



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

(11) BR 112016013776-0 B1



(22) Data do Depósito: 17/12/2014

(45) Data de Concessão: 13/12/2022

(54) Título: COMPOSTO DERIVADO DO ÁCIDO 3-(5-CLORO-2-OXIBENZO[D]OXAZOL-3(2H)-IL)PROPANOICO OU UM SAL DESTE, USO TERAPÉUTICO DO MESMO E COMPOSIÇÃO FARMACÉUTICA COMPREENDENDO O REFERIDO COMPOSTO

(51) Int.Cl.: C07D 263/58; C07D 413/12; A61K 31/423; A61K 31/4439; A61K 31/506; (...).

(30) Prioridade Unionista: 19/12/2013 GB 1322512.3.

(73) Titular(es): GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED.

(72) Inventor(es): ANNE MARIE JEANNE BOUILLOT; OLIVIER MIRGUET; JOHN LIDDDLE; ANN LOUISE WALKER.

(86) Pedido PCT: PCT EP2014078221 de 17/12/2014

(87) Publicação PCT: WO 2015/091647 de 25/06/2015

(85) Data do Início da Fase Nacional: 14/06/2016

(57) Resumo: DERIVADOS DO ÁCIDO 3-(5-CLORO-2-OXIBENZO[D]OXAZOL-3(2H)- IL)PROPANOICO COMO INIBidores DE KMO. Um composto da fórmula (I) ou um sal deste são fornecidos em que R1, X e R3 são definidos no relatório descritivo, útil no tratamento de transtornos mediados por KMO tais como pancreatite aguda, doença renal crônica, outras condições associadas com síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), doença de Huntington, doença de Alzheimer, ataxia espinocerebelar, doença de Parkinson, complexo de AIDS-demência, esclerose lateral amiotrófica (ALS), depressão, esquizofrenia, sepsia, choque cardiovascular, trauma severo, lesão pulmonar aguda, síndrome da angústia respiratória aguda, colecistite aguda, queimaduras severas, pneumonia, procedimentos cirúrgicos extensos, doença intestinal isquêmica, doença hepática aguda severa, encefalopatia hepática aguda severa ou insuficiência renal aguda.

“COMPOSTO DERIVADO DO ÁCIDO 3-(5-CLORO-2-OXIBENZO[D]OXAZOL-3(2H)-IL)PROPANOICO OU UM SAL DESTE, USO TERAPÊUTICO DO MESMO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO O REFERIDO COMPOSTO”

CAMPO DA INVENÇÃO

[001]A presente invenção refere-se a novos derivados de 5-clorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona tendo atividade farmacológica, processos para sua preparação, composições farmacêuticas que os contenham e seu uso no tratamento de vários transtornos.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[002]Quinurenina monooxigenase (KMO) é uma monooxigenase dependente de dinucleotídeo de flavina adenina (FAD) localizada na membrana mitocondrial externa. KMO é conhecida oxidar L-Quinurenina (KYN) a 3-hidroxiquinurenina (3HK) como parte da via principal do catabolismo de triptofano. 3HK depois é convertida a ácido 3-hidroxitranílico e ácido quinolínico por quinureninase (KYNU) e 3-hidroxitranilato 3,4-dioxigenase (3-HAAO).

[003]KMO é altamente expressada em tecidos incluindo as células endoteliais e monócitos do fígado, placenta, rim [Alberati-Giani, FEBS Lett. 410:407 - 412(1997)] e em um nível mais baixo em micróglias e macrófagos no cérebro.

[004]Níveis aumentados de 3HK e ácido quinolínico e níveis reduzidos de ácido quinurênico (KYNA), que é formado de quinurenina por um caminho alternativo, foram implicados em várias doenças incluindo doença de Huntington, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica (ALS) [Amaral, Outeiro *et al.* Journal of Molecular medicine 2013: 91(6): 705 - 713] e Pancreatite aguda [Mol, McFerran *et al.* British Journal of Surgery 2008: 95: 855 - 867]. No SNC 3-HK e ácido quinolínico mostraram ser neurotóxicos e KYNA ter efeitos neuroprotetivos. A inibição da atividade oxidativa de KMO, portanto, seria esperada resultar em níveis reduzidos

de 3-HK e ácido quinolínico e níveis aumentados de KYNA e potencialmente mostrar benefício para estas doenças.

[005]Existe um conjunto de evidências grande que mostra que o metabolismo de triptofano também é alterado em uma faixa de cenários de lesão aguda. Por exemplo, níveis de quinurenina aumentados foram associados com o desenvolvimento de sepse a seguir de trauma [Pellegrin, 2005, Logters, 2009], enquanto níveis aumentados tanto de quinurenina quanto de 3-HK correlacionam-se com o desenvolvimento de falência orgânica em pancreatite aguda [Mol, McFerran *et al.* British Journal of Surgery 2008: 95: 855 - 867]. Esta desregulação do metabolismo de triptofano é em parte considerada pela indução de indolamina 2,3 dioxigenase (IDO, a enzima que converte triptofano a N-formil-quinurenina)) como parte da cascata inflamatória, mas o desenvolvimento de disfunção orgânica parece dependente dos metabólitos a jusante [Mol, McFerran *et al.* British Journal of Surgery 2008: 95: 855 - 867]

[006]Pancreatite aguda (AP) resulta de lesão local ao órgão conduzida por fatores tais como consumo excessivo de álcool ou cálculos biliares. A dor abdominal que surge é extremamente severa, e pacientes invariavelmente se apresentarão a um departamento de emergência rapidamente a seguir do início de um ataque, com a elevação da amilase sérica usada como um diagnóstico. Na maioria dos casos, a doença é autolimitante, e a dor desaparece dentro de 24 a 36 horas. Entretanto para os 20 a 30 % remanescentes de pacientes uma resposta inflamatória sistêmica ocorre, resultando na progressão rápida para disfunção orgânica múltipla (MOD). Isto leva a uma permanência prolongada na UTI (em média 17 dias), com uma taxa de mortalidade de mais de 30 %. Apesar desta necessidade não atendida alta e da gravidade da doença, não existe nenhum tratamento eficaz disponível, com padrão corrente de cuidado sendo puramente aprobativo.

[007]SU1143745 divulga métodos para a preparação de derivados de ácido

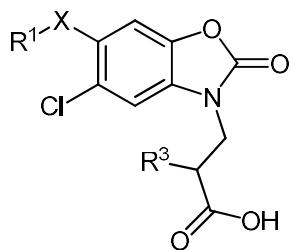
3-(3-benzoxazolonil)propanoico. JP54098330 divulga a reação de derivados do ácido benzoxazolpropionico com cloreto de tionila na fabricação de bactericidas derivados de tiazoloquinolina ou derivados de oxazoloquinolina tricíclicos para uso agrícola e na horticultura. Onkol *et al*, (J. Faculty of Pharmacy of Gazi University (202), 19(1), 15 - 24) divulga derivados do ácido 2-oxobenzazolin-3-il)alcanoico e o teste destes compostos quanto à atividade antinociceptiva. Kalcheva V *et al* (Godishnik na Sofiiskiya Universitet Sv. Kliment Okhridski, Khimicheski Fakultet (1972), Data do Volume 1969 - 1970, 64, 33 - 42) divulga a cianoetilação de benzoxazoltona, benzoxazolona, e alguns derivados de benzoxazolona.

[008]WO2013016488, WO2011091153, WO2010017132, WO2010017179, WO2010011302, WO2008022286 e WO2008022281 descrevem inibidores de KMO para alvejar transtornos ou doenças neurodegenerativos; EP1475385, EP1424333 descrevem inibidores de KMO para alvejar condições degenerativas e inflamatórias. Permanece uma necessidade de inibidores de KMO eficazes que são adequados para a administração intravenosa para o uso no tratamento de pancreatite aguda e outras condições associadas com síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS).

[009]Uma classe estruturalmente nova de compostos foi descoberta agora que fornece inibidores de KMO que podem ser úteis no tratamento de pancreatite aguda e condições agudas associadas com síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS).

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0010]A presente invenção, portanto, fornece, em um primeiro aspecto, um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste para o uso como um medicamento:



em que:

X é uma ligação e R¹ é -H, -halo ou -CN; ou

X é -CH₂- e R¹ é -H ou -alquila C1-3; ou

X é -O- e R¹ é -alquila C1-4, -(CH₂)_mCF₃, -CHR²CH₂OMe, -(CH₂)_ncicloalquila C3-4, -(CH₂)_noxetano, -benzila ou -CHR²heteroarila; em que o heteroarila pode ser adicionalmente substituído por halo, metila, etila ou O;

m = 1 ou 2;

n = 0 ou 1;

R² = -H, -metila ou -etila; e

R³ = H ou metila.

[0011]O termo “alquila” como usados aqui refere-se a um grupo alquila reto ou ramificado em todas as formas isoméricas. O termo “alquila C1-4” refere-se a um grupo alquila, contendo pelo menos 1, e no máximo 4 átomos de carbono. Exemplos de tais grupos alquila C1-4 incluem metila, etila, propila, *iso*-propila, *n*-butila, *iso*-butila, *sec*-butila, e *terc*-butila.

[0012]O termo “halogênio” como usados aqui refere-se à por exemplo, flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br), ou iodo (I) e o termo “halo” refere-se à por exemplo, fluoro (-F), cloro (-Cl), bromo(-Br) ou iodo(-I).

[0013]O termo “heteroarila” como usados aqui refere-se a um anel insaturado de 5 ou 6 membros que compreende um ou mais heteroátomos. Quando o termo “heteroarila” representa um grupo de 5 membros, ele contém um heteroátnomo selecionado a partir de O, N ou S e pode conter opcionalmente um adicional de 1 a 3

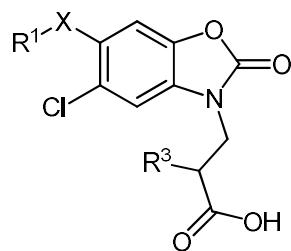
átomos de nitrogênio. Quando o termo “heteroarila” representa um grupo de 6 membros, ele contém a partir de 1 a 3 átomos de nitrogênio. Exemplos de tais anéis de heteroarila de 5 ou 6 membros incluem, mas não são limitados a pirrolila, triazolila, tiadiazolila, tetrazolila, imidazolila, pirazolila, isotiazolila, tiazolila, isoxazolila, oxazolila, oxadiazolila, furazanila, furanila, tienila, piridila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila e triazinila.

[0014]O termo “cicloalquila” como usados aqui refere-se a um anel carbocíclico compreendendo átomos de carbono. O termo “cicloalquila C3-4” refere-se a um anel carbocíclico contendo 3 ou 4 átomos de carbono, por exemplo ciclopropila ou ciclobutila.

[0015]Em outros aspectos da invenção, a invenção fornece um composto da fórmula (I) ou um sal deste, e uma composição farmacêutica compreendendo o composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste e um portador farmaceuticamente aceitável.

DESCRÍÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0016]Como debatido acima, em um primeiro aspecto, a invenção fornece um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste para o uso como um medicamento.



(I)

em que:

X é uma ligação e R¹ é -H, -halo ou -CN; ou

X é -CH₂- e R¹ é -H ou -alquila C1-3; ou

X é -O- e R¹ é -alquila C1-4, -(CH₂)_mCF₃, -CHR²CH₂OMe, -(CH₂)_ncicloalquila

C3-4, -(CH₂)_noxetano, -benzila ou -CHR²heteroarila; em que o heteroarila pode ser adicionalmente substituído por halo, metila, etila ou O;

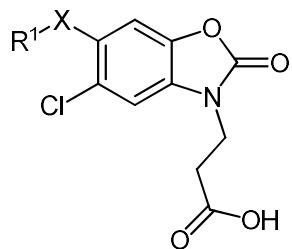
m = 1 ou 2;

n = 0 ou 1;

R² = -H, -metila ou -etila; e

R³ = H ou metila.

[0017]Em um outro aspecto, a invenção fornece um composto da fórmula (I') ou um sal farmaceuticamente aceitável deste para o uso como um medicamento.



(I')

em que:

X é uma ligação e R¹ é -H, -halo ou -CN; ou

X é -CH₂- e R¹ é -H ou -alquila C1-3; ou

X é -O- e R¹ é -alquila C1-4, -(CH₂)_mCF₃, -CHR²CH₂OMe, -(CH₂)_ncicloalquila C3-4, -(CH₂)_noxetano, -benzila ou -CHR²heteroarila; em que o heteroarila pode ser adicionalmente substituído por metila ou O;

m = 1 ou 2;

n = 0 ou 1; e

R² = -H ou -metila.

[0018]Compostos da fórmula (I) ou sais farmaceuticamente aceitáveis deste são inibidores da atividade de KMO e acredita-se que sejam assim de uso potencial no tratamento de condições ou transtornos mediados por KMO.

[0019]Tais condições ou transtornos incluem pancreatite aguda, outras condições associadas com síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS),

doença de Huntington, doença de Alzheimer, ataxia espinocerebelar, doença de Parkinson, complexo de AIDS-demência, esclerose lateral amiotrófica (ALS), depressão, esquizofrenia, sepse, choque cardiovascular, trauma severo, lesão pulmonar aguda, síndrome da angústia respiratória aguda, colecistite aguda, queimaduras severas, pneumonia, procedimentos cirúrgicos extensos, doença intestinal isquêmica, doença hepática aguda severa, encefalopatia hepática aguda severa ou insuficiência renal aguda.

[0020]Condições ou transtornos adicionais incluem doenças hiperproliferativas de comportamento benigno ou maligno, em que células de vários tecidos e órgãos exibem padrões aberrantes de crescimento, proliferação, migração, sinalização, senescênci a e morte. Geralmente doença hiperproliferativa refere-se a doenças e transtornos associados com a proliferação descontrolada de células, incluindo, mas não limitados a crescimento descontrolado de células orgânicas e teciduais resultando em canceres e tumores benignos. Transtornos hiperproliferativos associados com células endoteliais podem resultar em doenças de angiogênese tais como angiomas, endometriose, obesidade, degeneração macular relacionada à idade e várias retinopatias, assim como a proliferação de ECs e células do músculo liso que causam restenose como uma consequência de colocação de stent no tratamento de aterosclerose. Transtornos hiperproliferativos envolvendo fibroblastos (isto é fibrogênese) incluem mas não são limitados a transtornos de cicatrização excessiva (isto é fibrose) tal como degeneração macular relacionada à idade, remodelação e insuficiência cardíacas associadas com infarto do miocárdio, cura do ferimento excessiva tal como comumente ocorre como uma consequência de cirurgia ou lesão, queloides, e tumores fibroides e colocação de stent.

[0021]Além disso, tais condições ou transtornos incluem rejeição ao transplante (supressão de células T) e doença do enxerto vs hospedeiro, doença renal crônica, transtornos inflamatórios sistêmicos, transtornos inflamatórios cerebrais

incluindo malária e tripanossomíase africana, acidente vascular cerebral, e meningite pneumocócica.

[0022]Além disso, tais indicações ou transtornos incluem cirrose, pancreatite crônica, fibrose hepática, fibrose pulmonar e lesão por reperfusão isquêmica.

[0023]Além disso, tais condições ou transtornos incluem ainda, por exemplo, doenças neurodegenerativas, doenças ou transtornos psiquiátricos ou neurológicos, doença de Creutzfeld-Jacob, neurodegeneração induzida por trauma, síndrome neurológica com pressão alta, distonia, atrofia olivopontocerebelar, esclerose múltipla, epilepsia, consequências de acidente vascular cerebral, isquemia cerebral, transtornos isquêmicos incluindo acidente vascular cerebral (isquemia focal), hipoxia, demência por infartos múltiplos, consequências de trauma ou dano cerebral, dano à medula espinhal, demência tal como demência senil, encefalopatia induzida por AIDS, outra encefalopatia relacionada à infecção, meningite viral ou bacteriana, doenças infecciosas causadas por parasitas virais, bacterianos e outros, (por exemplo, infecções gerais do sistema nervoso central (SNC) tais como infecção viral, bacteriana ou parasítica, por exemplo, poliomielite, doença de Lyme (infecção por *Borrelia burgdorferi*) choque séptico, e malária, canceres, canceres com localização cerebral, encefalopatia hepática, lúpus sistêmico, sintomas por analgesia e remoção de opiatos, comportamento alimentar, transtornos psiquiátricos, tais como insônia, depressão, esquizofrenia, déficit severo na memória operacional, déficit severo no armazenamento de memória a longo prazo, diminuição na cognição, déficit severo na atenção, déficit severo no funcionamento executivo, lentidão no processamento de informação, lentidão na atividade neural, ansiedade, transtornos de ansiedade generalizados, ansiedade com pânico, transtornos obsessivos compulsivos, fobia social, ansiedade de desempenho, transtorno por estresse pós-traumático, reação ao estresse agudo, reação de ajuste, transtorno de ansiedade de separação, ansiedade por remoção do álcool, transtornos depressivos, transtornos do desenvolvimento ou

envelhecimento cerebral, diabete, e complicações desta, síndrome de Tourette, síndrome do X frágil, transtornos de espectro autista, transtornos que causam danos severo e generalizado na sensação do raciocínio, linguagem e a capacidade de relacionar-se a outros, doenças do humor, transtornos psicóticos caracterizados por anormalidades de estado emocional, tais como sem limitação, transtorno bipolar, depressão unipolar, depressão maior, depressão endógena, depressão involutiva, depressão reativa, depressão psicótica, depressão causada por condições médicas subjacentes, transtornos depressivos, transtornos ciclotípicos, transtornos distípicos, doenças do humor devido à condição médica geral, doenças do humor não de outro modo especificadas e doenças do humor induzidas por substância.

[0024]Além disso, tais condições ou transtornos também incluem, por exemplo, pancreatite aguda, pancreatite necrotizante aguda, AIDS (doença), analgesia, meningite asséptica, doença cerebral, por exemplo, síndrome de Gilles de la Tourette, síndrome de Asperger, síndrome de Rett, distúrbios de desenvolvimento generalizado, doença cerebral relacionada ao envelhecimento, e doença cerebral de desenvolvimento, síndrome de Burnout, envenenamento por monóxido de carbono, parada ou insuficiência cardíaca e choque hemorrágico (isquemia cerebral global), formação de catarata e envelhecimento dos olhos, doença do sistema nervoso central, doença cerebrovascular, síndrome da fadiga crônica, estresse crônico, transtornos cognitivos, transtornos convulsivos, tais como variantes de epilepsia do tipo grande mal e pequeno mal e Epilepsia Complexa Parcial, diabete melito, doença do sistema nervoso (por exemplo, discinesia, transtornos de movimento induzidos por L-DOPA, toxicomania, dor e catarata), drogadição, síndrome de abstinência, transtornos alimentares, Síndrome de Guillain Barr e outras neuropatias, encefalopatia hepática, doença imune, transtornos imunitários e tratamento terapêutico voltado para modificar respostas biológicas (por exemplo administrações de interferons ou interleucinas), transtornos inflamatórios do sistema nervoso central e/ou periférico, Lesão (trauma,

politrauma), transtornos mentais e comportamentais, doença metabólica, doença dolorosa, ou transtorno selecionado a partir de um grupo de dor inflamatória, dor neuropática ou enxaqueca, alodinia, hiperalgésia, dor do membro fantasma, dor neuropática relacionada à neuropatia diabética, falência múltipla dos órgãos, quase afogamento, necrose, neoplasmas do cérebro, transtornos neoplásicos incluindo linfomas e outros transtornos sanguíneos malignos, doença do sistema nervoso (síndrome neurológica com pressão alta, infecção), dependência de nicotina e outros transtornos que causam dependência incluindo alcoolismo, dependência de maconha, benzodiazepina, barbiturato, morfina e cocaína, mudança no apetite, transtornos do sono, mudanças no padrão do sono, carência de energia, fadiga, autoestima baixa, culpa inapropriada com remorso, pensamentos frequentes de morte ou suicídio, planos ou tentativas para cometer suicídio, sentimentos de desesperança e inutilidade, agitação ou retardo psicomotores, capacidade diminuída para pensar, concentração, ou determinação, como um agente neuroprotetivo, dor, transtorno de estresse pós-traumático, sepse, doença da medula espinhal, ataxia espinocerebelar, lúpus eritematoso sistêmico, dano traumático ao cérebro e medula espinhal, e síndromes de tremor e transtornos de movimento diferente (discinesia), equilíbrio deficiente, bradicinesia, rigidez, tremor, mudança na fala, perda de expressão facial, micrografia, disfagia, salivação, demência, confusão, medo, disfunção sexual, deficiência na linguagem, deficiência em tomar decisão, ataques violentos, agressão, alucinação, apatia, deficiência no pensamento abstrato.

[0025]Além disso, tais condições ou transtornos também incluem, por exemplo, doenças cardiovasculares, que referem-se a doenças e transtornos do sistema cardíaco e circulatório. Estas doenças são frequentemente associadas com dislipoproteinemas e/ou dislipidemias. Doenças cardiovasculares incluem, mas não são limitadas a cardiomegalia, aterosclerose, infarto do miocárdio, e insuficiência cardíaca congestiva, aterosclerose coronariana, hipertensão e hipotensão.

[0026]Em particular, tais condições ou transtornos incluem condições ou transtornos onde níveis elevados de metabólitos de triptofano foram correlacionados com a severidade da doença e prognose deficiente, incluindo choque, trauma em pacientes com falência múltipla dos órgãos, pancreatite aguda severa e doença renal crônica (Logters, T.T., et al. (2009) *Shock* 32: 29 - 34, Dabrowski et al (2014) *Inflammation* 37: 223 - 234, Changsirivathanathamrong et al (2011) *Critical Care Medicine* 39 : 2678 - 2683, Mol, D.J., et al.(2008) *Br J Surg* 95: 855 - 867, Zhao (2013) *Renal Failure* 35: 648 - 653, Pawlak, K. et al (2009) *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 20: 590 - 594, Kabayashi, T. et al (2014) *Biochemical and Biophysical Research Communications* 445: 412 - 416).

[0027]Consequentemente, em um segundo aspecto, a invenção fornece um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste em que X e R¹ são como definidos acima para a fórmula (I) para o uso no tratamento de qualquer uma das condições ou transtornos acima, e em particular pancreatite aguda.

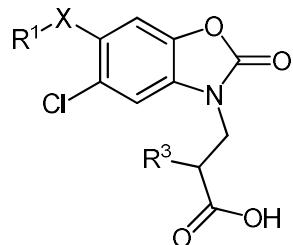
[0028]A invenção fornece ainda um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste em que X e R¹ são como definidos acima para a fórmula (I) para o uso na profilaxia de qualquer uma das condições ou transtornos acima, e em particular pancreatite aguda.

[0029]A invenção fornece ainda um método de tratamento das condições ou transtornos acima, particularmente pancreatite aguda, em mamíferos incluindo seres humanos, que compreende administrar ao sofredor uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste em que X e R¹ são como definidos acima para a fórmula (I).

[0030]A invenção também fornece o uso de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste em que X e R¹ são como definidos acima para a fórmula (I) na fabricação de um medicamento para o uso no tratamento das condições ou transtornos acima e particularmente pancreatite aguda.

[0031]Em um terceiro aspecto, a invenção fornece um composto da fórmula

(I) ou um sal deste



(I)

em que:

X é uma ligação e R¹ é -H, -halo ou -CN; ou

X é -CH₂- e R¹ é -H ou -alquila C1-3; ou

X é -O- e R¹ é -alquila C1-4, -(CH₂)_mCF₃, -CHR²CH₂OMe, -(CH₂)_ncicloalquila C3-4, -(CH₂)_noxetano, -benzila ou -CHR²heteroarila; em que o heteroarila pode ser adicionalmente substituído por halo, metila, etila ou O;

m = 1 ou 2;

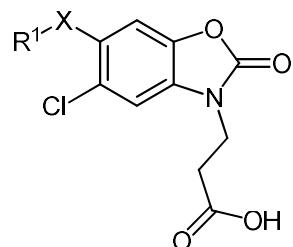
n = 0 ou 1;

R² = -H, -metila ou -etila; e

R³ = H ou -metila,

contanto que o composto da fórmula (I) ou um sal deste não seja ácido 3-(5-cloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico ou ácido 3-(5-cloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)-2-metilpropanoico.

[0032]Em um outro aspecto, a invenção fornece um composto da fórmula (IA) ou um sal deste



(IA)

em que:

X é uma ligação e R¹ é -halo ou -CN; ou

X é -CH₂- e R¹ é -H ou -alquila C1-3; ou

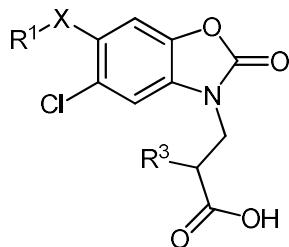
X é -O- e R¹ é -alquila C1-4, -(CH₂)_mCF₃, -CHR²CH₂OMe, -(CH₂)_ncicloalquila C3-4, -(CH₂)_noxetano, -benzila ou -CHR²heteroarila; em que o heteroarila pode ser adicionalmente substituído por metila ou O;

m = 1 ou 2;

n = 0 ou 1; e

R² = -H ou -metila.

[0033]Em uma forma de realização, é fornecido um composto da fórmula (I) ou um sal deste



(I)

em que:

X é uma ligação e R¹ é -halo ou -CN; ou

X é -CH₂- e R¹ é -H ou -alquila C1-3; ou

X é -O- e R¹ é -alquila C1-4, -(CH₂)_mCF₃, -CHR²CH₂OMe, -(CH₂)_ncicloalquila C3-4, -(CH₂)_noxetano, -benzila ou -CHR²heteroarila; em que o heteroarila pode ser adicionalmente substituído por halo, metila, etila ou O;

m = 1 ou 2;

n = 0 ou 1;

R² = -H, -metila ou -etila; e

R³ = H ou -metila.

[0034]Em uma forma de realização do composto da fórmula (I), X é uma

ligação e R¹ é -H, -halo ou -CN.

[0035]Em uma forma de realização particular, X é uma ligação e R¹ é -H, -Cl, -F, -Br ou -CN.

[0036]Em uma forma de realização alternativa, X é -CH₂- e R¹ é -H ou -alquila C1-3.

[0037]Em uma forma de realização particular, X é -CH₂- e R¹ é -H, -CH₃ ou -CH(CH₃)₂.

[0038]Em uma forma de realização mais particular, X é -CH₂- e R¹ é -H.

[0039]Em uma forma de realização alternativa, X é -O- e R¹ é -alquila C1-4, -(CH₂)_mCF₃, -CHR²CH₂OMe, -(CH₂)_ncicloalquila C3-4, -(CH₂)_noxetano, -benzila ou -CHR²heteroarila; em que o heteroarila pode ser adicionalmente substituído por halo, metila ou O.

[0040]Em uma forma de realização alternativa, X é -O- e R¹ é -alquila C1-4, -(CH₂)_mCF₃, -CHR²CH₂OMe, -(CH₂)_ncicloalquila C3-4, -(CH₂)_noxetano, -benzila ou -CHR²heteroarila; em que o heteroarila pode ser adicionalmente substituído por metila ou O.

[0041]Em uma forma de realização mais particular, X é -O- e R¹ é -CHR²CH₂OMe, -(CH₂)_ncicloalquila C3-4, ou -(CH₂)_noxetano.

[0042]Em uma forma de realização mais particular, X é -O- e R¹ é -CHR²heteroarila.

[0043]Em uma forma de realização mais particular X é -O- e R¹ é -CHR²piridila.

[0044]Em uma forma de realização mais particular X é -O- e R¹ é -CHR²-pirid-2-ila.

[0045]Em uma forma de realização, R² é H.

[0046]Em uma forma de realização alternativa, R² é -metila.

[0047]Em uma forma de realização alternativa, R² é etila.

[0048]Em uma forma de realização R³ é H. Em uma forma de realização alternativa R³ é metila.

[0049]Em uma forma de realização alternativa, X é -O- e R¹ é 1-pirid-2-iletila, metila, etila, isobutila, ciclopropilmetila, ciclobutilmetila, benzila, 2-metoxietila, propila, 3,3,3-trifluoropropila, pirid-2-ilmetila, isopropila, ciclobutila, ciclopropila, 2,2,2-trifluoroetila, oxetan-3-ila, oxetan-3-ilmetila, 1-metoxipropan-2-ila, 6-metilpiridin-3-ila, 2-metilpiridin-4-ilmetila, pirid-2-ilmetil-N-óxido, 1-metil-1H-imidazol-2-ilmetila, 2-metilpiridin-3-ilmetila, pirimidin-2-ilmetila, 2-metiloxazol-5-ilmetila, 5-metiloxazol-2-ilmetila, 1H-imidazol-2-ilmetila, piridazin-3-ilmetila, 1-(2-metiloxazol-5-il)etila, 1-(5-fluoropiridin-2-il)etila, 1-(5-metilpiridin-2-il)etila, 5-fluoropropiridin-2-ilmetila, 5-cloropiridin-2-ilmetila, 1-(5-cloropiridin-2-il)etila, 5-metilpiridin-2-ilmetila, 1-(6-metilpiridin-2-il)etila, 1-(piridina-2-il)propila, 1-(4-metilpiridin-2-il)etila, 1-(piridazin-3-il)etila, 6-metilpiridazin-3-ilmetila, 1-(6-metilpiridazin-3-il)etila, 1-(5-metilpiridin-2-il)propila, 1-(5-metilpiridin-2-il)etila, 1-(4-metilpiridin-2-il)etila, 1-(piridazin-3-il)etila, 6-metilpiridazin-3-ilmetila, 1-(6-metilpiridazin-3-il)etila, 1-pirimidin-2-iletila, ou 1-oxazol-2-iletila.

[0050]Em uma forma de realização alternativa, X é -O- e R¹ é 1-pirid-2-iletila, metila, etila, isobutila, ciclopropilmetila, ciclobutilmetila, benzila, 2-metoxietila, propila, 3,3,3-trifluoropropila, pirid-2-ilmetila, isopropila, ciclobutila, ciclopropila, 2,2,2-trifluoroetila, oxetan-3-ila, oxetan-3-ilmetila, 1-metoxipropan-2-ila, 6-metilpiridin-3-ila, 2-metilpiridin-4-ilmetila, pirid-2-ilmetil-N-óxido, 1-metil-1H-imidazol-2-ilmetila, 2-metilpiridin-3-ilmetila, pirimidin-2-ilmetila, 2-metiloxazol-5-ilmetila, 5-metiloxazol-2-ilmetila, 1H-imidazol-2-ilmetila ou piridazin-3-ilmetila.

[0051]Em uma forma de realização ainda mais particular, X é -O-, R¹ é -CHR²-pirid-2-ila, e R² é -metila.

[0052]Em uma forma de realização ainda mais particular, X é -O-, R¹ é -CHR²-pirid-2-ila, R² é -metila e R³ é H.

[0053] Todas as características e formas de realização de compostos da fórmula (I) aplicam-se aos compostos da fórmula (IA) por analogia. Em seguida, todas as referências aos compostos da fórmula (I) incluem compostos da fórmula (IA).

[0054] Todas as características e formas de realização de compostos da fórmula (I) aplicam-se aos compostos da fórmula (IA), e (I') por analogia. Em seguida, todas as referências aos compostos da fórmula (I) incluem compostos da fórmula (IA), e (I').

[0055] Pró-fármacos dos compostos da fórmula (I) são incluídos dentro do escopo da presente invenção. Em uma forma de realização, os compostos da fórmula (I) ou sais destes não são pró-fármacos.

[0056] Como usados aqui, o termo “pró-fármaco” significa um composto que é convertido dentro do corpo, por exemplo, por hidrólise no sangue, em sua forma ativa que tem efeitos medicinais. Pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis são descritos em T. Higuchi e V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, e em Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 e em D. Fleishner, S. Ramon e H. Barba “Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs”, Advanced Drug Delivery Reviews (1996) 19(2) 115 - 130. Pró-fármacos são quaisquer portadores covalentemente ligados que liberam um composto da fórmula (I) *in vivo* quando tal pró-fármaco é administrado a um paciente. Pró-fármacos são geralmente preparados modificando-se grupos funcionais em um modo tal que a modificação é clivada *in vivo* produzindo o composto precursor. Pró-fármacos podem incluir, por exemplo, compostos desta invenção em que o grupo ácido carboxílico é ligado a qualquer grupo que, quando administrado a um paciente, cliva para formar o grupo ácido carboxílico. Assim, exemplos representativos de pró-fármacos incluem (mas não são limitados a) derivados de fosfonato, carbamato, acetato, formiato e benzoato do grupo funcional ácido carboxílico dos compostos da

fórmula (I).

[0057]Compostos da fórmula (I) ou sais destes incluem os compostos dos Exemplos 1 a 61 e seus sais.

[0058]Em uma forma de realização, compostos da fórmula (I) ou sais destes são selecionados a partir do grupo que consiste em:

ácido 3-(5-cloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-metil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido (S)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5,6-dicloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-fluoro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-metóxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-ciano-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(6-bromo-5-cloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-etóxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-etyl-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-isobutóxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-(ciclopropilmetóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-(ciclobutilmetóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(6-(benzilóxi)-5-cloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-(2-metoxietóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-propoxibenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(3,3,3-trifluoropropóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(piridin-2-ilmetóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 ácido 3-(5-cloro-6-isopropóxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 ácido 3-(5-cloro-6-ciclobutóxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 ácido 3-(5-cloro-6-ciclopropóxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(2,2,2-trifluoroetóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 ácido 3-(5-cloro-6-(oxetan-3-ilóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 ácido 3-(5-cloro-6-isobutil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 ácido 3-(5-cloro-6-(oxetan-3-ilmetóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 ácido 3-(5-cloro-6-((1-metoxipropan-2-il)óxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 ácido 3-(5-cloro-6-((6-metilpiridin-3-il)metóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 ácido 3-(5-cloro-6-((2-metilpiridin-4-il)metóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 1-óxido de 2-(((3-(2-carboxietil)-5-cloro-2-oxo-2,3-diidrobenzo[d]oxazol-6-il)óxi)metil)piridina;
 ácido 3-(5-cloro-6-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 ácido 3-(5-cloro-6-((2-metilpiridin-3-il)metóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(pirimidin-2-ilmetóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-((2-metiloxazol-5-il)metóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-((5-metiloxazol-2-il)metóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(6-((1H-imidazol-2-il)metóxi)-5-cloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico; e

ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(piridazin-3-ilmetóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-(1-(2-metiloxazol-5-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico (racêmico);

ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-((5-fluoropiridin-2-il)metóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-((5-cloropiridin-2-il)metóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-cloropiridin-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-((5-metilpiridin-2-il)metóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridin-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)propóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(4-metilpiridin-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridazin-3-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido (S)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridazin-3-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-((6-metilpiridazin-3-il)metóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)propóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)-2-metilpropanoico;

ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)-2-metilpropanoico;

ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)-2-metilpropanoico;

ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)-2-metilpropanoico;

ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(pirimidin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico (enantiômero desconhecido único);

ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(oxazol-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-

il)propanoico; e

ácido (R)-(5-cloro-6-(1-(oxazol-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
e sais destes.

[0059]Em uma outra forma de realização, compostos da fórmula (I) ou sais destes são selecionados a partir do grupo que consiste em:

ácido 3-(5-cloro-6-metil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
ácido (S)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
ácido 3-(5,6-dicloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-fluoro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-metóxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-ciano-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
ácido 3-(6-bromo-5-cloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-etóxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-etyl-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-isobutóxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-(ciclopropilmetóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-(ciclobutilmetóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
ácido 3-(6-(benzilóxi)-5-cloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-(2-metoxietóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-propoxibenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(3,3,3-trifluoropropóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(piridin-2-ilmetóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(piridin-2-il)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 ácido 3-(5-cloro-6-isopropóxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 ácido 3-(5-cloro-6-ciclobutóxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 ácido 3-(5-cloro-6-ciclopropóxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(2,2,2-trifluoroetóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 ácido 3-(5-cloro-6-(oxetan-3-ilóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 ácido 3-(5-cloro-6-isobutil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 ácido 3-(5-cloro-6-(oxetan-3-ilmetóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 ácido 3-(5-cloro-6-((1-metoxipropan-2-il)óxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 ácido 3-(5-cloro-6-((6-metilpiridin-3-il)metóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 ácido 3-(5-cloro-6-((2-metilpiridin-4-il)metóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 1-óxido de 2-(((3-(2-carboxietil)-5-cloro-2-oxo-2,3-diidrobenzo[d]oxazol-6-il)óxi)metil)piridina;
 ácido 3-(5-cloro-6-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 ácido 3-(5-cloro-6-((2-metilpiridin-3-il)metóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(pirimidin-2-ilmetóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-((2-metiloxazol-5-il)metóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-((5-metiloxazol-2-il)metóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(6-((1H-imidazol-2-il)metóxi)-5-cloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico; e

ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(piridazin-3-ilmetóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-(1-(2-metiloxazol-5-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico (racêmico);

ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-((5-fluoropiridin-2-il)metóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-((5-cloropiridin-2-il)metóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-cloropiridin-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-((5-metilpiridin-2-il)metóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridin-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)propóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(4-metilpiridin-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridazin-3-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido (S)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridazin-3-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-((6-metilpiridazin-3-il)metóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)propóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)-2-metilpropanoico;

ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)-2-metilpropanoico;

ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)-2-metilpropanoico;

ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)-2-metilpropanoico;

ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(pirimidin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(oxazol-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)

il)propanoico; e

ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(oxazol-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
e sais destes.

[0060]Em uma forma de realização, compostos da fórmula (I) ou sais destes são selecionados a partir do grupo que consiste em:

ácido 3-(5-cloro-6-metil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
ácido (S)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
ácido 3-(5,6-dicloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-fluoro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-metóxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-ciano-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
ácido 3-(6-bromo-5-cloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-etóxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-etyl-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-isobutóxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-(ciclopropilmetóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-(ciclobutilmetóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
ácido 3-(6-(benzilóxi)-5-cloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-(2-metoxietóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-propoxibenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(3,3,3-trifluoropropóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(piridin-2-ilmetóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 ácido 3-(5-cloro-6-isopropóxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 ácido 3-(5-cloro-6-ciclobutóxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 ácido 3-(5-cloro-6-ciclopropóxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(2,2,2-trifluoroetóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 ácido 3-(5-cloro-6-(oxetan-3-ilóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 ácido 3-(5-cloro-6-isobutil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 ácido 3-(5-cloro-6-(oxetan-3-ilmetóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 ácido 3-(5-cloro-6-((1-metoxipropan-2-il)óxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 ácido 3-(5-cloro-6-((6-metilpiridin-3-il)metóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 ácido 3-(5-cloro-6-((2-metilpiridin-4-il)metóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 1-óxido de 2-(((3-(2-carboxietil)-5-cloro-2-oxo-2,3-diidrobenzo[d]oxazol-6-il)óxi)metil)piridina;
 ácido 3-(5-cloro-6-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 ácido 3-(5-cloro-6-((2-metilpiridin-3-il)metóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(pirimidin-2-ilmetóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-((2-metiloxazol-5-il)metóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-((5-metiloxazol-2-il)metóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(6-((1H-imidazol-2-il)metóxi)-5-cloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico; e

ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(piridazin-3-ilmetóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

e sais destes.

[0061]Em uma outra forma de realização, compostos da fórmula (I) ou sais destes são selecionados a partir do grupo que consiste em:

ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-(1-(2-metiloxazol-5-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico (racêmico);

ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-((5-fluoropiridin-2-il)metóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-((5-cloropiridin-2-il)metóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-cloropiridin-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-((5-metilpiridin-2-il)metóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-

il)propanoico;

ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridin-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)propóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(4-metilpiridin-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridazin-3-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido (S)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridazin-3-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-((6-metilpiridazin-3-il)metóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)propóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)-2-metilpropanoico;

ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)-2-metilpropanoico;

ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)-2-metilpropanoico;

ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)-2-metilpropanoico;

ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(pirimidin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico (enantiômero desconhecido único);

ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(oxazol-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico; e

ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(oxazol-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

e sais destes.

[0062]Os compostos da fórmula (I) são capazes de formar sais de adição de base. Tais sais podem ser formados por reação com a base apropriada, opcionalmente em um solvente adequado tal como um solvente orgânico, para fornecer o sal que pode ser isolado por cristalização e filtração.

[0063]Por causa de seu uso potencial na medicina, será avaliado que para o uso na medicina os sais dos compostos da fórmula (I) devem ser farmaceuticamente aceitáveis. Sais farmaceuticamente aceitáveis adequados serão evidentes àqueles habilitados na técnica e incluem aqueles descritos em Berge, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1 - 19. Sais de base farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não são limitados a, sais de amônio, sais de metal alcalino tais como aqueles de sódio e potássio, sais de metal alcalino terroso tais como aqueles de cálcio e magnésio e sais com bases orgânicas, incluindo sais de aminas primárias, secundárias e terciárias, tais como t-butilamina, cicloexilamina, dimetilamina, trimetilamina, dietiltriamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol (TRIS) e N-metil-D-glucamina.

[0064]Em uma outra forma de realização, compostos da fórmula (I) ou sais destes são selecionados a partir do grupo que consiste em:

ácido 3-(5-cloro-6-metil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

3-(5-cloro-6-metil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-

il)propanoico;

ácido (S)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

 (S)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

 (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

 ácido 3-(5,6-dicloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

 ácido 3-(5-cloro-6-fluoro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

 ácido 3-(5-cloro-6-metóxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

 ácido 3-(5-cloro-6-ciano-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

 3-(6-bromo-5-cloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

 3-(5-cloro-6-etóxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

 3-(5-cloro-6-etyl-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

 3-(5-cloro-6-isobutóxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

 3-(5-cloro-6-(ciclopropilmetóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

 3-(5-cloro-6-(ciclobutilmetóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

 3-(6-(benzilóxi)-5-cloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

3-(5-cloro-6-(2-metoxietóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

3-(5-cloro-2-oxo-6-propoxibenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

3-(5-cloro-2-oxo-6-(3,3,3-trifluoropropóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

3-(5-cloro-2-oxo-6-(piridin-2-ilmetóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

3-(5-cloro-6-isopropóxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

3-(5-cloro-6-ciclobutóxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

3-(5-cloro-6-ciclopropóxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

3-(5-cloro-2-oxo-6-(2,2,2-trifluoroetóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

3-(5-cloro-6-(oxetan-3-ilóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

3-(5-cloro-6-isobutil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

3-(5-cloro-6-(oxetan-3-ilmetóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

3-(5-cloro-6-((1-metoxipropan-2-il)óxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

3-(5-cloro-6-((6-metilpiridin-3-il)metóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

3-(5-cloro-6-((2-metilpiridin-4-il)metóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

1-óxido de 2-((3-(2-carboxietil)-5-cloro-2-oxo-2,3-diidrobenzo[d]oxazol-6-il)óxi)metil)piridina;

3-(5-cloro-6-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

3-(5-cloro-6-((2-metilpiridin-3-il)metóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

3-(5-cloro-2-oxo-6-(pirimidin-2-ilmetóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato

de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

3-(5-cloro-6-((2-metiloxazol-5-il)metóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

3-(5-cloro-6-((5-metiloxazol-2-il)metóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

ácido 3-(6-((1H-imidazol-2-il)metóxi)-5-cloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico; e

3-(5-cloro-2-oxo-6-(piridazin-3-ilmetóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol.

[0065]Em uma outra forma de realização, compostos da fórmula (I) ou sais destes são selecionados a partir do grupo que consiste em:

cloridreto do ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

composto de ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico com ácido sulfúrico (1:1);

composto de ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico com ácido metanossulfônico (1:1);

(R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de N-benzil-2-feniletanamina;

(R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de N1,N2-dibenziletano-1,2-diamina;

(R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de (2R,3R,4S,5R)-3,4,5,6-tetraídróxi-2-(metilamino)hexanal;

composto de ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico com ácido (S)-2-amino-5-guanidinopentanoico (1:1);

composto de ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico com ácido (S)-2,6-diaminoexanoico (1:1);

(R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de sódio;

composto de ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico com ácido 4-metilbenzenossulfônico (1:1);

(R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de N1-(2-aminoetil)etano-1,2-diamina;

3-(5-cloro-6-(1-(2-metiloxazol-5-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol (racêmico);

(R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

(R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

3-(5-cloro-6-((5-fluoropiridin-2-il)metóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

3-(5-cloro-6-((5-cloropiridin-2-il)metóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

(R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-cloropiridin-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-

il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;
 ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-cloropiridin-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 3-(5-cloro-6-((5-metilpiridin-2-il)metóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;
 (R)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridin-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;
 (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)propóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;
 ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)propóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 (R)-3-(5-cloro-6-(1-(4-metilpiridin-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;
 ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridazin-3-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 ácido (S)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridazin-3-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 ácido 3-(5-cloro-6-((6-metilpiridazin-3-il)metóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)propóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)-2-metilpropanoico;

ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)-2-metilpropanoico;

ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)-2-metilpropanoico;

ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)-2-metilpropanoico;

3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(pirimidin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol (enantiômero desconhecido único);

(S)-3-(5-cloro-6-(1-(oxazol-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol; e

(R)-3-(5-cloro-6-(1-(oxazol-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol.

[0066] Em uma forma de realização, o composto da fórmula (I) ou um sal deste é:

ácido 3-(5-cloro-6-metil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico ou um sal deste.

[0067] Em uma forma de realização particular, o composto da fórmula (I) ou um sal deste é:

ácido 3-(5-cloro-6-metil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

[0068] Em uma forma de realização mais particular, o composto da fórmula (I) ou um sal deste é:

sal de 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol do ácido 3-(5-cloro-6-metil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico.

[0069] Em uma forma de realização alternativa, o composto da fórmula (I) ou um sal deste é: ácido 3-(5-cloro-6-metil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico.

[0070] Em uma forma de realização alternativa, o composto da fórmula (I) ou

um sal deste é ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico ou um sal deste.

[0071]Em uma forma de realização, o composto da fórmula (I) ou um sal deste é ácido (S)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico ou um sal deste.

[0072]Em uma forma de realização, o composto da fórmula (I) ou um sal deste é ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico ou um sal deste.

[0073]Em uma forma de realização particular, o composto da fórmula (I) ou um sal deste é ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

[0074]Em uma forma de realização particular, o composto da fórmula (I) ou um sal deste é ácido (S)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

[0075]Em uma forma de realização particular, o composto da fórmula (I) ou um sal deste é ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

[0076]Em uma forma de realização mais particular, o composto da fórmula (I) ou um sal deste é ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico sal de 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol.

[0077]Em uma forma de realização mais particular o composto da fórmula (I) ou um sal deste é sal de 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol do ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico.

[0078]Em uma forma de realização alternativa o composto da fórmula (I) ou um sal deste é sal de 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol do ácido (S)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico.

[0079]A invenção inclui dentro de seu escopo todas as formas

estequiométricas e não estequiométricas possíveis dos sais para os compostos da fórmula (I).

[0080] Certos compostos da fórmula (I) ou sais destes podem existir na forma de solvatos. Como usados aqui, o termo “solvato” refere-se a um complexo de estequiometria variável formado por um soluto (nesta invenção, um composto da fórmula (I) ou um sal deste) e um solvente. Tais solventes para o propósito da invenção podem não interferir com a atividade biológica do soluto. Exemplos de solventes adequados incluem água, metanol, etanol e ácido acético. Se o solvente usado for água, o solvato pode ser referido como um hidrato.

[0081] Certos compostos da fórmula (I) são capazes de existir em formas estereoisoméricas. Será entendido que a invenção abrange todos os isômeros geométricos e ópticos destes compostos e as misturas destes incluindo racematos. As diferentes formas estereoisoméricas podem ser separadas uma da outra por métodos conhecidos na técnica (isto é separação por HPLC quiral) ou qualquer isômero dado pode ser obtido por síntese estereoespecífica ou assimétrica. A invenção também estende-se a quaisquer formas tautoméricas e misturas destas.

[0082] A invenção também inclui compostos isotopicamente rotulados e sais, que são idênticos a compostos da fórmula (I) ou sais destes, mas pelo fato de 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 o mais comumente encontrado em natureza. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados em compostos da fórmula (I) ou sais destes isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, flúor, tais como ^3H , ^{11}C , ^{14}C e ^{18}F . Tal composto isotopicamente rotulado da fórmula (I) ou sais deste são úteis em ensaios de distribuição tecidual de fármaco e/ou substrato. Por exemplo, os isótopos ^{11}C e ^{18}F são particularmente úteis em PET (tomografia de emissão positrônica). PET é útil em imageamento cerebral. Compostos isotopicamente rotulados da fórmula (I) e sais destes geralmente devem ser

preparados realizando-se os procedimentos divulgados abaixo, substituindo-se um reagente isotopicamente rotulado prontamente disponível no lugar de um reagente não isotopicamente rotulado. Em uma forma de realização, compostos da fórmula (I) ou sais destes não são isotopicamente rotulados.

[0083]De modo a usar os compostos da fórmula (I) em terapia, eles normalmente serão formulados em uma composição farmacêutica de acordo com a prática farmacêutica padrão.

[0084]Em um outro aspecto, a invenção fornece uma composição farmacêutica, que compreende a) um composto para a fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; e b) um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

[0085]Em uma forma de realização, o composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste é ácido 3-(5-cloro-6-metil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

[0086]Em um outro aspecto a invenção fornece uma composição farmacêutica, que compreende um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e um portador ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

[0087]Em um outro aspecto, a presente invenção fornece um processo para preparar uma composição farmacêutica, o processo compreendendo misturar um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste e um portador ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

[0088]Uma composição farmacêutica da invenção, que pode ser preparada por mistura, adequadamente na temperatura ambiente e pressão atmosférica, é usualmente adaptada para administração oral, parenteral ou retal e, como tal, pode estar na forma de tabletes, cápsulas, preparações líquidas orais, pós, grânulos, pastilhas expectorantes, pós reconstituíveis, soluções ou suspensões injetáveis ou

infusíveis ou supositórios.

[0089]Em uma forma de realização soluções injetáveis ou infusíveis, ou pós reconstituíveis, são preferidos.

[0090]Em uma forma de realização alternativa, uma composição adaptada para formulação oral é preferida.

[0091]Tabletes e cápsulas para administração oral pode estar na forma de dose unitária, e podem conter excipientes convencionais, tais como agentes de ligação (por exemplo, amido de milho pré-gelatinizado, polivinilpirrolidona ou hidroxipropil metilcelulose); enchedores (por exemplo, lactose, celulose microcristalina ou hidrogeno fosfato de cálcio); lubrificantes de tabletagem (por exemplo, estearato de magnésio, talco ou sílica); desintegrantes (por exemplo, amido de batata ou glicolato de amido sódico); e agentes umectantes aceitáveis (por exemplo, lauril sulfato de sódio). Os tabletes podem ser revestidos de acordo com métodos bem conhecidos na prática farmacêutica normal.

[0092]Preparações líquidas orais podem estar na forma de, por exemplo, suspensão aquosa ou oleosa, soluções, emulsões, xaropes ou elixires, ou podem estar na forma de um produto seco para reconstituição com água ou outro veículo adequado antes do uso. Tais preparações líquidas podem conter aditivos convencionais tais como agentes de suspensão (por exemplo, xarope de sorbitol, derivados de celulose ou gorduras comestíveis hidrogenadas), agentes emulsificantes (por exemplo, lecitina ou acácia), veículos não aquosos (que podem incluir óleos comestíveis por exemplo, óleo de amêndoas, ésteres oleosos, álcool etílico ou óleos vegetais fracionados), preservantes (por exemplo, metil ou propil-p-hidroxibenzoatos ou ácido sórbico), e, se desejado, flavorizantes ou corantes convencionais, sais tampão e agentes adoçantes conforme apropriado. Preparações para administração oral podem ser adequadamente formuladas para fornecer liberação controlada do composto ativo.

[0093]Para a administração parenteral, formas de dosagem unitária fluidas são preparadas utilizando um composto da invenção ou sal farmaceuticamente aceitável deste e um veículo estéril. Formulações para injeção podem ser apresentadas na forma de dosagem unitária por exemplo, em ampolas ou em multidose, utilizando um composto da invenção ou sal farmaceuticamente aceitável deste e um veículo estéril, opcionalmente com um preservante adicionado. As composições podem tomar tais formas como suspensões, soluções ou emulsões em veículos oleosos ou aquosos, e podem conter agentes formuladores tais como agentes de suspensão, estabilizantes e/ou dispersantes. Alternativamente, o ingrediente ativo pode estar na forma de pó para constituição com um veículo adequado, por exemplo, água livre de pirógeno estéril, antes do uso. O composto, dependendo do veículo e concentração usados, pode ser colocado em suspensão ou dissolvido no veículo. Na preparação de soluções, o composto pode ser dissolvido para injeção e esterilizado por filtro antes do enchimento em um frasco ou ampola adequados e vedação. Vantajosamente, adjuvantes tais como um anestésico local, preservantes e agentes tamponantes são dissolvidos no veículo. Para realçar a estabilidade, a composição pode ser congelada depois do enchimento no frasco e a água removida sob vácuo. Suspensões parenterais são preparadas substancialmente na mesma maneira, exceto que o composto é colocado em suspensão no veículo ao invés de ser dissolvido, e a esterilização não pode ser realizada por filtração. O composto pode ser esterilizado por exposição a óxido de etileno antes da suspensão em um veículo estéril. Vantajosamente, um tensoativo ou agente umectante é incluído na composição para facilitar a distribuição uniforme do composto.

[0094]Loções podem ser formuladas com uma base aquosa ou oleosa e em geral também conterão um ou mais agentes emulsificadores, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensão, agentes espessantes, ou agentes corantes. Gotas podem ser formuladas com uma base aquosa ou não aquosa também

compreendendo um ou mais agentes dispersantes, agentes estabilizantes, agentes solubilizantes ou agentes de suspensão. Elas também podem conter um preservante.

[0095]Os compostos da invenção também podem ser formulados em composições retais tais como supositórios ou enemas de retenção, por exemplo, contendo bases de supositório convencionais tais como manteiga de cacau ou outros glicerídeos.

[0096]Os compostos da invenção também podem ser formulados como preparações de depósito. Tais formulações de longa ação podem ser administradas por implantação (por exemplo subcutaneamente ou intramuscularmente) ou por injeção intramuscular. Assim, por exemplo, os compostos da invenção podem ser formulados com materiais poliméricos ou hidrofóbicos adequados (por exemplo como uma emulsão em um óleo aceitável) ou resinas de troca de íon, ou como derivados frugalmente solúveis, por exemplo, como um sal frugalmente solúvel.

[0097]Para administração intranasal, os compostos da invenção podem ser formulados como soluções para administração por intermédio de um dispositivo de dose medida ou unitária adequado ou alternativamente como uma mistura em pó com um portador adequado para administração usando um dispositivo de liberação adequado. Assim compostos da fórmula (I) podem ser formulados para administração oral, bucal, parenteral, tópica (incluindo oftálmica e nasal), de depósito ou retal ou em uma forma adequada para administração por inalação ou insuflação (através da boca ou nariz).

[0098]Os compostos da invenção podem ser formulados para administração tópica na forma de unguedtos, cremes, géis, loções, pessários, aerossóis ou gotas (por exemplo, colírios, gotas auriculares ou nasais). Unguedtos e cremes podem, por exemplo, ser formulados com uma base aquosa ou oleosa com a adição de agentes espessantes e/ou gelificantes adequados. Unguedtos para administração aos olhos podem ser fabricados em uma maneira estéril usando componentes esterilizados.

[0099]A composição pode conter a partir de 0,1 % a 99 % em peso, preferivelmente a partir de 10 a 60 % em peso, do material ativo, dependendo do método de administração. A dose do composto usado no tratamento dos transtornos anteriormente mencionados variará no modo usual com a gravidade dos transtornos, o peso do sofredor, e outros fatores similares. Entretanto, como um guia geral doses unitárias adequadas podem ser 0,05 a 5000 mg, 1,0 a 500mg ou 1,0 a 200 mg e tais doses unitárias podem ser administradas mais do que uma vez por dia, por exemplo duas ou três vezes por dia. Tal terapia pode estender-se por várias semanas, meses ou anos.

[00100]Os compostos da fórmula (I) e seus sais farmaceuticamente aceitáveis são, portanto, de uso no tratamento de condições ou transtornos que são mediados por intermédio de KMO. Em particular os compostos da fórmula (I) e seus sais farmaceuticamente aceitáveis são de uso no tratamento de pancreatite aguda, doença renal crônica, outras condições associadas com síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), doença de Huntington, doença de Alzheimer, ataxia espinocerebelar, doença de Parkinson, complexo de AIDS-demência, esclerose lateral amiotrófica (ALS), depressão, esquizofrenia, sepse, choque cardiovascular, trauma severo, lesão pulmonar aguda, síndrome da angústia respiratória aguda, colecistite aguda, queimaduras severas, pneumonia, procedimentos cirúrgicos extensos, doença intestinal isquêmica, doença hepática aguda severa, encefalopatia hepática aguda severa ou insuficiência renal aguda.

[00101]Em uma forma de realização, os compostos da fórmula (I) e seus sais farmaceuticamente aceitáveis são de uso no tratamento de pancreatite aguda, outras condições associadas com síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), doença de Huntington, doença de Alzheimer, ataxia espinocerebelar, doença de Parkinson, complexo de AIDS-demência, esclerose lateral amiotrófica (ALS), depressão, esquizofrenia, sepse, choque cardiovascular, trauma severo, lesão

pulmonar aguda, síndrome da angústia respiratória aguda, colecistite aguda, queimaduras severas, pneumonia, procedimentos cirúrgicos extensos, doença intestinal isquêmica, doença hepática aguda severa, encefalopatia hepática aguda severa ou insuficiência renal aguda.

[00102]Deve ser entendido que “tratamento” como usados aqui inclui profilaxia assim como alívio dos sintomas, sinais e características estabelecidos da doença.

[00103]Em um outro aspecto, a invenção fornece um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste para o uso em terapia.

[00104]A invenção fornece ainda um método de tratamento de condições ou transtornos em mamíferos incluindo seres humanos que podem ser mediados por intermédio de KMO, método este que compreende administrar ao sofredor uma quantidade terapeuticamente segura e eficaz de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

[00105]A invenção fornece ainda um método de tratamento de pancreatite aguda, outras condições associadas com síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), doença de Huntington, doença de Alzheimer, ataxia espinocerebelar, doença de Parkinson, complexo de AIDS-demência, esclerose lateral amiotrófica (ALS), depressão, esquizofrenia, sepse, choque cardiovascular, trauma severo, lesão pulmonar aguda, síndrome da angústia respiratória aguda, colecistite aguda, queimaduras severas, pneumonia, procedimentos cirúrgicos extensos, doença intestinal isquêmica, doença hepática aguda severa, encefalopatia hepática aguda severa ou insuficiência renal aguda, método este que compreende administrar ao sofredor uma quantidade terapeuticamente segura e eficaz de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

[00106]A invenção fornece ainda um método de tratamento de pancreatite aguda, método este que compreende administrar ao sofredor uma quantidade

terapeuticamente segura e eficaz de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

[00107]A invenção fornece ainda um método de tratamento de doença renal crônica, método este que comprehende administrar ao sofredor uma quantidade terapeuticamente segura e eficaz de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

[00108]Em um outro aspecto, a invenção leva em consideração o uso de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste na fabricação de um medicamento para o uso no tratamento de condições ou transtornos mediados por intermédio de KMO.

[00109]Em um outro aspecto, a invenção leva em consideração o uso de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste na fabricação de um medicamento para o uso no tratamento de pancreatite aguda, outras condições associadas com síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), doença de Huntington, doença de Alzheimer, ataxia espinocerebelar, doença de Parkinson, complexo de AIDS-demência, esclerose lateral amiotrófica (ALS), depressão, esquizofrenia, sepse, choque cardiovascular, trauma severo, lesão pulmonar aguda, síndrome da angústia respiratória aguda, colecistite aguda, queimaduras severas, pneumonia, procedimentos cirúrgicos extensos, doença intestinal isquêmica, doença hepática aguda severa, encefalopatia hepática aguda severa ou insuficiênciam renal aguda.

[00110]Em um outro aspecto, a invenção leva em consideração o uso de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste na fabricação de um medicamento para o uso no tratamento de pancreatite aguda.

[00111]Em um outro aspecto, a invenção leva em consideração o uso de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste na fabricação de um medicamento para o uso no tratamento de doença renal crônica.

[00112]Em um outro aspecto, a invenção leva em consideração o composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste para o uso no tratamento de condições ou transtornos mediados por intermédio de KMO.

[00113]Em um outro aspecto, a invenção leva em consideração o composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste para o uso no tratamento de pancreatite aguda, outras condições associadas com síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), doença de Huntington, doença de Alzheimer, ataxia espinocerebelar, doença de Parkinson, complexo de AIDS-demência, esclerose lateral amiotrófica (ALS), depressão, esquizofrenia, sepse, choque cardiovascular, trauma severo, lesão pulmonar aguda, síndrome da angústia respiratória aguda, colecistite aguda, queimaduras severas, pneumonia, procedimentos cirúrgicos extensos, doença intestinal isquêmica, doença hepática aguda severa, encefalopatia hepática aguda severa ou insuficiência renal aguda.

[00114]Em um outro aspecto, a invenção leva em consideração o composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste para o uso no tratamento de pancreatite aguda.

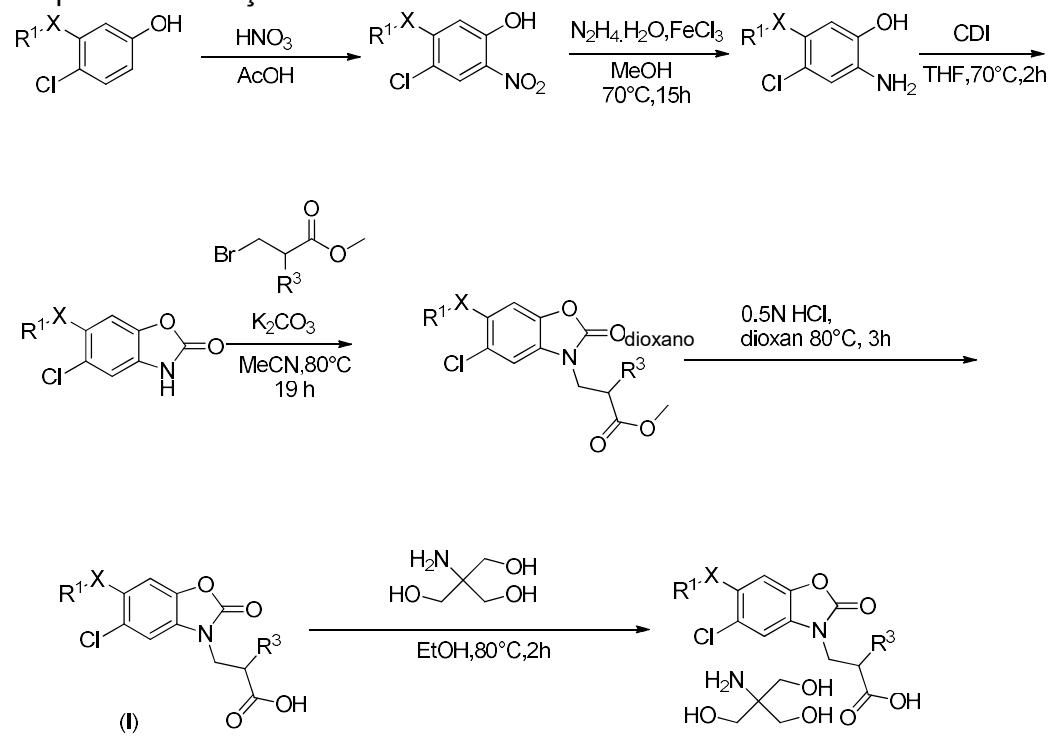
[00115]Em um outro aspecto, a invenção leva em consideração o composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste para o uso no tratamento de doença renal crônica.

[00116]Em um outro aspecto, a invenção leva em consideração uma composição farmacêutica para o uso no tratamento de pancreatite aguda, doença renal crônica, outras condições associadas com síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), doença de Huntington, doença de Alzheimer, ataxia espinocerebelar, doença de Parkinson, complexo de AIDS-demência, esclerose lateral amiotrófica (ALS), depressão, esquizofrenia, sepse, choque cardiovascular, trauma severo, lesão pulmonar aguda, síndrome da angústia respiratória aguda, colecistite aguda, queimaduras severas, pneumonia, procedimentos cirúrgicos

extensos, doença intestinal isquêmica, doença hepática aguda severa, encefalopatia hepática aguda severa ou insuficiência renal aguda que compreende um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

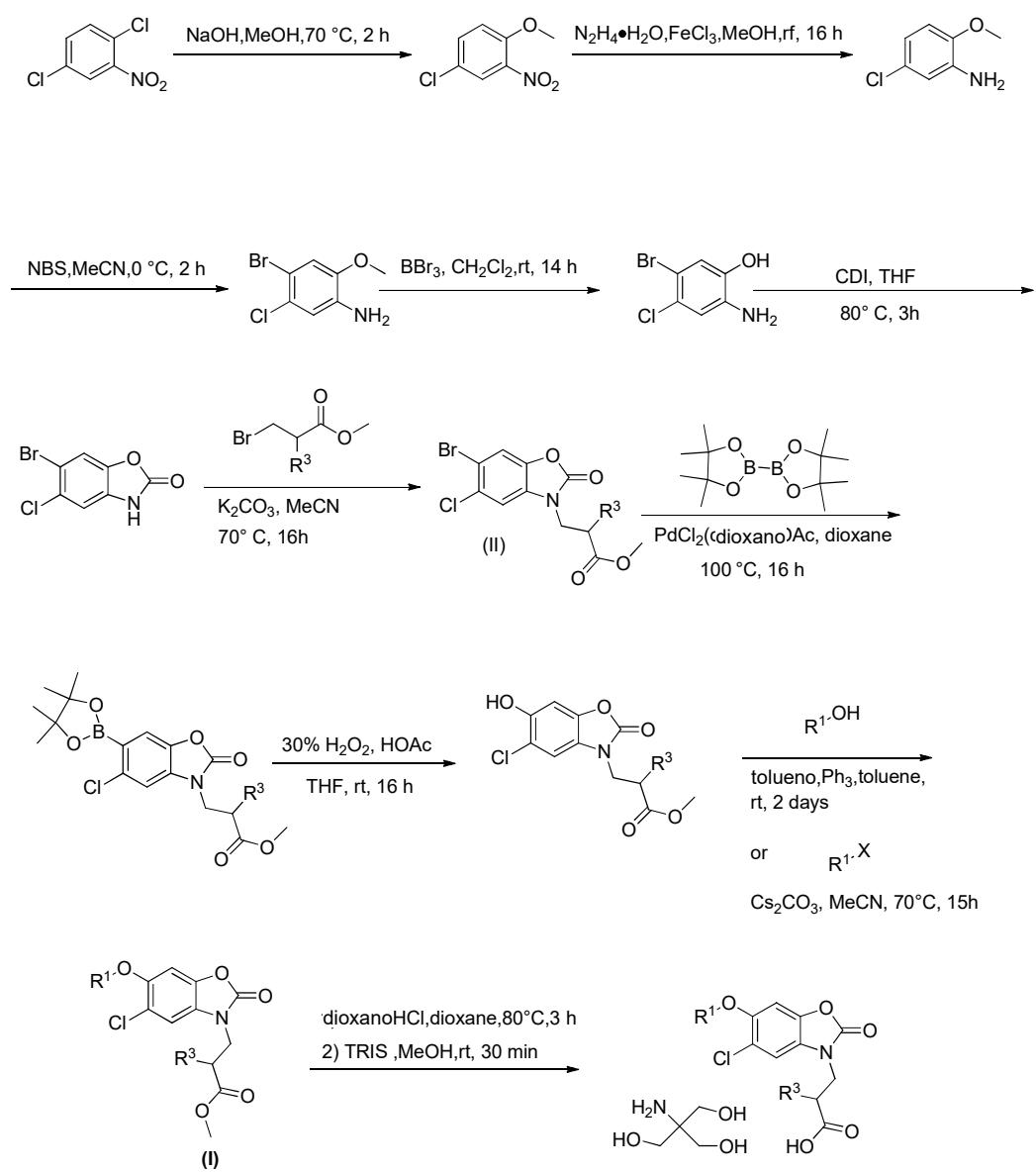
[00117]Compostos da fórmula (I) em que X é uma ligação ou -CH₂- podem ser sintetizados substancialmente de acordo com o Esquema de Reação 1.

Esquema de Reação 1



[00118]Os compostos da fórmula (I) em que X é -O- podem ser sintetizados substancialmente de acordo com o Esquema de Reação 2.

Esquema de Reação 2



[00119]3-(6-bromo-5-cloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de metila (II) pode ser usado para sintetizar compostos da fórmula (I) em que X é ligação ou $-\text{CH}_2-$.

[00120]Será avaliado por aqueles habilitados na técnica que pode ser necessário proteger certos substituintes reativos durante alguns dos procedimentos acima. Técnicas de proteção e desproteção padrão, tais como aquelas descritas em Greene T.W. Protective groups in organic synthesis, New York, Wiley (1981), podem ser usadas. Por exemplo, aminas primárias podem ser protegidas como derivados de

ftalimida, trifluoroacetila, benzila, *terc*-butiloxicarbonila, benziloxicarbonila ou tritila. Grupos ácido carboxílico podem ser protegidos como ésteres. Grupos aldeído ou cetona podem ser protegidos como acetais, cetais, tioacetais ou tiocetais. A desproteção de tais grupos é obtida usando procedimentos convencionais bem conhecidos na técnica. Por exemplo, grupos de proteção tais como *terc*-butiloxicarbonila podem ser removidos usando um ácido tal como ácido clorídrico ou trifluroroacético em um solvente adequado tal como diclorometano, éter dietílico, 1,4-dioxano, isopropanol ou misturas destes.

[00121]Certos compostos da fórmula (I) também estão comercialmente disponíveis, incluindo ácido 3-(5-cloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico.

EXEMPLOS

[00122]Os exemplos seguintes ilustram a invenção. Estes Exemplos não são intencionados a limitar o escopo da presente invenção, mas preferivelmente, fornecem orientação para o técnico habilitado preparar e usar os compostos, composições, e métodos da presente invenção. Embora formas de realização particulares da presente invenção sejam descritas, o técnico habilitado avaliará que várias mudanças e modificações podem ser feitas sem divergir do espírito e escopo da invenção.

[00123]Todas as publicações, incluindo, mas não limitado a patentes e pedidos de patente, citados neste relatório descritivo são aqui incorporadas por referência como se cada publicação individual fosse específica e individualmente indicada como sendo incorporada por referência aqui como ainda que completamente apresentado.

[00124]Os Intermediários e Exemplos seguintes ilustram a preparação de compostos da invenção.

Abreviações

DCM diclorometano

DEAD azodicarboxilato de dietila

DMSO sulfóxido de dimetila

h hora(s)

LCMS cromatografia líquida-espectrometria de massa

MeCN acetonitrila

min minutos

RMN ressonância magnética nuclear

RT/Temperatura ambiente:tempo de retenção

THF tetraidrofurano

TFA ácido trifluoroacético

TRIS 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol

LCMS Condições

Método de LCMS A/B/C

Agilent 1200-6110,

Tabela de sinal: Sinal A: 214 nm, Sinal B: 254 nm;

Temperatura da Coluna: 40 °C

Coluna: HALO C18 4,6*50 mm, 2,7 µm.

Método	Solventes	Gradiente	Polaridade
A	Solvente A: H ₂ O (ácido fórmico a 0,1 %) Solvente B: MeCN (ácido fórmico a 0,1 %)	0,00 min: A: 95,0 % B: 5,0 %	Positiva
		1,00 min: A: 5,0 % B: 95,0 %	
		2,00 min: A: 5,0 % B: 95,0 %	
		2,01 min: A: 95,0 % B: 5,0 %	
		2,50 min: A: 95,0 % B: 5,0 %	
		0,00 min: A: 95,0 % B: 5,0 %	
B	Solvente A: H ₂ O (ácido fórmico a 0,1 %) Solvente B: MeCN (ácido fórmico a 0,1 %)	1,00 min: A: 5,0 % B: 95,0 %	Negativa
		2,00 min: A: 5,0 % B: 95,0 %	
		2,01 min: A: 95,0 % B: 5,0 %	
		2,50 min: A: 95,0 % B: 5,0 %	
		0,00 min: A: 95,0 % B: 5,0 %	
		1,00 min: A: 5,0 % B: 95,0 %	

C	Solvente A: H ₂ O (ácido trifluoroacético a 0,025 %)	0,00 min: A: 95,0 % B: 5,0 %
	Solvente B: MeCN (ácido trifluoroacético a 0,025 %)	1,00 min: A: 5,0 % B: 95,0 % 2,00 min: A: 5,0 % B: 95,0 % 2,01 min: A: 95,0 % B: 5,0 % 2,50 min: A: 95,0 % B: 5,0 %
		Positivo

Método de LCMS D/E

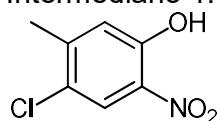
[00125]HPLC analítica foi conduzida em uma coluna C18 X-Terra MS (3,5 µm 30 x 4,6 mm id) eluindo com acetato de amônio 0,01 M em água (solvente A) e acetonitrila a 100 % (solvente B), usando o gradiente de eluição seguinte 0 a 4 minutos: 5 % a 100 % de B, 4 a 5 minutos 100 % de B, em uma taxa de fluxo de 1,4 ml/minuto a 40 °C.

[00126]Os espectros de massa (MS) foram registrados em um espectrômetro de massa Waters ZQ usando modos de ionização positiva para eletropulverização [ES+ para fornecer íons moleculares MH⁺] ou ionização negativa para eletropulverização [ES- para fornecer íons moleculares (M-H)-]. Voltagem de cone: 20V (método D) ou 40V (método E).

Método de LCMS F/G

Método	Descrição
F	<u>Coluna:</u> Acquity BEH C18 (50 mm X 2,1 mm, 1,7 µm) <u>Fase móvel:</u> A: ácido fórmico a 0,1 % em água; B: ácido fórmico a 0,1 % em MeCN <u>Tempo (min)/ %B:</u> 0/3, 0,4/3, 3,2/98, 3,8/98, 4,2/3, 4,5/3 <u>Temp da coluna:</u> 35 °C <u>Taxa de fluxo:</u> 0,6 mL/min
G	<u>Coluna:</u> X Bridge C18 (50 mm X 4,6 mm, 2,5 µm) <u>Fase móvel:</u> A: bicarbonato de amônio a 5 mM em água (pH~10); B: MeCN <u>Tempo (min)/ %B:</u> 0/5, 0,5/5, 1/15, 3,3/98, 5,2/98, 5,5/5, 6/5. <u>Temp da coluna:</u> 35 °C <u>Taxa de fluxo:</u> 1,3 mL/min

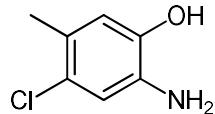
Intermediário 1: 4-Cloro-5-metil-2-nitrofenol



[00127]4-Cloro-3-metilfenol (500 g, 3,51 mol) foi dissolvido em ácido acético (2,5 L) a 10 °C, depois ácido nítrico (70 %, 410 g, 4,56 mol) foi adicionado às gotas e mantendo uma temperatura de < 30 °C. Uma vez que a adição foi completa, a mistura foi agitada entre 20 e 30 °C por 1 h. Depois da conclusão da reação, a mistura de reação foi filtrada, o sólido foi cuidadosamente lavado com ácido acético (200 mL) e água (500 mL), o sólido foi coletado, e seco ao ar para fornecer 4-cloro-5-metil-2-nitrofenol como um sólido amarelo (308 g, 47 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 10,43 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 2,43 (s, 3H).

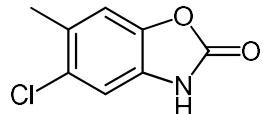
Intermediário 2: 2-Amino-4-cloro-5-metilfenol



[00128]4-Cloro-5-metil-2-nitrofenol (Intermediário 1, 150 g, 0,802 mol), tricloreto de ferro (15 g, 10 % em peso), carbono ativo (15 g, 10 % em peso) em metanol (600 mL) e a mistura de reação foram aquecidos até 80 °C. Hidrato de hidrazina (80 %, 502 g, 8,02 mol) foi adicionado às gotas e a mistura de reação foi agitada a 80 °C por 15 h. A mistura de reação foi filtrada, e o filtrado foi coletado, o solvente removido e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila (300 mL). O acetato de etila foi lavado com água (200 mL), depois com salmoura (200 mL x 3) e seco em sulfato de sódio. O solvente foi removido para fornecer 2-amino-4-cloro-5-metilfenol como um sólido púrpura (100 g, 79 %).

LCMS (A): Temperatura ambiente 1,32 min, MH^+ 158/160.

Intermediário 3: 5-Cloro-6-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona

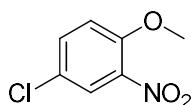


[00129]Uma mistura de 2-amino-4-cloro-5-metilfenol (Intermediário 2, 100 g, 0,637 mol), N,N'-carbonildiimidazol (155 g, 0,955 mol) em THF (500 mL) foi agitada a 66 °C por 1 h, o solvente foi removido e o resíduo foi diluído com água (1 L). O sólido

foi isolado por filtração, dissolvido em acetato de etila (500 mL) e seco em sulfato de sódio. A mistura foi filtrada e o filtrado e o solvente evaporados sob pressão reduzida para fornecer 5-cloro-6-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona como um sólido amarelo (100 g, 86 %).

RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 11,73 (bs, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 2,34 (s, 3H).

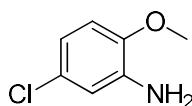
Intermediário 4: 4-Cloro-1-metóxi-2-nitrobenzeno



[00130] Hidróxido de sódio (44,16 g, 1,104 mol) foi dissolvido em metanol (500 mL) e a solução de metanol foi adicionada a 1,4-dicloro-2-nitrobenzeno (100 g, 0,521 mol) em metanol a 70 °C. Depois da adição, a mistura de reação foi agitada a 70 °C por 2 h, depois foi resfriada e vertida em água (3 L). O sólido foi isolado por filtração e lavado com água (2 L) para fornecer 4-cloro-1-metóxi-2-nitrobenzeno como um sólido amarelo claro (93 g, 95 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,83 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,7 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H).

Intermediário 5: 5-Cloro-2-metoxianilina

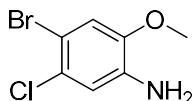


[00131] Hidrato de hidrazina (80 %, 186 g, 2,975 mol) foi adicionado às gotas a uma mistura de refluxo de 4-cloro-1-metóxi-2-nitrobenzeno (Intermediário 4, 93 g, 0,496 mol), tricloreto de ferro (9,3 g, 10 % em peso) e carbono ativo (9,3 g, 10 % em peso) em metanol (1 L). Depois da adição, a mistura de reação foi agitada no refluxo por 16 h, a mistura de reação foi filtrada e o solvente evaporado a partir do filtrado sob vácuo. O resíduo foi lavado com éter de petróleo (2 L) para fornecer 5-cloro-2-metoxianilina como um sólido branco (76,7 g, 98 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,67 - 6,65 (m, 3H), 3,83 (bs, 2H), 3,81 (s,

3H).

Intermediário 6: 4-Bromo-5-cloro-2-metoxianilina

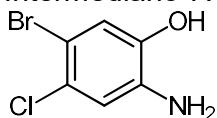


[00132]Uma mistura de 5-cloro-2-metoxianilina (Intermediário 5, 76,7 g, 0,487 mol) em acetonitrila (500 mL) a 0 °C foi tratada com N-bromossuccinimida (86,7 g, 0,487 mol) adicionado em porções durante 2 h. Depois da adição, o solvente foi removido e o resíduo purificado por cromatografia em coluna (sílica: malha 200-300, 200 g) eluindo com éter de petróleo/acetato de etila a partir de 20:1 a 4:1) para fornecer 4-bromo-5-cloro-2-metoxianilina como um sólido amarelo claro (40,2 g, 35 %).

LCMS (A): Temperatura ambiente 1,63 min, MH⁺ 236/238.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,93 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,83 (s, 3H).

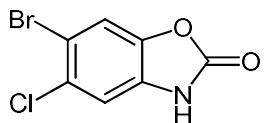
Intermediário 7: 2-Amino-5-bromo-4-clorofenol



[00133]4-Bromo-5-cloro-2-metoxianilina (Intermediário 6, 10 g, 42,3 mmol) em DCM (200 mL) foi resfriado até 0 °C. Tribrometo de boro (21,2 g, 84,6 mmol) foi adicionado às gotas durante 30 min, a mistura de reação foi agitada a 0 °C por 1 h e depois na temperatura ambiente por 14 h. A mistura de reação foi vertida em água gelada, hidrogeno carbonato de sódio foi adicionado até o pH > 7 e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (300 mL x 3). A fase orgânica foi seca em sulfato de magnésio e o solvente removido sob vácuo para fornecer 2-amino-5-bromo-4-clorofenol como um sólido vermelho (8,4 g, 89 %, usado sem purificação adicional para a etapa seguinte).

LCMS (A): Temperatura ambiente 1,46 min, MH⁺ 222/224.

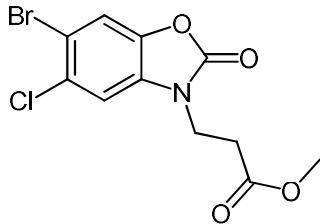
Intermediário 8: 6-Bromo-5-clorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona



[00134]Uma mistura de 2-amino-5-bromo-4-clorofenol (Intermediário 7, 8,4 g, 37,8 mmol), N,N-carbonildiimidazol (12,2 g, 75,6 mmol) em THF (250 mL), foi aquecida a 80 °C por 3 h. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo purificado por cromatografia em coluna (sílica: malha 200-400, 100 g) eluindo com éter de petróleo/acetato de etila a partir de 9:1 a 5:1) para fornecer 6-bromo-5-chlorobenzodioxazol-2(3H)-ona como um sólido laranja (7,7 g, 82 %).

LCMS (A): Temperatura ambiente 1,49 min, MH^+ 248/250.

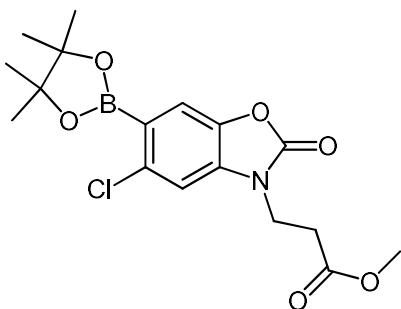
Intermediário 9: 3-(6-bromo-5-cloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de metila



[00135]Uma mistura de 6-bromo-5-chlorobenzodioxazol-2(3H)-ona (Intermediário 8, 7,7 g, 31 mmol), 3-bromopropanoato de metila (6,2 g, 37 mmol), carbonato de potássio (8,5 g, 62 mmol) em acetonitrila (200 mL), foi agitada a 70 °C por 16 h, o solvente foi evaporado sob vácuo, o resíduo purificado por cromatografia em coluna (sílica: malha 200-400, 50 g) eluindo com éter de petróleo/acetato de etila 4:1 para fornecer 3-(6-bromo-5-chlorobenzodioxazol-2(3H)-yl)propanoato de metila como um sólido laranja (6,2 g, 62 %).

LCMS (A): Temperatura ambiente 1,66 min, MH^+ =334/336.

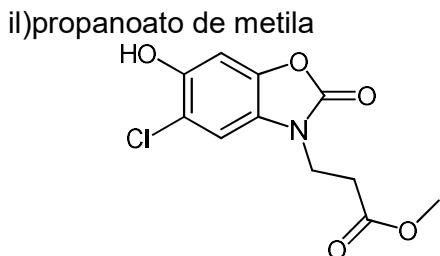
Intermediário 10: 3-(5-cloro-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de metila



[00136]Uma mistura de 3-(6-bromo-5-chloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de metila (Intermediário 9, 5,2 g, 15,56 mmol), bis(pinacolato)diboro (11,8 g, 46,7 mmol), [1,1'-Bis(difenilfosfino) ferroceno]dicloropaládio (II) (568 mg, 0,778 mmol), acetato de potássio (3 g, 31,12 mmol) em 1, 4-dioxano (500 mL) foi agitada a 100 °C por 16 h sob uma atmosfera de nitrogênio. O solvente foi evaporado sob vácuo e o resíduo purificado por cromatografia em coluna (sílica: malha 200-300, 80 g) eluindo com éter de petróleo/acetato de etila = 9:1 depois 8:1) para fornecer 3-(5-chloro-2-oxo-6-(4, 4,5, 5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de metila como um óleo amarelo (5,2 g, 87 %).

LCMS (A): Temperatura ambiente 1,73 min, MH^+ 382/384.

Intermediário 11: 3-(5-chloro-6-hidróxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de metila

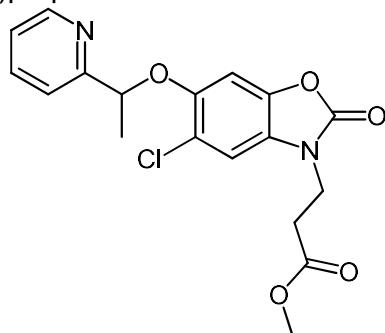


[00137]Uma mistura de 3-(5-chloro-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de metila (Intermediário 10, 5,2 g, 13,6 mmol) em peróxido de hidrogênio (30 %, 12 mL), ácido acético (10 mL) e THF (100 mL) foi agitada na temperatura ambiente por 16 h. Água foi adicionada, a mistura extraída com acetato de etila (100 mL x 3), a fase orgânica foi seca em sulfato de magnésio e o solvente evaporado sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (sílica: malha 200-300, 50 g) eluindo com éter de

petróleo/acetato de etila = 9:1, 8:1, 6:1, 4:1) para fornecer 3-(5-cloro-6-hidróxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de metila como um sólido amarelo (2,5 g, 68 %).

LCMS (A): Temperatura ambiente 1,32 min, MH^+ 272.

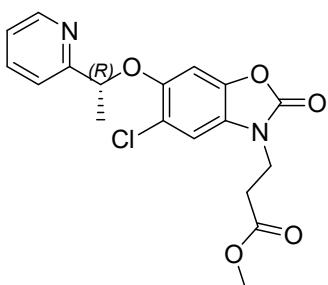
Intermediário 12: 3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de metila



[00138]1-(Piridin-2-il)etanol (71 mg, 0,57 mmol), azodicarboxilato de dietila (84 mg, 0,48 mmol) e trifenilfosfino (126 mg, 0,48 mmol) foram adicionados a 3-(5-cloro-6-hidróxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de metila (Intermediário 11, 0,13 g, 0,48 mmol) em tolueno (10 mL) e a reação foi agitada na temperatura ambiente por 2 dias. A mistura de reação foi vertida em água (15 mL), a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (10 mL x 3), a camada orgânica combinada e seca em sulfato de sódio e parcialmente purificada por cromatografia em coluna [sílica: malha 200-300, 10 g] eluindo com éter de petróleo/acetato de etila = 4:1] para fornecer 3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de metila como um sólido branco (270 mg, bruto).

LCMS (A): Temperatura ambiente 1,57 min, MH^+ 377.

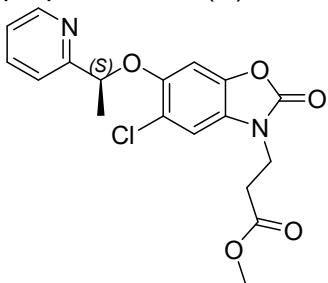
Intermediário 13: 3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de (R)-metila



[00139]Ao 3-(5-cloro-6-hidróxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de metila (Intermediário 11, 133 mg, 0,49 mmol) em tolueno (10 mL), foi adicionado (S)-1-(piridin-2-il)etanol (60 mg, 0,49 mmol), trifenilfosfino (93 mg, 0,74 mmol), azodicarboxilato de dietila (129 mg, 0,74 mmol) e a mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente por 16 h. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (sílica: malha 200-300, 5 g) eluindo com éter de petróleo/acetato de etila 5:1 para fornecer 3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de (R)-metila como um óleo incolor (170 mg, 90 %).

LCMS (A): Temperatura ambiente 1,40 min, $MH^+ = 377/379$.

Intermediário 14: 3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de (S)-metila

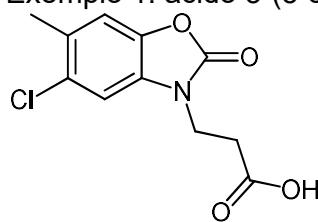


[00140]Ao 3-(5-cloro-6-hidróxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de metila (Intermediário 11, 133 mg, 0,49 mmol) em tolueno (10 mL), foi adicionado (R)-1-(piridin-2-il)etanol (60 mg, 0,49 mmol), trifenilfosfino (193 mg, 0,74 mmol), azodicarboxilato de dietila (129 mg, 0,74 mmol), a mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente por 16 h. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (sílica: malha 200-300, 5 g) eluindo com éter de

petróleo/acetato de etila 5:1) para fornecer 3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de (S)-metila como um óleo incolor (160 mg, 86 %).

LCMS (A): Temperatura ambiente 1,60 min, $MH^+ = 377/379$.

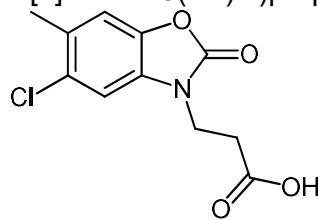
Exemplo 1: ácido 3-(5-cloro-6-metil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico



[00141]5-Cloro-6-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (Intermediário 3, 150 g, 0,82 mol), ácido 3-bromopropanoico (251 g, 1,64 mol), carbonato de potássio (226 g, 1,64 mol) foram misturados em acetonitrila (2 L) e a mistura de reação agitada a 80 °C por 18 h. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O sólido foi coletado e acidificado ao pH 4~5 com ácido clorídrico (3 N) e extraído com acetato de etila (300 mL x 5). As fases orgânicas combinadas foram secas em sulfato de sódio, filtradas, o filtrado foi coletado e o solvente evaporado para fornecer ácido 3-(5-cloro-6-metil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico como um sólido amarelo (220 g). Usado sem purificação adicional.

RMN de 1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 12,43 (bs, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,00 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2,70 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2,33 (s, 3H).

Exemplo 1 (preparação alternativa): ácido 3-(5-cloro-6-metil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico

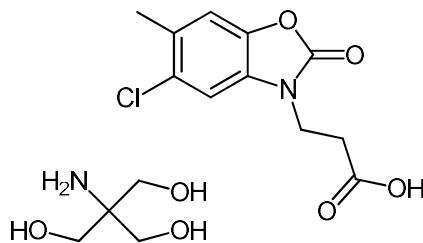


[00142]Uma mistura de 5-cloro-6-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (250 mg, 1,362 mmol, comercial), carbonato de potássio (565 mg, 4,09 mmol) e ácido 3-

bromopropanoico (417 mg, 2,72 mmol) em acetonitrila (10 mL) foi aquecida até 90 °C e agitada por 2 h. A mistura foi resfriada e filtrada; o pó branco isolado foi lavado com acetonitrila, colocado em suspensão em água e acidificado ao pH 2 com ácido clorídrico (1 N). O sólido resultante depois foi triturado com acetonitrila quente, filtrado e seco para fornecer o ácido 3-(5-cloro-6-metil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico como um pó branco (225 mg, 64,6 %).

LCMS (E): Temperatura ambiente 2,29 min, [M-H]⁻ 254/256

Exemplo 1a Formação de sal de tris: ácido 3-(5-cloro-6-metil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico, sal de 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol



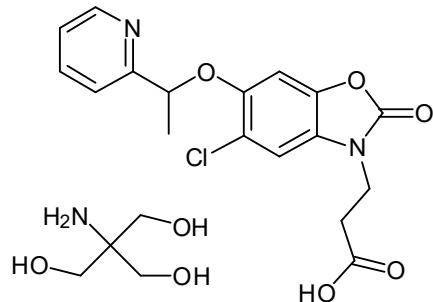
[00143]Uma mistura de ácido 3-(5-cloro-6-metil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico (Exemplo 1, 220 g, 0,863 mol), 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol (104,5 g, 0,863 mol) em etanol (4 L), foi agitada a 80 °C por 2 h, a mistura de reação foi filtrada, o filtrado foi coletado e resfriado até a temperatura ambiente. A mistura foi filtrada, o sólido foi lavado com etanol (200 mL) e seco em ar para fornecer ácido 3-(5-cloro-6-metil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico, sal de 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol como um sólido branco amarelado (150 g, 46 %).

LCMS (A): Temperatura ambiente 1,41 min, MH⁺ 256/258.

RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 7,37 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,05 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,64 (s, 6H), 2,59 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H).

Exemplo 2: ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico, sal de 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol

[00144]3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-

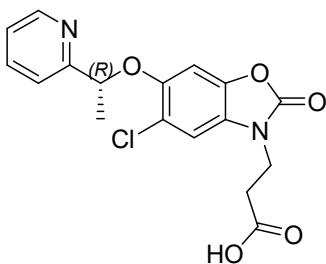


il)propanoato de metila (Intermediário 12, 270 mg) em ácido clorídrico (0,5 N, 5 mL) foi adicionado a 1,4-dioxano (5 mL) e a mistura de reação foi agitada a 80 °C por 3 h. O solvente foi removido, o resíduo foi purificado por HPLC prep. [eluente: MeCN-água (TFA a 0,1 %), gradiente: 60 a 90 % de MeCN] para fornecer ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico como um óleo amarelo (30 mg, 0,08 mmol). Metanol (2 mL) e 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol (10 mg, 0,08 mmol) foram adicionados e a mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura foi concentrada para fornecer ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico, sal de 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol como um óleo amarelo (40 mg, 17 %).

LCMS (A): Temperatura ambiente 1,36 min, MH^+ 363.

RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,52 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 7,82 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,35 - 7,31 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,44 (dd, $J = 12$, 6 Hz, 2H), 4,02 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 3,66 (s, 6H), 2,62 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 1,69 (d, $J = 6$ Hz, 3H).

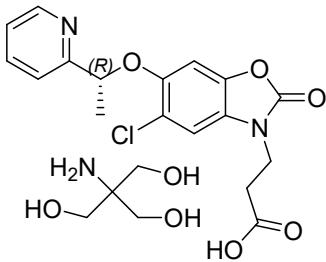
Exemplo 3: ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico



[00145] Ácido clorídrico (0,5 N, 4 mL) foi adicionado a uma solução de 3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de (R)-metila (Intermediário 13, 170 mg) em 1,4-dioxano (4 mL) e a mistura de reação foi agitada a 80 °C por 16 h. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por HPLC prep. (acetonitrila/água (TFA a 0,1 %) 20:80 a 70:30). O solvente foi removido e o resíduo foi purificado ainda por Cromatografia Fluida Supercrítica (hexano/etanol 1:1, TFA a 0,2 %) para fornecer ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico como um óleo amarelo (30 mg, 18 %).

LCMS (A): Temperatura ambiente 1,37 min, MH⁺ = 363/365.

Exemplo 3a (Formação de sal de tris): ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico, sal de 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol



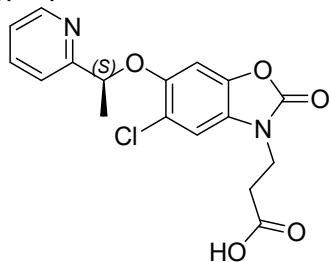
[00146] 2-Amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol (10 mg, 0,08 mol) foi adicionado ao ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico (Exemplo 3 (ácido livre), 30 mg, 0,08 mmol) em metanol (2 mL), a mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente por 30 min e o solvente removido sob vácuo para fornecer ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico , sal de 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol como um óleo amarelo (40 mg, 100 %).

LCMS (A): Temperatura ambiente 1,38 min, $\text{MH}^+ = 363/365$.

RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7,82 (td, $J = 9, 3$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,34 - 7,33 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,43 (q, $J = 6$ Hz, 1H), 4,02 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 3,66 (s, 6H), 2,59 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 1,69 (d, $J = 6$ Hz, 3H).

HPLC quiral: 214 nm (100,0 %), 254 nm (100,0 %).

Exemplo 4: ácido (S)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico



[00147]Ácido clorídrico (0,5 N, 4 mL) foi adicionado a 3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de (S)-metila (Intermediário 14, 160 mg) em 1,4-dioxano (4 mL) e a mistura de reação foi agitada a 80 °C por 16 h. O solvente foi removido, o resíduo foi purificado com HPLC prep. (acetonitrila/água (TFA a 0,1 %) 20:80 a 70:30). O solvente foi removido, e o resíduo foi purificado ainda por Cromatografia Fluida Supercrítica (hexano/Etanol 1:1, TFA a 0,2 %) para fornecer ácido (S)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico (23 mg, 5 %).

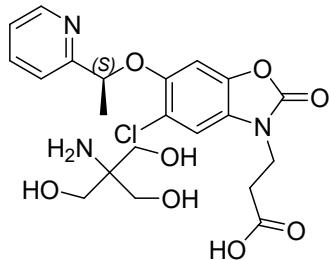
LCMS (A): Temperatura ambiente 1,37 min, $\text{MH}^+ = 363/365$.

HPLC quiral: 214 nm (100,0 %), 254 nm (100,0 %).

[00148]Hidróxido de sódio (44,16 g, 1,104 mol) foi dissolvido em metanol (500 mL) e as soluções metanólicas foram adicionadas a 1,4-dicloro-2-nitrobenzeno (100 g, 0,521 mol) em metanol a 70 °C. Depois da adição a mistura de reação foi agitada a 70 °C por 2 h, depois foi resfriada e vertida em água (3 L). O sólido foi isolado por filtração e lavado com água (2 L) para fornecer 4-cloro-1-metóxi-2-nitrobenzeno como

um sólido amarelo claro (93 g, 95 %).

Exemplo 4a (Formação de sal de tris): ácido (S)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico, sal de 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol



[00149]2-Amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol (8 mg, 0,063 mol) foi adicionado ao ácido (S)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico (Exemplo 4 (ácido livre), 23 mg, 0,063 mmol), em metanol (2 mL) e a mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente por 30 min. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por HPLC prep. (acetonitrila/água (TFA a 0,1 %) 20:80 a 70:30). Depois da remoção do solvente, metanol (2 mL) e 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol (3 mg, 0,024 mmol) foram adicionados, a mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente por 30 min. A remoção do solvente forneceu ácido (S)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico, sal de 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol como um sólido marrom (10 mg, 13 %).

LCMS (A): Temperatura ambiente 1,37 min, $MH^+ = 363/365$.

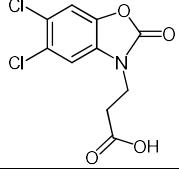
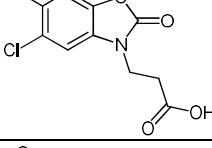
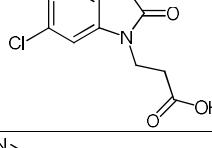
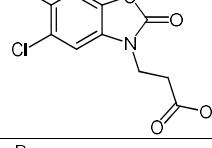
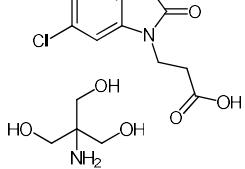
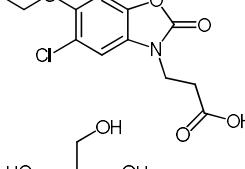
RMN de 1H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,51 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,82 (td, J = 9, 3 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,34 - 7,33 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,43 (q, J = 6 Hz, 1H), 4,02 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,66 (s, 6H), 2,59 (t, J = 6 Hz, 2H), 1,69 (d, J = 6 Hz, 3H).

HPLC quiral: 214 nm (100,0 %), 254 nm (100,0 %).

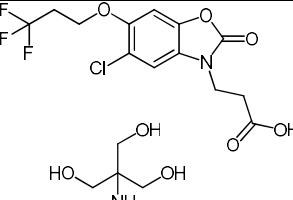
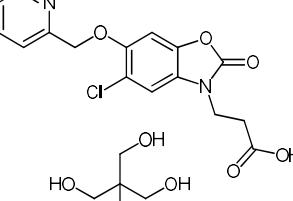
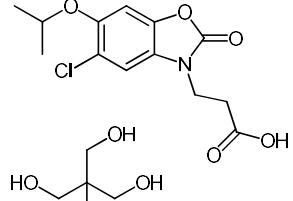
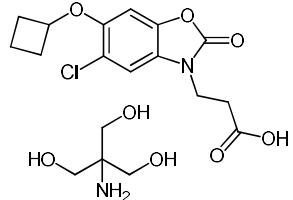
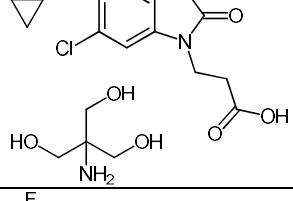
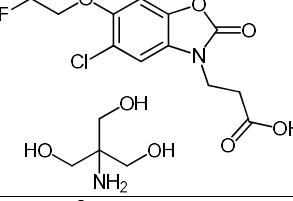
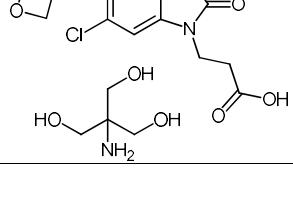
RMN de 1H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,83 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,7 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H).

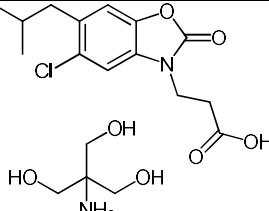
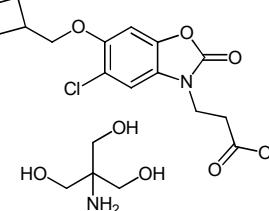
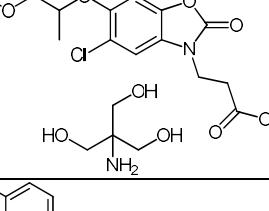
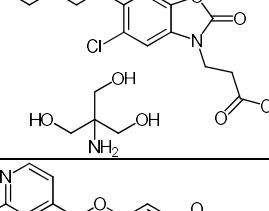
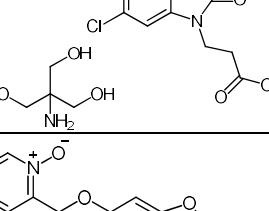
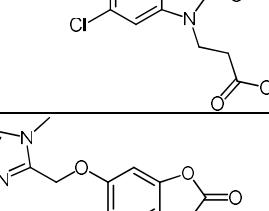
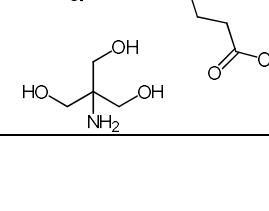
[00150] Os Exemplos 5, 6, 8, 9, 11, e 25 foram preparados em uma maneira substancialmente de acordo com o Esquema 1 ou usando 3-(6-bromo-5-cloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de metila (II). Os Exemplos 7, 10, 12 a 24 e 26 a 37 foram preparados em uma maneira substancialmente similar ao Exemplo 2 de acordo com o Esquema 2.

Tabela 1

Nº do Exemplo	Estrutura	Nome	Íon molecular	Tempo de retenção (min)	Método de LCMS
5		ácido 3-(5,6-dicloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico	MH+ 276	2,02	D
6		ácido 3-(5-cloro-6-fluoro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico	MH+ 260	1,85	D
7		ácido 3-(5-cloro-6-metóxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico	MH+ 272	1,37	C
8		ácido 3-(5-cloro-6-ciano-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico	[M-H]- 265	1,38	B
9		3-(6-bromo-5-cloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	[M-H]- 318	1,46	B
10		3-(5-cloro-6-etóxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	[M-H]- 284	1,43	B

11		3-(5-cloro-6-ethyl-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	[M-H] 268	1,55	B
12		3-(5-cloro-6-isobutoxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	MH+ 314	2,48	E
13		3-(5-chloro-6-(ciclopropilmetoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	MH+ 312	1,51	A
14		3-(5-chloro-6-(ciclobutilmetoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	MH+ 326	1,57	A
15		3-(6-(benziloxi)-5-chloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	MH+ 348	1,55	A
16		3-(5-chloro-6-(2-metoxietoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	MH+ 316	1,40	A
17		3-(5-chloro-2-oxo-6-propoxibenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	MH+ 300	2,29	E

18		3-(5-chloro-2-oxo-6-(3,3,3-trifluoropropoxy)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoate de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	MH+ 354	1,47	A
19		3-(5-chloro-2-oxo-6-(piridin-2-ylmetoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoate de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	MH+ 349	1,34	A
20		3-(5-chloro-6-isopropoxy-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoate de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	MH+ 300	2,23	E
21		3-(5-chloro-6-ciclobutóxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoate de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	[M-H]- 310	1,56	B
22		3-(5-chloro-6-ciclopropóxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoate de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	[M-H]- 296	1,51	B
23		3-(5-chloro-2-oxo-6-(2,2,2-trifluoroetóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoate de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	MH+ 340	1,48	A
24		3-(5-chloro-6-(oxetan-3-ilóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoate de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	[M-H]- 312	1,28	B

25		3-(5-cloro-6-isobutyl-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	[M-H]-296	1,64	B
26		3-(5-cloro-6-(oxetan-3-ilmetóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	[M-H]-326	1,36	B
27		3-(5-cloro-6-((1-metoxipropan-2-il)óxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	MH+ 330	1,42	A
28		3-(5-cloro-6-((6-metilpiridin-3-il)metóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	MH+ 363	1,21	A
29		3-(5-cloro-6-((2-metilpiridin-4-il)metóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	MH+ 363	1,18	A
30		1-óxido de 2-(((3-(2-carboxietil)-5-cloro-2-oxo-2,3-didrobenzo[d]oxazol-6-il)óxi)metyl)piridina	MH+ 365	1,30	A
31		3-(5-cloro-6-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	MH+ 352	1,01	A

Nº do Exemplo	Estrutura	Nome	Íon molecule r	Tempo de retenção	Método LCMS
32		3-(5-chloro-6-((2-methylpyridin-3-yl)metoxy)-2-oxobenzodioxazol-3(2H)-yl)propanoate de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	MH+ 363	1,23	A
33		3-(5-chloro-2-oxo-6-(pyrimidin-2-ylmetoxy)benzodioxazol-3(2H)-yl)propanoate de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	MH+ 350	1,34	A
34		3-(5-chloro-6-((2-methyloxazol-5-yl)metoxy)-2-oxobenzodioxazol-3(2H)-yl)propanoate de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	MH+ 353	1,35	A
35		3-(5-chloro-6-((5-methyloxazol-2-yl)metoxy)-2-oxobenzodioxazol-3(2H)-yl)propanoate de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	MH+ 353	1,46	A
36		ácido 3-(6-((1H-imidazol-2-yl)metoxy)-5-chloro-2-oxobenzodioxazol-3(2H)-yl)propanoico	MH+ 338	1,13	A
37		3-(5-chloro-2-oxo-6-(pyridazin-3-ylmetoxy)benzodioxazol-3(2H)-yl)propanoate de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	MH+ 350	1,50	A

[00151]Os Exemplos 3b a 3l e 38 a 61 foram preparados em uma maneira substancialmente de acordo com o Esquema 1 ou usando 3-(6-bromo-5-cloro-2-oxobenzodioxazol-3(2H)-yl)propanoato de metila (II).

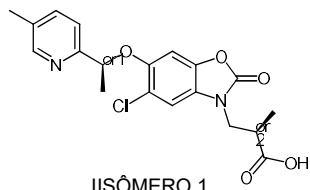
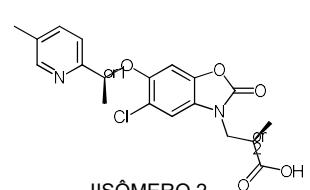
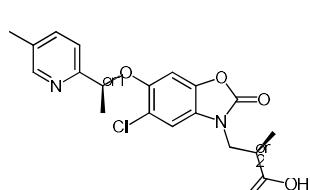
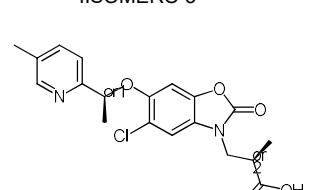
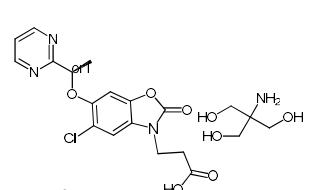
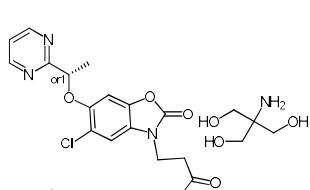
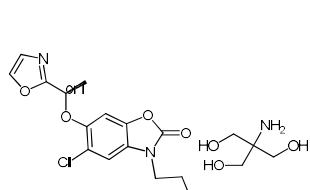
Nº do Exemplo	Estrutura	Nome	Íon molecule r	Tempo de retenção	Método LCMS
---------------	-----------	------	----------------	-------------------	-------------

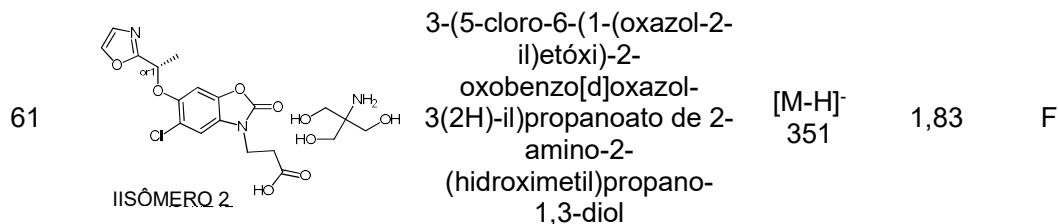
			o (min)
3b		cloridreto do ácido (R)-3-(5-chloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico	MH+ 363 1,37 A
3c		composto de ácido (R)-3-(5-chloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico com ácido sulfúrico (1:1)	MH+ 363 1,38 A
3d		composto de ácido (R)-3-(5-chloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico com ácido metanossulfônico (1:1)	MH+ 363 1,38 A
3e		(R)-3-(5-chloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de N-benzil-2-feniletanamina	MH+ 363 1,38 A
3f		(R)-3-(5-chloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de N1,N2-dibenziletano-1,2-diamina	MH+ 363 1,37 A
3g		(R)-3-(5-chloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de (2R,3R,4S,5R)-3,4,5,6-tetraidróxi-2-(metilamino)hexanal	MH+ 363 1,45 A
3h		composto de ácido (R)-3-(5-chloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico com ácido (S)-2-amino-5-guanidinopentanoico (1:1)	MH+ 363 1,38 A

3i		composto de ácido (R)-3-(5-chloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico com ácido (S)-2,6-diaminoexanoico (1:1)	MH+ 363	1,38	A
3j		(R)-3-(5-chloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de sódio	MH+ 363	1,37	A
3k		composto de ácido (R)-3-(5-chloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico com ácido 4-metilbenzenossulfônico (1:1)	MH+ 363	1,36	A
3l		(R)-3-(5-chloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de N1-(2-aminoethyl)etano-1,2-diamina	MH+ 363	1,38	A
38		(R)-3-(5-chloro-6-(1-(2-metiloxazol-5-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol (racêmico)	MH+ 367	1,44	A
39		(R)-3-(5-chloro-6-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	MH+ 381	1,45	A
40		(R)-3-(5-chloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	MH+ 377	1,49	A

40a		ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico	MH+ 377	1,40	A
41		3-(5-cloro-6-((5-fluoropiridin-2-il)metóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	MH+ 367	1,50	A
42		3-(5-cloro-6-((5-chloropiridin-2-il)metóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	MH+ 383	1,49	A
43		(R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-chloropiridin-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	MH+ 397	1,54	A
43a		ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-chloropiridin-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico	MH+ 397	1,58	A
44		3-(5-chloro-6-((5-metilpiridin-2-il)methóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	MH+ 363	1,35	A
45		(R)-3-(5-chloro-6-(1-(6-metilpiridin-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	MH+ 377	1,35	A
46		(R)-3-(5-chloro-2-oxo-6-(1-(2-propoxypyridin-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	MH+ 377	1,44	A

46a		ácido (R)-3-(5-chloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)propóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico	MH+ 377	1,44	A
47		(R)-3-(5-chloro-6-(1-(4-metilpiridin-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	MH+ 377	1,33	A
48		ácido (R)-3-(5-chloro-2-oxo-6-(1-(piridazin-3-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico	MH+ 364	1,37	A
49		ácido (S)-3-(5-chloro-2-oxo-6-(1-(piridazin-3-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico	MH+ 364	1,36	A
50		ácido 3-(5-chloro-6-((6-metilpiridazin-3-il)metóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-yl)propanoico	MH+ 364	1,50	A
51		ácido 3-(5-chloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-yl)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-yl)propanoico (enantiômero desconhecido único)	MH+ 378	1,30	A
52		IISÔMERO 1 ácido 3-(5-chloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-yl)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-yl)propanoico (enantiômero desconhecido único)	MH+ 378	1,30	A
53		IISÔMERO 2 ácido (R)-3-(5-chloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-yl)propóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-yl)propanoico	MH+ 391	1,47	A

54		ácido 3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)-2-metilpropanoico (enantiômero desconhecido único)	MH+ 391	1,48	A
55		ácido 3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)-2-metilpropanoico (enantiômero desconhecido único)	MH+ 391	1,48	A
56		ácido 3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)-2-metilpropanoico (enantiômero desconhecido único)	MH+ 391	1,48	A
57		ácido 3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)-2-metilpropanoico (enantiômero desconhecido único)	MH+ 391	1,48	A
58		3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(pirimidin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol (enantiômero desconhecido único)	MH+ 364	2,55	G
59		3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(pirimidin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol (enantiômero desconhecido único)	[M-H] ⁻ 362	1,71	F
60		3-(5-cloro-6-(1-(oxazol-2-il)etóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	[M-H] ⁻ 351	1,83	F



[00152]As potências e eficárias dos compostos da invenção para a inibição de KMO podem ser determinadas pelo ensaio MS Rapidfire realizado na enzima clonada humana como descrito aqui. Os compostos da fórmula (I) demonstraram atividade inibitória na enzima KMO, usando o ensaio funcional MS Rapidfire descrito aqui.

Protocolo de ensaio MS Rapidfire de KMO

Materiais e Métodos

Materiais

[00153]L-Quinurenina (Kyn), 3-hidróxi-DL-quinurenina (3-HK), dinucleotídeo de β-Nicotinamida adenina sal de tetrassódio hidratado reduzido com 2'-fosfato (NADPH), ácido 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-etanossulfônico (Hepes), DL-ditiotreitol (DTT), ácido etilenodiaminatetraacético (EDTA), CHAPS e ácido trifluoroacético (TFA) foram adquiridos da Sigma-Aldrich Ltd. (Gillingham, Dorset, UK). Acetonitrila e ácido fórmico de grau HPLC foram fornecidos por Fisher Scientific (Loughborough, UK).

Clonagem e Expressão de KMO Humana

[00154]KMO humana de tamanho natural foi amplificada por PCR a partir de pcDNA5/FRT/V5-His-TOPO/hKMO (vetor fornecido pela University of Edinburgh) e clonada em pGEX6P-1 (GE Healthcare) usando os sítios de restrição BamH1 e Sal1. DNA que codifica o rótulo Glutationa-S-transferase (GST) N-terminal, seguido por um sítio de clivagem de protease Pre-Scission, e a KMO de tamanho natural foi amplificada por PCR a partir de pGEX6P-1-KMO e clonada em pFastbac1 (Invitrogen) usando os sítios de restrição Xba1 e EcoR1.

[00155]pFastbac1 GST-KMO foi transposta no genoma de baculovírus usando a tecnologia BAC-to-BAC (Invitrogen) e DNA de bacmid foi preparado e

transfetado em células de *Spodoptera frugiperda* (Sf9) usando Cellfectin II (Invitrogen). A expressão de uma proteína do peso molecular esperado (Mr 82.634) foi observada por análise de Western blot usando conjugado de anti-GST-peroxidase.

Preparação de membranas a partir de células Sf9 que expressam GST-KMO Humana

[00156]Um estoque viral P1 foi gerado a partir de um único clone e usado para infectar 3x culturas de 1,5 L de células Sf9 em frascos Corning Fernbach de 3 L. As células Sf9 foram cultivadas em meio Hyclone SFX (Thermo Scientific) até cerca de 3×10^6 células/ml e foram infectadas em uma multiplicidade nominal de infecção de 3. As células foram colhidas depois de 48 horas e rompidas combinando-se em 50 mM de Hepes, pH 7,4, 1 mM de tampão de EDTA contendo inibidores de protease. Uma rotação de velocidade baixa (400 g) foi usada para remover os fragmentos celulares, seguido por uma rotação de velocidade alta (75 000 g) para peletizar as membranas. As membranas foram purificadas em um gradiente de densidade de sacarose descontínuo recolocando-se em suspensão em 10 % (p/v) de sacarose e sobrepondo em 40 % (p/v) de sacarose, ambos no tampão acima. Este foi centrifugado em 150 000 g e as membranas purificadas foram tomadas da interface, coletadas por centrifugação em 100 000 g, recolocadas em suspensão em tampão e divididas em partes iguais para o armazenamento a -80 °C. A atividade de KMO foi descoberta estar associada com a fração de membrana apenas e nenhuma atividade de KMO foi detectada em membranas preparadas a partir de células Sf9 não infectadas. Um lote de 104 mg de membranas de Sf9 KMO purificadas (como determinado pelo ensaio de proteína BCA Pierce usando albumina sérica bovina como padrão) foi preparado e validado no ensaio de RF MS.

Ensaio de Espectrometria de Massa de Alto Rendimento RapidFire

[00157]Diluições seriais de 11 pontos, 3 vezes de compostos de teste foram preparadas em DMSO e 100 nL destas soluções foram dispensados em placas de

polipropileno de base V de 384 reservatórios (Greiner Bio-one, Stonehouse, UK) usando um dispensador acústico Echo 555 (Labcyte, Sunnyvale, CA). Isto forneceu uma faixa de concentração de ensaio final entre 100 µM e 1,7 nM em volume de ensaio final de 10 µL (ver abaixo). 100 nL de DMSO foram dispensados nas colunas 6 e 18 para controles altos e baixos, respectivamente, com inativação anterior da enzima na coluna 18 por pré-dispensação de 30 µL de 0,5 % (v/v) de TFA.

[00158]As condições para o ensaio de KMO humana usando membranas de KMO isoladas foram 50 mM de Hepes, pH 7,5, 2 mM de DTT, 1 mM de EDTA, 100 µM de CHAPS, 200 µM de NADPH, 10 µM de Quinurenina e 8 µg/ml de membranas de KMO em um volume de reação total de 10 µL.

[00159]Os ensaios foram realizados dispensando-se inicialmente 5 µL de uma solução enzimática 2x (16 µg/ml de membranas de KMO em 50 mM de Hepes, pH 7,5, 2 mM de DTT, 2 mM de EDTA, 200 µM de CHAPS) em placas contendo 100 nL de compostos e incubando por 10 min na temperatura ambiente. As reações foram iniciadas por adição de 5 µL de solução de substrato 2x (400 µM de NADPH, 20 µM de Quinurenina em 50 mM de Hepes, pH 7,5, 2 mM de DTT) e incubadas por 2 h na temperatura ambiente antes de extinguir a reação com 30 µL de 0,5 % (v/v) de TFA. As placas foram centrifugadas em 2500 rpm por 10 min antes da análise. Todas as adições foram feitas usando um dispensador Multidrop Combi (Thermo Fisher Scientific).

[00160]Placas de ensaio temperadas foram transferidas para um sistema de autoamostrador/extracção de fase sólida (SPE) RapidFire200 de alto rendimento (Agilent Technologies, Wakefield, MA). Amostras foram aspiradas a partir de cada reservatório por 500 ms e 10 µL foram carregados diretamente sobre um cartucho C18 SPE de microescala RapidFire (tipo C) cartucho, que foi lavado por 3 s com água de grau de HPLC contendo 0,1 % (v/v) de ácido fórmico para remover os componentes não orgânicos. Os analitos depois foram eluídos no espectrômetro de massa, em um

ciclo de eluição de 3 s, usando 80 % (v/v) de acetonitrila/água contendo 0,1 % (v/v) de ácido fórmico, e o cartucho depois foi equilibrado por lavagem com água contendo 0,1 % (v/v) de ácido fórmico por 500 ms. Isto forneceu um tempo de ciclo total de 7 s, permitindo a análise de uma placa de 384 reservatórios em aproximadamente 45 min.

[00161]Tanto Kyn quanto 3-HK foram detectados usando um espectrômetro de massa de quadrupolo triplo Sciex API4000 (Applied Biosystems, Concord, Ontario, Canada), equipado com uma interface de eletropulverização e operado em modo de íon positivo. Monitoramento de reação múltiplo (MRM) foi usado para detectar tanto Kyn quanto 3-HK usando transições de Q1/Q3 em m/z 209,4 a 192,0 e m/z 225,3 a 208,2, respectivamente. O espectrômetro de massa usado uma voltagem de ESI de 5500 V e uma temperatura de origem de 600 °C, com um tempo de parada de 50 ms para cada transição.

Análise de dados

[00162]Transições de MRM individuais foram salvas como arquivos de texto e os cromatogramas de íon extraídos foram integrados e processados usando o software de integração de pico RapidFire® (versão 3.6).

[00163]Usando a área de pico integrada para 3-HK, dados foram analisados dentro de ActivityBase (ID Business Solutions Ltd, Surrey, UK).Curvas de resposta de dose foram adequadas à equação (1):

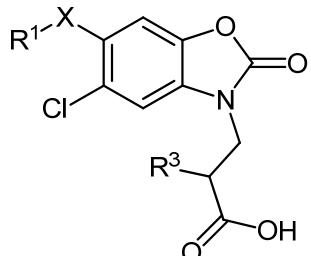
$$\text{Inibição (%)} = \frac{(a-d)}{1 + \left(\frac{[I]}{IC_{50}}\right)^S} + d \quad (1)$$

[00164]Onde a é a resposta não inibida, d é a resposta completamente inibida, $[I]$ é a concentração de inibidor, IC_{50} é $[I]$ que fornece $0,5x(a-d)$ e S é o grau de inclinação de Hill.

[00165]Compostos exemplificados da invenção têm valores de pIC_{50} medianos de > 6,1 no ensaio MS Rapidfire acima. O Exemplo 1 tem uma $pIC_{50} = 7,9$ mediana no ensaio MS Rapidfire acima. O Exemplo 2 tem uma pIC_{50} mediana = 8,4 no ensaio MS Rapidfire acima.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de que apresenta a fórmula (I) ou um sal deste:



(I)

em que:

X é uma ligação e R¹ é -H, -halo ou -CN; ou

X é -CH₂- e R¹ é -H ou -alquila C₁₋₃; ou

X é -O- e R¹ é -alquila C₁₋₄, -(CH₂)_mCF₃, -CHR²CH₂OMe, -(CH₂)_ncicloalquila C₃₋₄, -(CH₂)_noxetano, -benzila ou -CHR²heteroarila; em que a heteroarila pode ser adicionalmente substituída por halo, metila, etila ou O;

m = 1 ou 2;

n = 0 ou 1;

R² = -H, -metila ou -etila; e

R³ = H ou -metila;

contanto que o composto de fórmula (I) ou um sal deste não seja ácido 3-(5-cloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanóico ou ácido 3-(5-cloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)-2-metilpropanóico.

2. Composto de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X é -CH₂- e R¹ é -H ou -alquila C₁₋₃.

3. Composto de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X é -O- e R¹ é -H.

4. Composto de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X é -O- e R¹ é -alquila C₁₋₄, -(CH₂)_mCF₃, -

$\text{CHR}^2\text{CH}_2\text{OMe}$, $-(\text{CH}_2)_n$ cicloalquila C_{3-4} , $-(\text{CH}_2)_n$ oxetano, -benzila ou $-\text{CHR}^2$ heteroarila; em que a heteroarila pode ser adicionalmente substituída por metila ou O.

5. Composto de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1 ou 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X é -O- e R^1 é $-\text{CHR}^2$ heteroarila.

6. Composto de fórmula (I) ou um sal deste **CARACTERIZADO** pelo fato de que é um composto selecionado do grupo que consiste em:

ácido 3-(5-cloro-6-metil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido (S)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5,6-dicloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-fluoro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-metóxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-ciano-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(6-bromo-5-cloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-etoxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-etyl-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-isobutoxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-(ciclopropilmetóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-(ciclobutilmetóxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(6-(benziloxi)-5-cloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-(2-metoxietoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-propoxibenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(3,3,3-trifluoropropóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(piridin-2-ilmetóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-isopropoxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-ciclobutoxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-ciclopropoxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-(oxetan-3-iloxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-isobutil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-(oxetan-3-ilmetoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-((1-metoxipropan-2-il)oxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-((6-metilpiridin-3-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-((2-metilpiridin-4-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

1-óxido de 2-(((3-(2-carboxietil)-5-cloro-2-oxo-2,3-diidrobenzo[d]oxazol-6-ilóxi)metil)piridina;

ácido 3-(5-cloro-6-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-((2-metilpiridin-3-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

il) propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-((2-metiloxazol-5-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-

il) propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-((5-metiloxazol-2-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-

il) propanoico;

ácido 3-(6-((1H-imidazol-2-il)metoxi)-5-cloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-

il) propanoico;

ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(piridazin-3-ilmetoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-

il) propanoico;

ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etóxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-

il) propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-(1-(2-metiloxazol-5-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-

il) propanoico (racêmico);

ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-
3(2H)-il) propanoico;

ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-

il) propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-((5-fluoropiridin-2-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-

il) propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-((5-cloropiridin-2-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-

il) propanoico;

ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-
3(2H)-il) propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-((5-metilpiridin-2-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-

il) propanoico;

ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-

il) propanoico;

ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)propoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(4-metilpiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridazin-3-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido (S)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridazin-3-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-((6-metilpiridazin-3-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)propoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)-2-metilpropanoico;

ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)-2-metilpropanoico;

ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)-2-metilpropanoico;

ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)-2-metilpropanoico;

ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(pirimidin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico (enantiômero desconhecido único);

ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(oxazol-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)

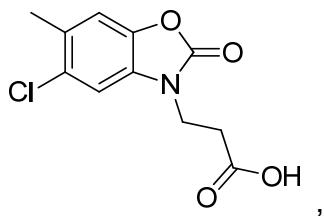
il) propanoico; e

ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(oxazol-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

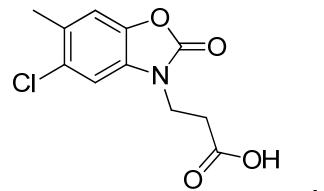
7. Composto de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1,

CARACTERIZADO pelo fato de que é ácido 3-(5-cloro-6-metil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanóico de fórmula:



ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

8. Composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é o sal de 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol do ácido 3-(5-cloro-6-metil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanóico de fórmula:



9. Uso de um composto de fórmula (I) ou de um sal farmaceuticamente aceitável deste, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para o tratamento de pancreatite aguda, outras condições associadas com síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), doença de Huntington, doença de Alzheimer, ataxia espinocerebelar, doença de Parkinson, complexo de AIDS-demência, esclerose lateral amiotrófica (ALS), depressão, esquizofrenia, sepse, choque cardiovascular, trauma severo, lesão pulmonar aguda, síndrome da angústia respiratória aguda, colecistite aguda, queimaduras severas, pneumonia, procedimentos cirúrgicos

extensos, doença intestinal isquêmica, doença hepática aguda severa, encefalopatia hepática aguda severa ou insuficiência renal aguda.

10. Composição farmacêutica **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende: a) um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e b) um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

11. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 10, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende o ácido 3-(5-cloro-6-metil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.