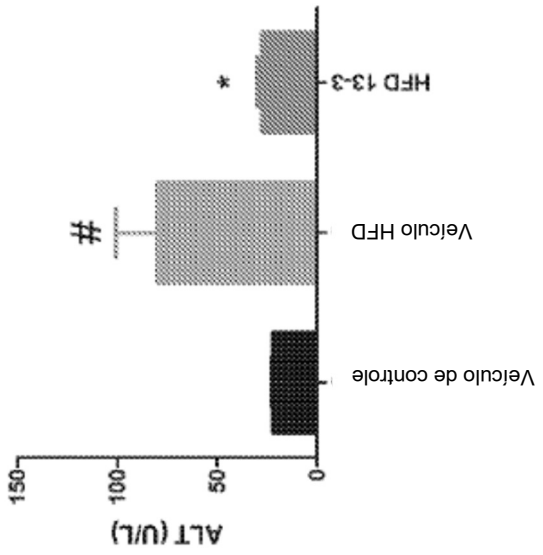

Teor de triglicerídeos hepáticos
(mmol / ug proteína)
1.5
1.0
0.5
Veículo de controle
Veículo HFD
HFD 13-3
#
*
#: veículo de controle vs veículo HFD / 13-3
*: Veículo HFD vs HFD 13-3
p < 0,05

FIG. 6B


ALT (U/L)
150
100
50
0
Veículo de controle
Veículo HFD
HFD 13-3
#
*
#: veículo de controle vs veículo HFD
*: Veículo HFD vs HFD 13-3
p < 0,05

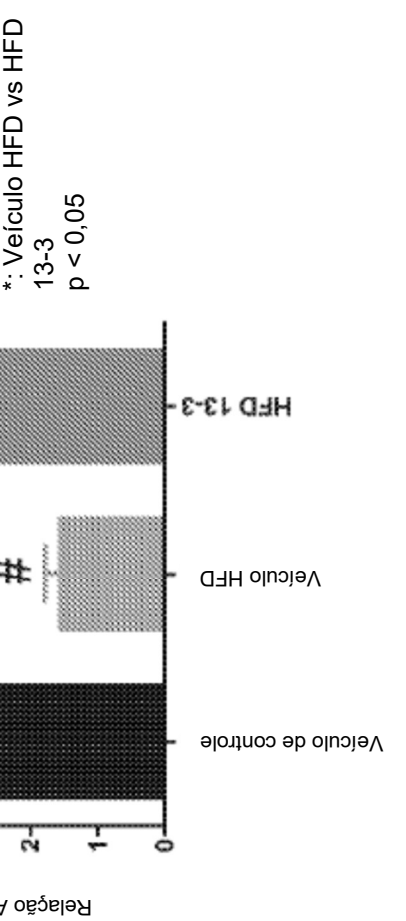

#: veículo de controle vs veículo HFD
*: Veículo HFD vs HFD 13-3
p < 0,05
Relação AST:ALT
0
1
2
3
4
5
Veículo de controle
Veículo HFD
HFD 13-3
#
*

FIG. 6D

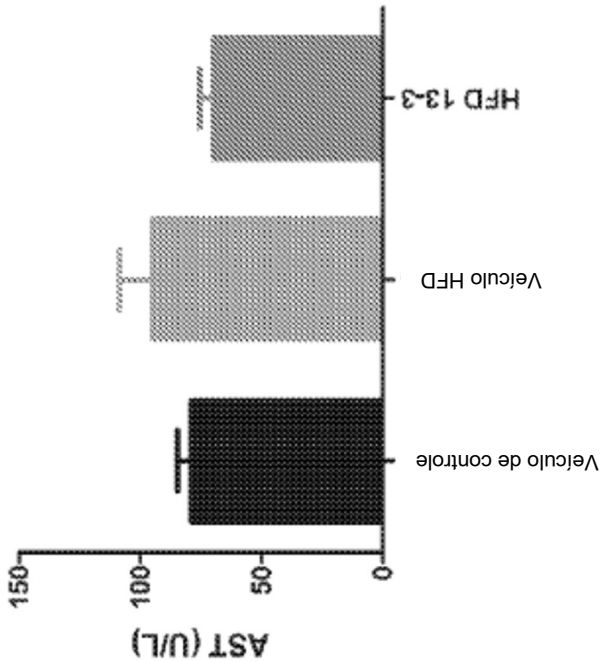
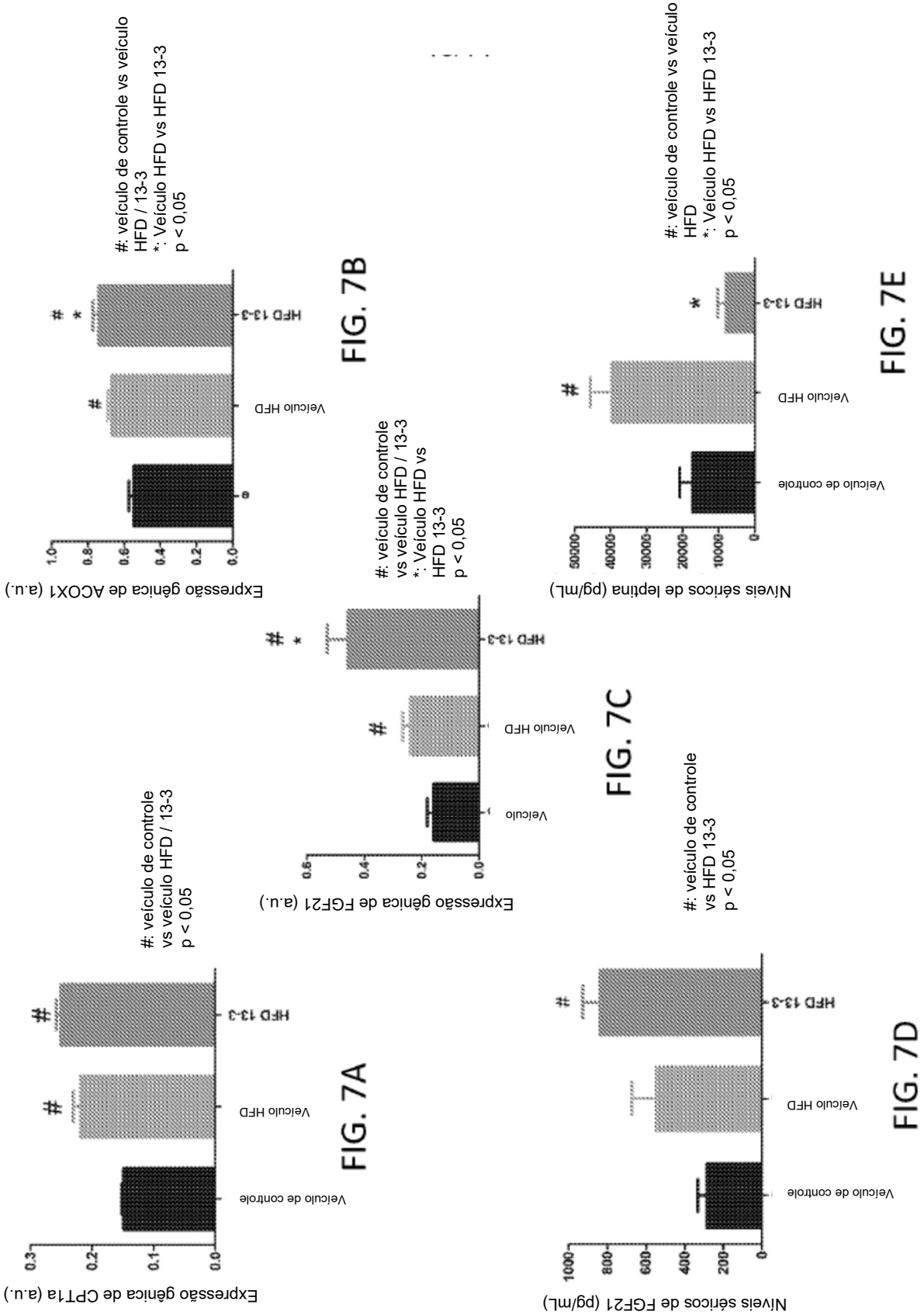

AST (U/L)
0
50
100
150
Veículo de controle
Veículo HFD
HFD 13-3

FIG. 6C


Expressão gênica de CPT1a (a.u.)
Veículo de controle
Veículo HFD
HFD 13-3
#: veículo de controle vs veículo HFD / 13-3
p < 0,05
FIG. 7A
Expressão gênica de FGF21 (a.u.)
Veículo
Veículo HFD
HFD 13-3
#: veículo de controle vs veículo HFD / 13-3
*: Veículo HFD vs HFD 13-3
p < 0,05
FIG. 7C
Expressão gênica de ACOX1 (a.u.)
Veículo de controle
Veículo HFD
HFD 13-3
#: veículo de controle vs veículo HFD / 13-3
*: Veículo HFD vs HFD 13-3
p < 0,05
FIG. 7B
Níveis séricos de FGF21 (pg/mL)
Veículo de controle
Veículo HFD
HFD 13-3
#: veículo de controle vs HFD 13-3
p < 0,05
FIG. 7D
Níveis séricos de leptina (pg/mL)
Veículo de controle
Veículo HFD
HFD 13-3
#: veículo de controle vs veículo HFD
*: Veículo HFD vs HFD 13-3
p < 0,05
FIG. 7E

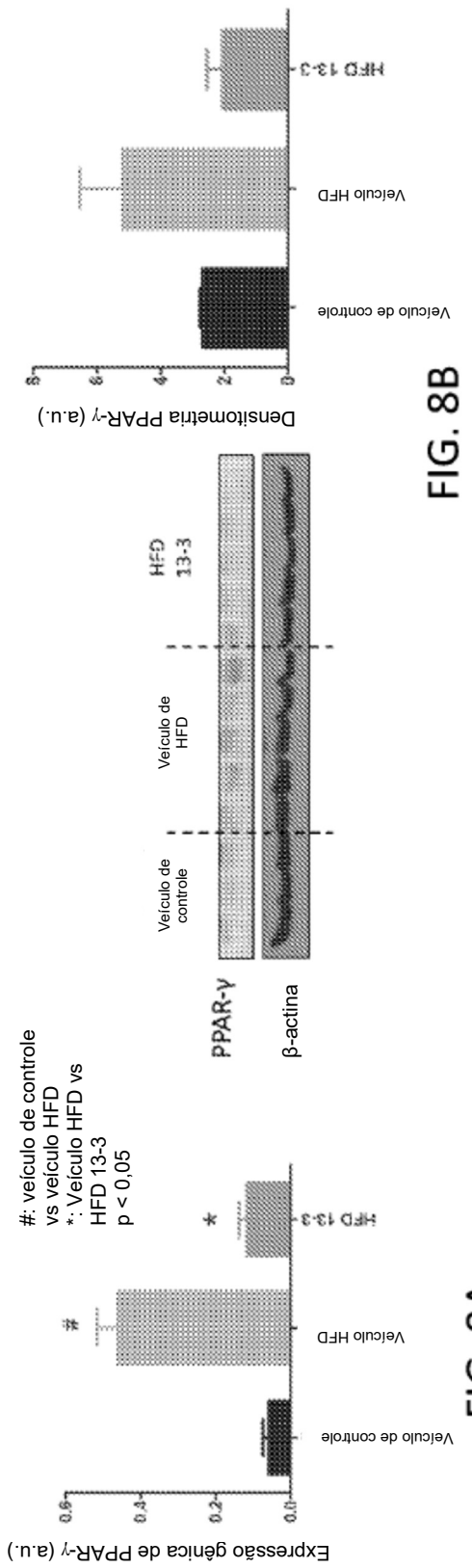


FIG. 8A

FIG. 8B

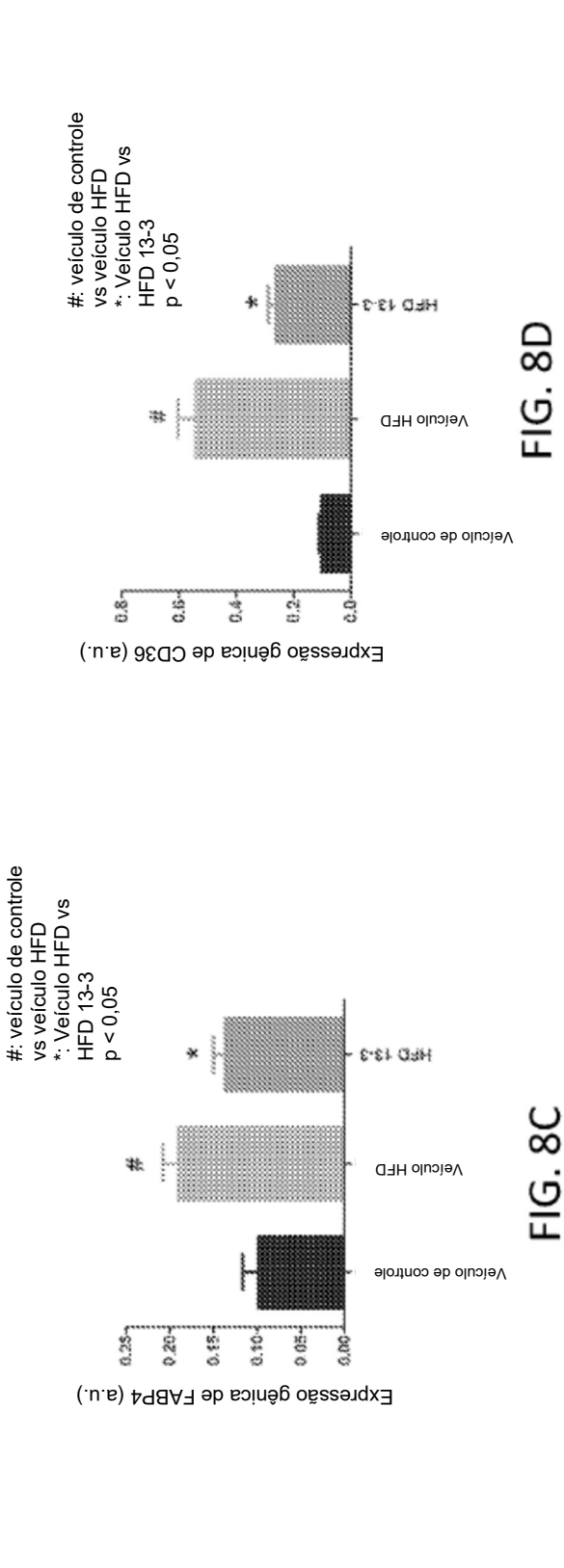


FIG. 8C

FIG. 8D

RESUMO

“TRATAMENTO PARA DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA”

A presente invenção refere-se a novos métodos de tratamento ou prevenção de doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD), incluindo esteato-hepatite não alcoólica (NASH) em um mamífero, incluindo um ser humano.