



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

(21) BR 112019019868-7 A2



(22) Data do Depósito: 26/03/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 22/04/2020

(54) Título: DERIVADOS DE TETRA-HIDRO-BENZO[D]AZEPINA COMO MODULADORES GPR120

(51) Int. Cl.: C07D 217/04; A61K 31/47; A61K 31/4725; C07D 401/04; C07D 405/04; (...).

(30) Prioridade Unionista: 24/03/2017 GB 1704714.3.

(71) Depositante(es): CALDAN THERAPEUTICS LIMITED.

(72) Inventor(es): JANE BROWN; STEPHEN CONNOLLY; STEFFEN V. F. HANSEN; GAVIN MILNE; BHARAT SHIMPUKADE; DON SMYTH; GERARD THOMAS; TROND ULVEN; MATJAZ BRVAR; AARON RIGBY.

(86) Pedido PCT: PCT GB2018000047 de 26/03/2018

(87) Publicação PCT: WO 2018/172727 de 27/09/2018

(85) Data da Fase Nacional: 23/09/2019

(57) Resumo: Trata-se de compostos de tetra-hidroisoquinolina e tetra-hidrobenzazepina inovadores de fórmula (I) com a capacidade para modular o receptor acoplado à proteína G GPR120, composições que compreendem os compostos e métodos para seu uso para controlar os níveis de insulina in vivo e para o tratamento de afecções, tais como diabetes, inflamação, obesidade e doenças metabólicas. (I)

**“DERIVADOS DE TETRA-HIDRO-BENZO[D]AZEPINA COMO
MODULADORES GPR120”**

[001] A presente invenção se refere a compostos inovadores com a capacidade para modular o receptor acoplado à proteína G GPR120, composições que compreendem os compostos e métodos para seu uso para controlar os níveis de insulina *in vivo* e para o tratamento de afecções, tais como diabetes, inflamação, obesidade e doenças metabólicas.

[002] Com 350 milhões de diabéticos em todo o mundo, um número que mais do que duplicou desde 1980, a diabetes é atualmente a quarta causa principal de morte e representa um encargo social e econômico enorme. A diabetes tipo 2 constitui 90 a 95% de todos os casos de diabetes. Está em estreita associação com a obesidade e se espera que sua prevalência continue a aumentar pelo menos na taxa atual. Embora a intervenção de estilo de vida como dieta saudável e exercício seja considerada como o meio mais eficaz para prevenir e gerenciar a doença, a intervenção farmacêutica é frequentemente necessária. Entretanto, não há cura para diabetes tipo 2 e os agentes terapêuticos atuais têm desvantagens significativas.

[003] A ativação de GPR120 é relatada como resultando em secreção de peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) (Hirasawa, et al, Nat. Med. 2005, 11, 90 a 94), sensibilidade à insulina aumentada no tecido adiposo, lipólise diminuída e inflamação diminuída (Oh, et al, Cell 2010, 142, 687 a 698). GPR120 disfuncional é relatado como levando à obesidade, que implica que agonistas do receptor podem ter potencial como agentes terapêuticos anti-obesidade (Ichimura, et al, 2012, doi:10.1038/nature10798). GPR120 é, desta forma, um alvo interessante para o tratamento de diabetes tipo 2. Vários pedidos de patente reivindicam moduladores GPR120, incluindo WO2008/066131, WO2008/103500, WO2008/103501, WO2009/038204, WO2009/147990, WO2010/008831, WO2010/048207, WO2010/080537, WO2010/104195 e WO2011/072132, WO2014/069963, WO2014/149987, WO2014/151247, WO2014/159054, WO2014/159061, WO2014/159794,

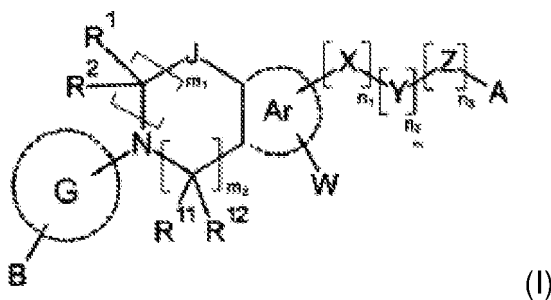
WO2014/159802, WO2014/209034, WO2015/125085, WO2015/134038, WO2015/134039, WO2016/012965, WO2016/038540, WO2016/040222, WO2016/040223, WO2016/040225, WO2016/105112 e WO2016/125182.

[004] Não há atualmente cura para diabetes tipo 2, mas vários tipos diferentes de fármacos estão disponíveis para tratar a afecção. A metformina é o fármaco mais comumente prescrito, apesar de ser um dos mais antigos no mercado e ter efeitos colaterais gastrointestinais frequentes. As sulfonilureias (SUs) são secretagogos de insulina comumente usados no tratamento de diabetes tipo 2, mas originam o grave problema que aumentam o risco de hipoglicemia e muitas vezes levam ao ganho de peso. O tratamento com insulina é também comum e carrega os mesmos efeitos colaterais. Os fármacos de tiazolidinadiona (TZDs) também têm sido usados amplamente, mas preocupações em relação ao risco intensificado de doença cardíaca têm resultado em limitações rigorosas sobre seu uso e solicitações de sua retirada do mercado. Como tal, apesar da aprovação recente por autoridades regulamentadoras de novas classes de medicamentos antidiabéticos com base em análogos de duração mais longa de GLP-1, a inibição da degradação de sua incretina por inibidores de DPP-4 ou inibidores de co-transportador de sódio-glicose 2 (SGLT-2), são necessários novos tratamentos com urgência. Os agonistas GPR120 podem fornecer agentes terapêuticos de diabetes tipo 2 sozinhos ou em conjunto com outros agentes terapêuticos, incluindo qualquer um dos agentes terapêuticos estabelecidos mencionados acima.

[005] A presente invenção fornece um grupo inovador de compostos que são considerados como sendo agonistas de GPR120. Os agonistas de GPR120 são úteis no tratamento de diabetes e outras doenças relacionadas incluindo esteato-hepatite não alcoólica (NASH), doença de fígado gorduroso não alcoólica (NAFLD), síndrome metabólica, dislipidemia, resistência à insulina e complicações da diabetes. A doença de fígado gorduroso não alcoólica (NAFLD) é uma condição em que a gordura se acumula no fígado. A esteato-hepatite não alcoólica (NASH) é um tipo de

NAFLD em que o sujeito tem inflamação e dano de célula hepática, bem como gordura no fígado.

[006] De acordo com um primeiro aspecto da invenção, é fornecido um composto da fórmula geral (I):



[007] em que Ar é uma arila com 6 membros, heteroarila com 5 ou 6 membros ou cicloalquila com 5 ou 6 membros;

[008] m_1 e m_2 são independentemente selecionados a partir de 0, 1 ou 2 com a condição de que $m_1 \neq m_2$ quando m_1 ou $m_2 = 0$ ou quando m_1 ou $m_2 = 2$;

[009] J é $-C(R^{21}R^{22})-$, $-O-$, $-N(R^{21})-$ ou $-S-$, com a condição de que quando J é $-O-$, $-N(R^{21})-$ ou $-S-$, m_1 é 2;

[010] X é $-O-$, $-S-$ ou $-C(R^{31}R^{32})-$, Y é $-O-$ ou $-C(R^{41}R^{42})-$, Z é $-C(R^{51}R^{52})-$, e n_1 , n_2 e n_3 são independentemente selecionados a partir de 0 ou 1, com a condição de que pelo menos um dentre n_1 , n_2 e n_3 precisa ser 1 e pelo menos um dentre X, Y ou Z precisa ser $-C(R^{31}R^{32})-$, $-C(R^{41}R^{42})-$, ou $-C(R^{51}R^{52})-$, respectivamente;

[011] quando X e Y são $-C(R^{31}R^{32})-$ e $-C(R^{41}R^{42})-$, respectivamente, R^{31} e R^{41} podem ser combinados para formar, juntamente com X e Y, um anel (C_3 - C_6)cicloalquila que pode ser opcionalmente substituído por (C_1 - C_3)alquila ou halo;

[012] quando Y e Z são $-C(R^{41}R^{42})-$ e $-C(R^{51}R^{52})-$, respectivamente, R^{41} e R^{51} podem ser combinados para formar, juntamente com Y e Z, um anel (C_3 - C_6)cicloalquila que pode ser opcionalmente substituído por (C_1 - C_3)alquila ou halo;

[013] quando X, Y e Z são $-C(R^{31}R^{32})-$, $-C(R^{41}R^{42})-$ e $-C(R^{51}R^{52})-$, respectivamente, R^{31} e R^{51} podem formar, juntamente com X, Y e Z, um anel (C₄-C₇)cicloalquila que pode ser opcionalmente substituído por (C₁-C₃)alquila ou halo;

[014] R^1 , R^2 , R^{11} , R^{12} , R^{21} , R^{22} , R^{31} , R^{32} , R^{41} , R^{42} , R^{51} e R^{52} são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, halo ou (C₁-C₃)alquila opcionalmente substituído por halo;

[015] A é $-CO_2H$, $-CO_2R^3$, $-CH_2OH$, tetrazolila, 3-hidroxiisoxazol-5-ila ou um bioisómero de ácido;

[016] R^3 é (C₁-C₆)alquila ou (C₁-C₆)cicloalquila;

[017] Ar é opcionalmente substituído 1, 2 ou 3 vezes por W, em que W é (C₁-C₁₀)alquila, (C₂-C₁₀)alquenila, (C₂-C₁₀)alquinila, (C₁-C₁₀)alcoxi, (C₂-C₁₀)dialquilamino, (C₁-C₁₀)alquiltio, (C₂-C₁₀)heteroalquila, (C₃-C₁₀)cicloalquila, (C₃-C₁₀)heterocicloalquila, halo, (C₁-C₁₀)haloalquila, (C₁-C₁₀)per-haloalquila, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída ou arilalquila opcionalmente substituída, e quando Ar é substituído por uma pluralidade de substituintes, cada substituinte é selecionado independentemente;

[018] G é uma arila com 6 a 10 membros opcionalmente substituída, heteroarila com 5 a 10 membros ou sistema de anel arila ou heteroarila fundido;

[019] G é opcionalmente substituído uma ou mais vezes por B, em que B é (C₁-C₁₀)alquila, (C₂-C₁₀)alquenila, (C₂-C₁₀)alquinila, (C₁-C₁₀)alcoxi, (C₂-C₁₀)dialquilamino, (C₁-C₁₀)alquiltio, (C₂-C₁₀)heteroalquila, (C₃-C₁₀)cicloalquila, (C₃-C₁₀)heterocicloalquila, halo, (C₁-C₁₀)haloalquila, (C₁-C₁₀)per-haloalquila, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, arilalquila opcionalmente substituída, ciano, ou E-M em que E é $-O-$, $-S-$ ou $-N(R^4)-$ e M é (C₁-C₇)alquila opcionalmente substituída, (C₃-C₇)cicloalquila, fluoro(C₁-C₃)alquila, um grupo heterocíclico com 5 a 10 membros ou um grupo arila com 6 a 10 membros opcionalmente substituído e

quando G é substituído por uma pluralidade de substituintes, cada substituinte é selecionado independentemente;

[020] R⁴ é hidrogênio, deutério, ou (C₁-C₃)alquila opcionalmente substituída por halo;

[021] ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável (por exemplo, hidrato) do mesmo ou N-óxido ou pró-fármaco correspondente (por exemplo, pró-fármaco de éster).

DEFINIÇÕES

[022] Conforme usado no relatório descritivo e nas reivindicações anexas, a não ser que especificado ao contrário, os termos a seguir têm o significado indicado:

[023] O termo “alquila”, por si mesmo ou como parte de um outro substituinte, significa, exceto onde especificado em contrário, um radical hidrocarboneto de cadeia ramificada ou linear que é completamente saturado, que tem um a doze átomos de carbono ou o número de átomos de carbono designado (por exemplo, C₁-C₁₀ significa um a dez carbonos) e que é fixado ao restante da molécula por uma ligação simples. Os exemplos de grupos alquila incluem metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, t-butila, isobutila, sec-butila e homólogos e isômeros de, por exemplo, n-pentila, n-hexila, n-heptila, n-octila e similares. “Alquila” pode significar (C₁-C₁₀), (C₁-C₉), (C₁-C₈), (C₁-C₇), (C₁-C₆), (C₁-C₅), (C₁-C₄) ou (C₁-C₃)alquila. Os grupos alquila preferenciais têm tipicamente um a seis átomos de carbono ou um a quatro átomos de carbono.

[024] O termo “alquenila”, por si mesmo ou como parte de um outro substituinte, significa um radical hidrocarboneto de cadeia ramificada ou linear, ou combinação dos mesmos, que é mono ou poli-insaturado, que tem dois a doze átomos de carbono ou o número de átomos de carbono designado (isto é, C₂-C₈ significa dois a oito carbonos) e uma ou mais ligações duplas. Os exemplos de grupos alquenila incluem vinila, 2-propenila, crotila, 2-isopentenila, 2-(butadienila), 2,4-pentadienila, 3-(1,4-pentadienila) e homólogos superiores e

isômeros dos mesmos. “Alquenila” pode significar (C₂-C₈), (C₂-C₇), (C₂-C₆), (C₂-C₅), (C₂-C₄)alquenila.

[025] O termo “alquinila”, por si mesmo ou como parte de um outro substituinte, significa um radical hidrocarboneto de cadeia ramificada ou linear, ou combinação dos mesmos, que pode ser mono ou poli-insaturado, que tem dois a doze átomos de carbono ou o número de átomos de carbono designado (isto é, C₂-C₈ significa dois a oito carbonos) e uma ou mais ligações triplas. Os exemplos de grupos alquinila incluem etinila, 1- e 2-propinila, 3-butinila e homólogos superiores e isômeros dos mesmos. “Alquinila” pode significar (C₂-C₈), (C₂-C₇), (C₂-C₆), (C₂-C₅), (C₂-C₄)alquinila.

[026] Os termos “alcoxi”, “alquilamino” e “alquiltio” (ou tioalcoxi) são usados em seu sentido convencional e se referem àqueles grupos alquila fixados ao restante da molécula através de um átomo de oxigênio, um grupo amino ou um átomo de enxofre, respectivamente. “Alquila” é definida conforma apresentado acima. De modo similar, o termo dialquilamino se refere a um grupo amino que tem dois grupos alquila fixados. Os grupos alquila de um dialquilamino podem ser iguais ou diferentes.

[027] O termo “heteroalquila”, por si mesmo ou em combinação com um outro termo, significa, exceto onde mencionado em contrário, um radical hidrocarboneto de cadeia ramificada ou linear estável, ou combinações do mesmo, que consiste em átomos de carbono e de um a três heteroátomos selecionados do grupo que consiste em O, N e S e em que os átomos de nitrogênio e enxofre podem ser opcionalmente oxidados e o heteroátomo de nitrogênio pode ser opcionalmente quaternizado. O heteroátomo (ou heteroátomos) O, N e S pode ser colocado em qualquer posição do grupo heteroalquila. Os exemplos incluem -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂NHCH₃, -CH₂CH₂N(CH₃)CH₃, -CH₂SCH₂CH₃, -CH₂CH₂S(O)CH₃, -CH₂CH₂S(O)₂CH₃ e -CH₂CH=N-OCH₃. O átomo na posição de substituição é sempre carbono. Por exemplo, -OCH₃ ou -OCH₂CH₃ não são heteroalquilas. Até dois heteroátomos podem ser consecutivos, tais como, por exemplo, -CH₂NH-

OCH₃. Quando um prefixo tal como (C₂-C₈) é usado para se referir a um grupo heteroalquila, o número de carbonos (2 a 8, neste exemplo) se destina a incluir heteroátomos também. Por exemplo, um grupo C₂-heteroalquila se destina a incluir, por exemplo, -CH₂OH (um átomo de carbono e um heteroátomo que substitui um átomo de carbono) e -CH₂SH.

[028] Para ilustrar adicionalmente a definição de um grupo heteroalquila, em que o heteroátomo é oxigênio, um grupo heteroalquila é um grupo oxialquila. Por exemplo, (C₂-C₈)oxialquila se destina a incluir, por exemplo, -CH₂O-CH₃ (um grupo C₃-oxialquila com dois átomos de carbono e um oxigênio que substitui um átomo de carbono), -CH₂CH₂CH₂CH₂OH e similares, mas não -OCH₂CH₂CH₂CH₃.

[029] O termo "cicloalquila" significa um radical hidrocarboneto cíclico, que é completamente saturado e fixado ao restante da molécula por uma ligação simples, que tem três a dez átomos de carbono ou o número de átomos de carbono designado. Os exemplos de cicloalquila incluem ciclopentila, ciclo-hexila, 1-ciclo-hexenila, 3-ciclo-hexenila, ciclo-heptila e similares.

[030] O termo "heterocicloalquila" significa um radical hidrocarboneto com 3 a 10 membros que consiste num a nove átomos de carbono e um a quatro heteroátomos selecionados do grupo que consiste em O, N e S e em que os átomos de nitrogênio e enxofre podem ser opcionalmente oxidados e o átomo de nitrogênio pode ser opcionalmente quaternizado. O heteroátomo (ou heteroátomos) O, N e S pode ser colocado em qualquer posição do grupo heterocicloalquila, mas o átomo na posição de substituição é sempre carbono. Os exemplos de heterocicloalquila incluem 1-(1,2,5,6-tetra-hidropiridila), 1-piperidinila, 2-piperidinila, 3-piperidinila, 4-morfolinila, 3-morfolinila, tetra-hidrofuran-2-ila, tetra-hidrofuran-3-ila, tetra-hidrotien-2-ila, tetra-hidrotien-3-ila, 1-piperazinila, 2-piperazinila, 4,5-dihidroisoxazol-3-ila e similares. O termo "heterocicloalquila" inclui compostos completamente saturados tais como piperidina e compostos com saturação

parcial que não são aromáticos. Os exemplos de tais grupos incluem, mas não se limitam a, uma imidazolina, oxazolina ou isoxazolina.

[031] Os termos "halo" ou "halogênio", por si próprios ou como parte de um outro substituinte, significam, exceto onde especificado em contrário, um radical flúor, cloro, bromo ou iodo. Adicionalmente, os termos tais como "haloalquila", se destinam a incluir alquila substituída por átomos de halogênio que podem ser iguais ou diferentes, num número que se situa na faixa de um a $(2m + 1)$, em que m é o número total de átomos de carbono no grupo alquila. Por exemplo, o termo "halo(C₁-C₄)alquila" se destina a incluir trifluorometila, 2,2,2-trifluoroetila, 4-clorobutila, 3-bromopropila e similares.

[032] Desta forma, o termo "haloalquila" inclui mono-haloalquila (alquila substituída por um átomo de halogênio) e poli-haloalquila (alquila substituída por átomos de halogênio num número que se situa na faixa de dois a $(2m + 1)$ átomos de halogênio). O termo "per-haloalquila" significa, exceto onde especificado em contrário, alquila substituída por $(2m + 1)$ átomos de halogênio, em que m é o número total de átomos de carbono no grupo alquila. Por exemplo, o termo "per-halo(C₁-C₄)alquila", se destina a incluir trifluorometila, pentacloroetila, 1,1,1-trifluoro-2-bromo-2-cloroetila e similares.

[033] De modo similar, o termo "fluoroalquila" inclui monofluoroalquila (alquila substituída por um átomo de flúor) e polifluoroalquila (alquila substituída por átomos de flúor num número que se situa na faixa de dois a $(2m + 1)$ átomos de flúor). Por exemplo, o termo "fluoro(C₁)alquila" se destina a incluir -CF₃, -CF₂H e -CH₂F.

[034] O termo "arila" significa, exceto onde especificado em contrário, um radical de anel de hidrocarboneto poli-insaturado tipicamente aromático. O termo "heteroarila" se refere a grupos arila (ou anéis) que contêm de um a quatro heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N, O e S, em que os átomos de nitrogênio e enxofre são opcionalmente oxidados e o átomo (ou átomos) de nitrogênio é opcionalmente quaternizado. Um grupo heteroarila pode ser fixado ao restante da molécula através de um

heteroátomo. Os exemplos não limitantes de grupos arila e heteroarila incluem fenila, 1-pirrolila, 2-pirrolila, 3-pirrolila, 1-pirazolila, 3-pirazolila, 5-pirazolila, 2-imidazolila, 4-imidazolila, pirazinila, 2-oxazolila, 4-oxazolila, 5-oxazolila, 3-isoxazolila, 4-isoxazolila, 5-isoxazolila, 2-tiazolila, 4-tiazolila, 5-tiazolila, 2-furila, 3-furila, 2-tienila, 3-tienila, 2-piridila, 3-piridila, 4-piridila, 2-pirimidila, 4-pirimidila, 2-pirimidinila, 4-pirimidinila, 5-pirimidinila, 3-piridazinila e 4-piridazinila.

[035] O termo "arila fundida" significa, exceto onde especificado em contrário, uma arila que é fundida com um outro anel aromático ou não aromático cíclico. O termo "heteroarila fundida" significa, exceto onde especificado em contrário, uma heteroarila que é fundida com um outro anel aromático ou não aromático cíclico. Os exemplos de grupos arila fundida e heteroarila fundida incluem imidazo[1,2-a]piridina, 1-naftila, 2-naftila, 4-bifenila, dibenzofurila, 5-benzotiazolila, 2-benzoxazolila, 5-benzoxazolila, benzoaxadiazolila, purinila, 2-benzimidazolila, 5-indolila, 1H-indazolila, carbazolila, carbolinila, 1-isoquinolila, 5-isoquinolila, 2-quinoxalinila, 5-quinoxalinila, 2-quinolila, 3-quinolila, 4-quinolila, 5-quinolila, 6-quinolila, 7-quinolila e 8-quinolila.

[036] De preferência, o termo "arila" se refere a um grupo fenila que é não substituído ou substituído. De preferência, o termo "heteroarila" se refere a uma pirrolila, pirazolila, imidazolila, pirazinila, oxazolila, oxadiazolila, isoxazolila, tiazolila, furila, tienila (tiofenila), piridila ou pirimidila que é substituída ou não substituída. De preferência, o termo "arila fundida" se refere a naftila, indanila, indenila ou quinolila. De preferência, o termo "heteroarila fundida" se refere ao grupo quinolila, benzotiazolila, purinila, benzimidazolila, indolila, isoquinolila, triazolila, tetrazolila ou quinoxalinila que é não substituído ou substituído.

[037] Cada um dos termos acima (por exemplo, "alquila", "heteroalquila", "arila" e "heteroarila") se destina a incluir tanto formas não substituídas como substituídas do radical indicado, exceto onde indicado em contrário. Os substituintes preferenciais para cada tipo de radical são

fornecidos abaixo.

[038] "Opcional" ou "opcionalmente" significa que a condição descrita subsequentemente pode ou não ocorrer. Por exemplo, "arila opcionalmente substituída" significa que o radical arila pode carregar um ou mais substituintes ou pode ser não substituído. Exceto onde indicado em contrário, "opcionalmente substituído" significa que um ou mais substituintes podem estar presentes e em que existe mais de um substituinte, aqueles substituintes podem ser iguais ou diferentes.

[039] O termo "substituinte", que pode estar presente em radicais alquila ou heteroalquila, bem como aqueles grupos mencionados como alquenila, heteroalquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila e heterocicloalquenila, ou em outros grupos indicados como "opcionalmente substituído", pode ser uma variedade de grupos selecionados a partir de: -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R", -SR', halogênio, -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R", -OC(O)NR'R", -NR"C(O)R', -NR'-C(O)NR"R"', -NR'-SO₂NR"R"', -NR"CO₂R', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -SiR'R"R"-S(O)R', -SO₂R', -SO₂NR R", -NR"SO₂R, -CN, (C₁-C₆)alquila, -(C₂-C₅)alquinila, -(C₂-C₅)alquenila e -NO₂, num número que se situa na faixa de um a três, com aqueles grupos que têm um ou dois substituintes sendo particularmente preferenciais. Outros substituintes adequados incluem grupos arila e heteroarila. R', R" e R"' se referem, cada um, independentemente a hidrogênio, deutério, (C₁-C₆)alquila não substituída e (C₂-C₆)heteroalquila, arila não substituída, arila substituída por um a três halogênios, (C₁-C₄)-alquila não substituída, grupos (C₁-C₄)-alcoxi ou (C₁-C₄)-tioalcoxi, halo(C₁-C₄)alquila ou grupos aril-(C₁-C₄)alquila. Quando R' e R" são fixados ao mesmo átomo de nitrogênio, os mesmos podem ser combinados com o átomo de nitrogênio para formar um anel com 5, 6 ou 7 membros. Por exemplo, -NR'R" se destina a incluir 1-pirrolidinila e 4-morfolinila.

[040] Tipicamente, um grupo alquila ou heteroalquila terá de zero a três substituintes, com aqueles grupos que têm dois ou menos

substituintes sendo preferenciais na presente invenção. Um radical alquila ou heteroalquila pode ser não substituído ou mono-substituído. Um radical alquila ou heteroalquila pode ser não substituído.

[041] Os substituintes preferenciais para os radicais alquila e heteroalquila são selecionados a partir de: -OR', =O, -NR'R'', -SR', halogênio, -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''CO₂R', -NR'SO₂NR''R''', -S(O)R', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -NR''SO₂R', -CN, -(C₂-C₅)alquinila, -(C₂-C₅)alquenila e -NO₂, em que R' e R'' são conforme definido acima. Os substituintes preferenciais adicionais são selecionados a partir de: -OR', =O, -NR'R'', halogênio, -OC(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''CO₂R'', -NR''-SO₂NR''R''', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -NR''SO₂R', -CN, -(C₂-C₅)alquinila, -(C₂-C₅)alquenila e -NO₂.

[042] De modo similar, os substituintes para os grupos arila e heteroarila são variados e são selecionados a partir de: -halogênio, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO₂, -CO₂R', -CONR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''C(O)₂R', -NR'-C(O)NR''R''', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NHC(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -N₃, -CH(Ph)₂, perfluoro(C₁-C₄)alcoxi e perfluoro(C₁-C₄)alquila, num número que se situa na faixa a partir de zero ao número total de valências abertas no sistema de anel aromático; e em que R', R'' e R''' são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, (C₁-C₄)alquila e heteroalquila, arila não substituída e heteroarila, (arila não substituída)-(C₁-C₄)alquila, (arila não substituída)oxi-(C₁-C₄)alquila, -C₂-C₅)alquinila e -(C₂-C₅)alquenila.

[043] Quando deutério é selecionado como um substituinte, o composto resultante é um composto "deuterado" em que um ou mais átomos de hidrogênio foram intencionalmente substituídos por um ou mais átomos de deutério. Os compostos que contêm níveis residuais do isotopo de deutério em virtude de sua abundância natural não são "deuterados". A deuteração de um fármaco pode influenciar suas propriedades biológicas, por exemplo, sua taxa de metabolismo.

[044] O termo "sal farmacologicamente aceitável" se destina a incluir um sal do composto ativo que é preparado com bases ou ácidos relativamente não tóxicos, dependendo dos substituintes particulares encontrados no composto descrito no presente documento. Quando um composto da invenção contém funcionalidades relativamente ácidas, um sal de adição básico pode ser obtido mediante a colocação da forma neutra de tal composto em contato com uma quantidade suficiente da base desejada, pura ou num solvente inerte adequado. Os exemplos de sais de adição básicos farmacologicamente aceitáveis incluem sal de sódio, potássio, cálcio, amônio, amino orgânico ou magnésio, ou um sal similar. Quando um composto da invenção contém funcionalidades relativamente básicas, um sal de adição ácido pode ser obtido mediante a colocação da forma neutra de tal composto em contato com uma quantidade suficiente do ácido desejado, puro ou num solvente inerte adequado. Os exemplos de sais de adição ácidos farmacologicamente aceitáveis incluem aqueles derivados a partir de ácidos inorgânicos como ácido clorídrico, bromídrico, nítrico, carbônico, mono-hidrogenocarbônico, fosfórico, mono-hidrogenofosfórico, di-hidrogenofosfórico, sulfúrico, mono-hidrogenosulfúrico, ou fosforoso e similares, bem como os sais derivados de ácidos orgânicos relativamente não tóxicos como acético, propiônico, isobutírico, maleico, malônico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, benzenossulfônico, p-tolilsulfônico, cítrico, tartárico, metanossulfônico e similares. Também estão incluídos sais de aminoácidos tais como arginina e similares e sais de ácidos orgânicos como ácidos glucurônico ou galacturônico e similares (consultar, por exemplo, Berge et al (1977) J. Pharm. Sci. 66:1-19). Certos compostos específicos da invenção contêm tanto funcionalidades básicas e ácidas que permitem que os compostos sejam convertidos em sais de adição ácidos ou básicos.

[045] As formas neutras dos compostos podem ser regeneradas mediante o contato do sal com uma base ou ácido e isolamento do composto parental da maneira convencional. A forma parental do composto

se difere das diversas formas de sal em certas propriedades físicas, tais como solubilidade em solventes polares, mas de outro modo os sais são equivalentes à forma parental do composto para os propósitos da invenção.

[046] Adicionalmente às formas de sal, a invenção fornece compostos que são numa forma de pró-fármaco. Os pró-fármacos dos compostos descritos no presente documento são aqueles compostos que se submetem prontamente a alterações químicas sob condições fisiológicas para fornecer os compostos da invenção. Adicionalmente, os pró-fármacos podem ser convertidos nos compostos da invenção por métodos químicos ou bioquímicos num ambiente *ex vivo*. Por exemplo, os pró-fármacos podem ser lentamente convertidos nos compostos da invenção quando colocados num reservatório de emplastro transdérmico com uma enzima adequada ou reagente químico. Os pró-fármacos são muitas vezes úteis devido ao fato de que, em algumas situações, podem ser mais fáceis de administrar do que o fármaco parental. Por exemplo, podem estar biodisponíveis por administração oral enquanto o fármaco parental não está.

[047] O pró-fármaco também pode ter solubilidade aperfeiçoada em composições farmacêuticas em relação ao fármaco parental. Uma ampla variedade de derivados de pró-fármaco é conhecida na técnica, tal como aqueles que dependem da clivagem hidrolítica ou ativação oxidativa do pró-fármaco. Um exemplo, sem limitação, de um pró-fármaco seria um composto da invenção que é administrado como um éster (o "pró-fármaco"), mas, então, é metabolicamente hidrolisado para o ácido carboxílico, a entidade ativa. Os exemplos adicionais incluem derivados de peptidila de um composto.

[048] Como usado no presente documento e exceto onde indicado em contrário, o termo "estereoisômero" ou "estereomericamente puro" significa um estereoisômero de um composto que é substancialmente isento de outros estereoisômeros deste composto. Por exemplo, um composto estereomericamente puro que tem um centro quiral será substancialmente isento do enantiômero oposto do composto. Um composto estereomericamente

puro que tem dois centros quirais será substancialmente isento de outros diastereômeros do composto. Um composto estereomericamente puro típico compreende mais que cerca de 80% em peso de um estereoisômero do composto e menos que cerca de 20% em peso de outros estereoisômeros do composto, mais preferencialmente mais que cerca de 90% em peso de um estereoisômero do composto e menos que cerca de 10% em peso dos outros estereoisômeros do composto, com mais preferência ainda mais que cerca de 95% em peso de um estereoisômero do composto e menos que cerca de 5% em peso dos outros estereoisômeros do composto e, com a máxima preferência, mais que cerca de 97% em peso de um estereoisômero do composto e menos que cerca de 3% em peso dos outros estereoisômeros do composto. Se a estereoquímica de uma estrutura ou uma porção de uma estrutura não for indicada com, por exemplo, linhas tracejadas ou em negrito, a estrutura ou porção da estrutura deve ser interpretada como abrangendo todos os estereoisômeros da mesma. Uma ligação desenhada com uma linha ondulada indica que ambos os estereoisômeros são abrangidos.

[049] Diversos compostos da invenção contêm um ou mais centros quirais e podem existir como misturas racêmicas de enantiômeros, misturas de diastereômeros ou compostos enantiomérica ou opticamente puros. Esta invenção abrange o uso de formas estereomericamente puras de tais compostos, bem como o uso de misturas daquelas formas. Por exemplo, as misturas que compreendem quantidades iguais ou desiguais dos enantiômeros de um composto particular da invenção podem ser usadas nos métodos e composições da invenção. Estes isômeros podem ser assimetricamente sintetizados ou resolvidos usando técnicas-padrão tais como colunas quirais ou agentes de resolução quiral. Consultar, por exemplo, Jacques, J., et al, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., et al (1997) *Tetrahedron* 33:2725; Eliel, E. L, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); e Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* página 268

(EX. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

[050] As modalidades particulares dos compostos da fórmula (I) descritos no primeiro aspecto da invenção são apresentadas abaixo. Deve ser compreendido que esta invenção abrange todas as combinações adequadas dos substituintes mencionados no presente documento e que, em que alternativas são fornecidas para qualquer substituinte, a invenção abrange todas as listas que podem ser formadas por combinações destas alternativas.

[051] Em certas modalidades, Ar é arila com 6 membros ou heteroarila com 5 ou 6 membros. Ar pode ser fenila, ciclo-hexila, ciclopentila, pirrol, furano ou tiofeno. Ar pode ser fenila, ciclo-hexila ou pirrol. Ar pode ser fenila.

[052] Em certas modalidades, m_1 e m_2 são escolhidos de modo que $m_1+m_2=2$, isto é, $m_1=m_2=1$, ou $m_1=2$ e $m_2=0$, ou $m_1=0$ e $m_2=2$.

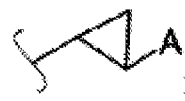
[053] Em certas modalidades, m_1 e m_2 são 1.

[054] Em certas modalidades, m_1 e m_2 são 1 e J é - $C(R^{21}R^{22})$ -.

[055] Em certas modalidades, n_1 é 0, Y é - $C(R^{41}R^{42})$ - e Z é - $C(R^{51}R^{52})$ -.

[056] Em certas modalidades, A é - CO_2H .

[057] Em certas modalidades, X e Y são - $C(R^{31}R^{32})$ - e - $C(R^{41}R^{42})$ -, respectivamente, e R^{31} e R^{41} são combinados para formar,



juntamente com X e Y, um anel ciclopropila, por exemplo

[058] Em certas modalidades X, Y e Z são - $C(R^{31}R^{32})$ -, - $C(R^{41}R^{42})$ - e - $C(R^{51}R^{52})$ -, respectivamente, e R^{31} e R^{51} formam, juntamente com

X, Y e Z um anel ciclobutila, por exemplo



[059] Em certas modalidades, Ar é arila com 6 membros e m_1 e m_2 são escolhidos de modo que $m_1+m_2=2$. X-Y-Z-A podem ser, então,

conectados a Ar na posição 6 ou 7. Ar pode ser substituído por W na posição 5, 6, 7 ou 8.

[060] Em certas modalidades, W é (C₁-C₆)alquila opcionalmente substituída, (C₃-C₆)cicloalquila, halo ou (C₁-C₆)alcoxi opcionalmente substituído. W pode ser halo. W pode ser flúor.

[061] Em certas modalidades, Ar é substituído 1, 2 ou 3 vezes por W. Ar pode ser substituído 1 ou 2 vezes por W.

[062] Em certas modalidades, G é uma arila com 6 membros opcionalmente substituída ou heteroarila com 6 membros. G pode ser fenila ou piridina opcionalmente substituída.

[063] Em certas modalidades, B é (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₁₀)alquenila, (C₂-C₁₀)alquinila, (C₁-C₁₀)alcoxi, (C₂-C₁₀)dialquilamino, (C₁-C₁₀)alquiltio, (C₂-C₁₀)heteroalquila, (C₃-C₁₀)cicloalquila, (C₃-C₁₀)heterocicloalquila, halo, (C₁-C₁₀)haloalquila, (C₁-C₁₀)per-haloalquila, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, arilalquila opcionalmente substituída, ciano, ou E-M-, em que E é -O-, -S- ou -N(R⁴)- e M é (C₁-C₇)alquila opcionalmente substituída, (C₃-C₇)cicloalquila, fluoro(C₁-C₃)alquila, um grupo heterocíclico com 5 a 10 membros ou um grupo arila com 6 a 10 membros opcionalmente substituído.

[064] M pode ser substituídos uma ou mais vezes por K, em que K é (C₁-C₆)alcoxi, halo ou -NR⁵ e R⁵ é hidrogênio, deutério, ou (C₁-C₃)alquila opcionalmente substituída por halo.

[065] Quando E é -O-, M pode ser (C₃-C₇)cicloalquila, fluoro(C₁-C₃)alquila ou um grupo arila com 6 a 10 membros opcionalmente substituído e, de preferência, M é ciclobutila, -CF₃ ou fenila opcionalmente substituída por halo e/ou (C₁-C₃)alquila.

[066] B pode ser selecionado a partir de halo, (C₁-C₆)alquila opcionalmente substituída por halo, (C₁-C₆)cicloalquila opcionalmente substituída por halo, (C₁-C₆)alcoxi opcionalmente substituído por halo ou E-M, em que E é -O-, -S- ou -N(R⁴)- e M é (C₁-C₇)alquila opcionalmente

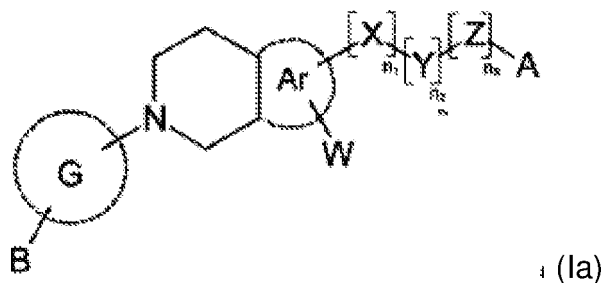
substituída, (C₃-C₇)cicloalquila, um grupo heterocíclico com 5 a 10 membros ou um grupo arila com 6 a 10 membros. B pode ser halo ou E-M, em que E é -O-, -S- ou -N(R⁴)- e M é (C₁-C₇)alquila, (C₃-C₇)cicloalquila opcionalmente substituída, fluoro(C₁-C₃)alquila, um grupo heterocíclico com 5 a 10 membros ou um grupo arila com 6 a 10 membros opcionalmente substituído.

[067] G pode ser substituído 1, 2, 3, 4 ou 5 vezes por B. G pode ser substituído 2 ou 3 vezes por B.

[068] Quando G é substituído mais de uma vez por B, B pode incluir E-M e/ou halo.

[069] Se G for arila com 6 membros ou heteroarila com 6 membros, G pode ser substituído duas vezes por B num padrão de substituição 2,5 ou 3,5, ou três vezes por B num padrão de substituição 2,3,5. G pode ser substituído por halo na posição 2 e /ou 3 e/ou E-M na posição 5.

[070] Algumas modalidades preferenciais do composto da fórmula (I), conforme descrito acima, são compostos da fórmula (Ia):



[071] em que Ar é uma arila com 6 membros, heteroarila com 5 ou 6 membros ou cicloalquila com 5 ou 6 membros;

[072] X é -O-, -S- ou -C(R³¹R³²)-, Y é -O- ou -C(R⁴¹R⁴²)-, Z é -C(R⁵¹R⁵²)- e n₁, n₂ e n₃ são independentemente selecionados a partir de 0 ou 1, com a condição de que pelo menos um dentre n₁, n₂ e n₃ precisa ser 1 e pelo menos um dentre X, Y ou Z precisa ser -C(R³¹R³²)-, -C(R⁴¹R⁴²)- ou -C(R⁵¹R⁵²)-, respectivamente.

[073] Quando X e Y são -C(R³¹R³²)- e -C(R⁴¹R⁴²)-, respectivamente, R³¹ e R⁴¹ podem ser combinados para formar, juntamente

com X e Y, um anel (C₃-C₆)cicloalquila que pode ser opcionalmente substituído por (C₁-C₃)alquila ou halo;

[074] quando Y e Z são -C(R⁴¹R⁴²)- e -C(R⁵¹R⁵²)-, respectivamente, R⁴¹ e R⁵¹ podem ser combinados para formar, juntamente com Y e Z, um anel (C₃-C₆)cicloalquila que pode ser opcionalmente substituído por (C₁-C₃)alquila ou halo;

[075] quando X, Y e Z são -C(R³¹R³²)-, -C(R⁴¹R⁴²)- e -C(R⁵¹R⁵²)-, respectivamente, R³¹ e R⁵¹ podem formar, juntamente com X, Y e Z, um anel (C₄-C₇)cicloalquila que pode ser opcionalmente substituído por (C₁-C₃)alquila ou halo;

[076] A é -CO₂H, -CO₂R³, -CH₂OH, tetrazolila, 3-hidroxiisoxazol-5-ila ou um bioisómero de ácido;

[077] R³ é (C₁-C₆)alquila, ou (C₃-C₆)cicloalquila;

[078] Ar é opcionalmente substituído 1, 2 ou 3 vezes por W, em que W é (C₁-C₁₀)alquila, (C₂-C₁₀)alquenila, (C₂-C₁₀)alquinila, (C₁-C₁₀)alcoxi, (C₂-C₁₀)dialquilamino, (C₁-C₁₀)alquiltio, (C₂-C₁₀)heteroalquila, (C₃-C₁₀)cicloalquila, (C₃-C₁₀)heterocicloalquila, halo, (C₁-C₁₀)haloalquila, (C₁-C₁₀)per-haloalquila, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, ou arilalquila opcionalmente substituída e quando Ar é substituído por uma pluralidade de substituintes, cada substituinte é selecionado independentemente;

[079] G é uma arila com 6 a 10 membros opcionalmente substituída, heteroarila com 5 a 10 membros ou sistema de anel arila ou heteroarila fundido;

[080] G é opcionalmente substituído uma ou mais vezes por B, em que B é (C₁-C₁₀)alquila, (C₂-C₁₀)alquenila, (C₂-C₁₀)alquinila, (C₁-C₁₀)alcoxi, (C₂-C₁₀)dialquilamino, (C₁-C₁₀)alquiltio, (C₂-C₁₀)heteroalquila, (C₃-C₁₀)cicloalquila, (C₃-C₁₀)heterocicloalquila, halo, (C₁-C₁₀)haloalquila, (C₁-C₁₀)per-haloalquila, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, arilalquila opcionalmente substituída, ciano, ou E-M em que E é -O-

, -S- ou -N(R⁴)- e M é (C₁-C₇)alquila opcionalmente substituída, (C₃-C₇)cicloalquila, fluoro(C₁-C₃)alquila, um grupo heterocíclico com 5 a 10 membros ou um grupo arila com 6 a 10 membros opcionalmente substituído, e quando G é substituído por uma pluralidade de substituintes, cada substituinte é selecionado independentemente;

[081] R¹, R³¹, R³², R⁴¹, R⁴², R⁵¹ e R⁵² são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, halo, ou (C₁-C₃)alquila opcionalmente substituída por halo;

[082] R⁴ e R⁵ são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, ou (C₁-C₃)alquila opcionalmente substituída por halo;

[083] ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável (por exemplo, hidrato) do mesmo ou N-óxido ou pró-fármaco correspondente (por exemplo, pró-fármaco de éster).

[084] As modalidades particulares dos compostos da fórmula (Ia) descritos acima são apresentadas abaixo. Deve ser compreendido que esta invenção abrange todas as combinações adequadas dos substituintes mencionados no presente documento e que, em que alternativas são fornecidas para qualquer substituinte, a invenção abrange todas as listas que podem ser formadas por combinações destas alternativas.

[085] Em certas modalidades, Ar é arila com 6 membros ou heteroarila com 5 ou 6 membros. Ar pode ser fenila, ciclo-hexila, ciclopentila, pirrol, furano ou tiofeno. Ar pode ser fenila, ciclo-hexila ou pirrol. Ar pode ser fenila.

[086] Em certas modalidades, n₁ é 0, Y é -C(R⁴¹R⁴²)- e Z é -C(R⁵¹R⁵²)-.

[087] Em certas modalidades, A é -CO₂H.

[088] Em certas modalidades, X e Y são -C(R³¹R³²)- e -C(R⁴¹R⁴²)-, respectivamente, e R³¹ e R⁴¹ combinados para formar, juntamente



com X e Y, um anel ciclopropila, por exemplo

[089] Em certas modalidades X, Y e Z são $-C(R^{31}R^{32})-$, $-C(R^{41}R^{42})-$ e $-C(R^{51}R^{52})-$, respectivamente, e R^{31} e R^{51} formam, juntamente com



X, Y e Z, um anel ciclobutila, por exemplo

[090] Em certas modalidades, Ar é arila com 6 membros. X-Y-Z-A podem ser, então, conectados a Ar na posição 6 ou 7. Ar pode ser substituído por W na posição 5, 6, 7 ou 8.

[091] Em certas modalidades, W é (C_1-C_6) alquila opcionalmente substituída, (C_3-C_6) cicloalquila, halo ou (C_1-C_6) alcoxi opcionalmente substituído. W pode ser halo. W pode ser flúor.

[092] Em certas modalidades, Ar é substituído 1, 2 ou 3 vezes por W. Ar pode ser substituído 1 ou 2 vezes por W.

[093] Em certas modalidades, G é uma arila com 6 membros opcionalmente substituída ou heteroarila com 6 membros. G pode ser fenila ou piridina opcionalmente substituída.

[094] Em certas modalidades, B é (C_1-C_6) alquila, (C_2-C_{10}) alquenila, (C_2-C_{10}) alquinila, (C_1-C_{10}) alcoxi, (C_2-C_{10}) dialquilamino, (C_1-C_{10}) alquiltio, (C_2-C_{10}) heteroalquila, (C_3-C_{10}) cicloalquila, (C_3-C_{10}) heterocicloalquila, halo, (C_1-C_{10}) haloalquila, (C_1-C_{10}) per-haloalquila, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, arilalquila opcionalmente substituída, ciano, ou E-M-, em que E é -O-, -S- ou $-N(R^4)-$ e M é (C_1-C_7) alquila opcionalmente substituída, (C_1-C_7) cicloalquila, fluoro (C_1-C_3) alquila, um grupo heterocíclico com 5 a 10 membros ou um grupo arila com 6 a 10 membros opcionalmente substituído.

[095] M pode ser substituído uma ou mais vezes por K, em que K é (C_1-C_6) alcoxi, halo ou $N(R^5)$ e R^5 é hidrogênio, deutério, ou (C_1-C_3) alquila opcionalmente substituída por halo.

[096] Quando E é -O-, M pode ser (C₃-C₇)cicloalquila, fluoro(C₁-C₃)alquila ou um grupo arila com 6 a 10 membros opcionalmente substituído e, de preferência, M é ciclobutila, -CF₃ ou fenila.

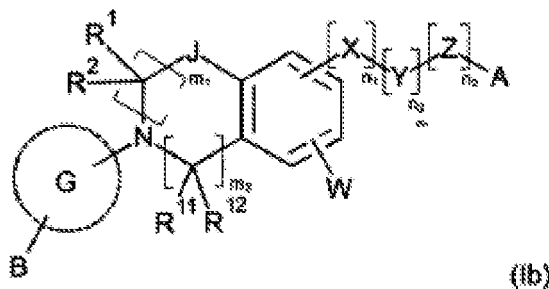
[097] B pode ser selecionado a partir de halo, (C₁-C₆)alquila opcionalmente substituída por halo, (C₃-C₆)cicloalquila opcionalmente substituída por halo, (C₁-C₆)alcoxi opcionalmente substituído por halo ou E-M, em que E é -O-, -S- ou -N(R⁴)- e M é (C₁-C₇)alquila opcionalmente substituída, (C₃-C₇)cicloalquila, fluoro(C₁-C₃)alquila, um grupo heterocíclico com 5 a 10 membros ou um grupo arila com 6 a 10 membros opcionalmente substituído. B pode ser halo ou E-M, em que E é -O-, -S- ou -N(R⁴)- e M é (C₁-C₇)alquila, (C₃-C₇)cicloalquila opcionalmente substituída, fluoro(C₁-C₃)alquila, um grupo heterocíclico com 5 a 10 membros ou um grupo arila com 6 a 10 membros opcionalmente substituído.

[098] G pode ser substituído 1, 2, 3, 4 ou 5 vezes por B. G pode ser substituído 2 ou 3 vezes por B.

[099] Quando G é substituído mais de uma vez por B, B pode incluir E-M e/ou halo.

[0100] Se G for arila com 6 membros ou heteroarila com 6 membros, G pode ser substituído duas vezes por B num padrão de substituição 2,5 ou 3,5, ou três vezes por B num padrão de substituição 2,3,5. G pode ser substituído por halo na posição 2 e/ou 3 e/ou E-M- na posição 5.

[0101] Algumas modalidades preferenciais adicionais do composto da fórmula (I), conforme descrito acima, são compostos da fórmula (Ib):



[0102] m_1 e m_2 são independentemente selecionados a partir de 0,1 ou 2, com a condição de que $m_1 \neq m_2$ quando m_1 ou $m_2 = 0$ ou quando m_1 ou $m_2 = 2$;

[0103] J é $-C(R^{21}R^{22})-$, $-O-$, $-N(R^{21})-$ ou $-S-$, com a condição de que quando J é $-O-$, $-N(R^{21})-$ ou $-S-$, m_1 é 2;

[0104] X é $-O-$, $-S-$ ou $-C(R^{31}R^{32})-$, Y é $-O-$ ou $-C(R^{41}R^{42})-$, Z é $-C(R^{51}R^{52})-$ e n_1 , n_2 e n_3 são independentemente selecionados a partir de 0 ou 1, com a condição de que pelo menos um dentre n_1 , n_2 e n_3 precisa ser 1 e pelo menos um dentre X, Y ou Z precisa ser $-C(R^{31}R^{32})-$, $-C(R^{41}R^{42})-$, ou $-C(R^{51}R^{52})-$

[0105] quando X e Y são $-C(R^{31}R^{32})-$ e $-C(R^{41}R^{42})-$, respectivamente, R^{31} e R^{41} podem ser combinados para formar, juntamente com X e Y, um anel (C₃-C₆)cicloalquila que pode ser opcionalmente substituído por (C₁-C₃)alquila ou halo;

[0106] quando Y e Z são $-C(R^{41}R^{42})-$ e $-C(R^{51}R^{52})-$, respectivamente, R^{41} e R^{51} podem ser combinados para formar, juntamente com Y e Z, um anel (C₃-C₆)cicloalquila que pode ser opcionalmente substituído por (C₁-C₃)alquila ou halo;

[0107] quando X, Y e Z são $-C(R^{31}R^{32})-$, $-C(R^{41}R^{42})-$ e $-C(R^{51}R^{52})-$, respectivamente, R^{31} e R^{51} podem formar, juntamente com X, Y e Z, um anel (C₄-C₇)cicloalquila que pode ser opcionalmente substituído por (C₁-C₃)alquila ou halo;

[0108] R^1 , R^2 , R^{11} , R^{12} , R^{21} , R^{22} , R^{31} , R^{32} , R^{41} , R^{42} , R^{51} e R^{52} são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, halo, ou (C₁-C₃)alquila opcionalmente substituída por halo;

[0109] A é $-CO_2H$, $-CO_2R^3$, $-CH_2OH$, tetrazolila, 3-hidroxi-isoxazol-5-ila ou um bioisómero de ácido;

[0110] R^3 é (C₁-C₆)alquila ou (C₃-C₆)cicloalquila;

[0111] o anel fenila é opcionalmente substituído entre uma e três vezes por W, em que W é (C₁-C₁₀)alquila, (C₂-C₁₀)alquenila,

(C₂-C₁₀)alquinila, (C₁-C₁₀)alcoxi, (C₂-C₁₀)dialquilamino, (C₁-C₁₀)alquiltio, (C₂-C₁₀)heteroalquila, (C₃-C₁₀)cicloalquila, (C₃-C₁₀)heterocicloalquila, halo, (C₁-C₁₀)haloalquila, (C₁-C₁₀)per-haloalquila, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, ou arilalquila opcionalmente substituída e em que quando o anel fenila é substituído por uma pluralidade de substituintes, cada substituinte é selecionado independentemente;

[0112] G é uma arila com 6 a 10 membros opcionalmente substituída, heteroarila com 5 a 10 membros ou sistema de anel arila ou heteroarila fundido;

[0113] G é opcionalmente substituído uma ou mais vezes por B, em que B é (C₁-C₁₀)alquila, (C₂-C₁₀)alquenila, (C₂-C₁₀)alquinila, (C₁-C₁₀)alcoxi, (C₂-C₁₀)dialquilamino, (C₁-C₁₀)alquiltio, (C₂-C₁₀)heteroalquila, (C₃-C₁₀)cicloalquila, (C₃-C₁₀)heterocicloalquila, halo, (C₁-C₁₀)haloalquila, (C₁-C₁₀)per-haloalquila, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, arilalquila opcionalmente substituída, ciano, ou E-M, em que E é -O-, -S- ou -N(R⁴)- e M é (C₁-C₇)alquila opcionalmente substituída, (C₃-C₇)cicloalquila, fluoro(C₁-C₃)alquila, um grupo heterocíclico com 5 a 10 membros ou um grupo arila com 6 a 10 membros opcionalmente substituído, e quando G é substituído por uma pluralidade de substituintes, cada substituinte é selecionado independentemente;

[0114] R⁴ é hidrogênio, deutério, ou (C₁-C₃)alquila opcionalmente substituída por halo;

[0115] ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável (por exemplo, hidrato) do mesmo ou N-óxido ou pró-fármaco correspondente (por exemplo, pró-fármaco de éster).

[0116] As modalidades particulares dos compostos da fórmula (Ib) descritos acima são apresentadas abaixo. Deve ser compreendido que esta invenção abrange todas as combinações adequadas dos substituintes mencionados no presente documento e que, em que alternativas são fornecidas para qualquer substituinte, a invenção abrange

todas as listas que podem ser formadas por combinações destas alternativas.

[0117] Em certas modalidades, m_1 e m_2 são escolhidos de modo que $m_1+m_2=2$, isto é, $m_1=m_2=1$, ou $m_1=2$ e $m_2=0$, ou $m_1=0$ e $m_2=2$.

[0118] Em certas modalidades, m_1 e m_2 são 1.

[0119] Em certas modalidades, m_1 e m_2 são 1 e J é -C(R²¹R²²)-.

[0120] Em certas modalidades, n_1 é 0, Y é -C(R⁴¹R⁴²)- e Z é -C(R⁵¹R⁵²)-.

[0121] Em certas modalidades, A é -CO₂H.

[0122] Em certas modalidades, X e Y são -C(R³¹R³²)- e -C(R⁴¹R⁴²)-, respectivamente, e R³¹ e R⁴¹ são combinados para formar,

juntamente com X e Y, um anel ciclopropila, por exemplo



[0123] Em certas modalidades X, Y e Z são -C(R³¹R³²)-, -C(R⁴¹R⁴²)- e -C(R⁵¹R⁵²)-, respectivamente, e R³¹ e R⁵¹ formam,

juntamente com X, Y e Z um anel ciclobutila, por exemplo



[0124] Em certas modalidades, m_1 e m_2 são escolhidos de modo que $m_1+m_2=2$. X-Y-Z-A podem ser, então, conectados ao anel fenila na posição 6 ou 7. O anel fenila pode ser substituído por W na posição 5, 6, 7 ou 8.

[0125] Em certas modalidades, W é (C₁-C₆)alquila opcionalmente substituída, (C₃-C₆)cicloalquila, halo ou (C₁-C₆)alcoxi opcionalmente substituído. W pode ser halo. W pode ser flúor.

[0126] Em certas modalidades, o anel fenila é substituído 1, 2 ou 3 vezes por W. O anel fenila pode ser substituído 1 ou 2 vezes por W.

[0127] Em certas modalidades, G é uma heteroarila

com 6 membros ou arila com 6 membros opcionalmente substituída. G pode ser fenila ou piridina opcionalmente substituída.

[0128] Em certas modalidades, B é (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₁₀)alquenila, (C₂-C₁₀)alquinila, (C₁-C₁₀)alcoxi, (C₂-C₁₀)dialquilamino, (C₁-C₁₀)alquiltio, (C₂-C₁₀)heteroalquila, (C₃-C₁₀)cicloalquila, (C₃-C₁₀)heterocicloalquila, halo, (C₁-C₁₀)haloalquila, (C₁-C₁₀)per-haloalquila, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, arilalquila opcionalmente substituída, ciano, ou E-M, em que E é -O-, -S- ou -N(R⁴)- e M é (C₁-C₇)alquila opcionalmente substituída, (C₃-C₇)cicloalquila, fluoro(C₁-C₃)alquila, um grupo heterocíclico com 5 a 10 membros ou um grupo arila com 6 a 10 membros opcionalmente substituído.

[0129] M pode ser substituído uma ou mais vezes por K, em que K é C₁-C₆ alcoxi, halo ou -N(R⁵) e R⁵ é hidrogênio, deutério, ou (C₁-C₃)alquila opcionalmente substituída por halo.

[0130] Quando E é -O-, M pode ser (C₃-C₇)cicloalquila, fluoro(C₁-C₃)alquila ou um grupo arila com 6 a 10 membros opcionalmente substituído e, de preferência, M é ciclobutila, -CF₃ ou fenila.

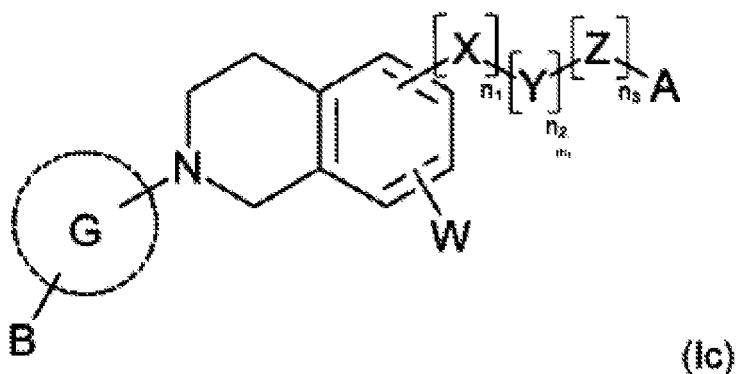
[0131] B pode ser selecionado a partir de halo, (C₁-C₆)alquila opcionalmente substituída por halo, (C₃-C₆)cicloalquila opcionalmente substituída por halo, (C₁-C₆)alcoxi opcionalmente substituído por halo ou E-M, em que E é -O-, -S- ou -N(R⁴)- e M é (C₁-C₇)alquila opcionalmente substituída, (C₃-C₇)cicloalquila, um grupo heterocíclico com 5 a 10 membros ou um grupo arila com 6 a 10 membros. B pode ser halo ou E-M, em que E é -O-, -S- ou -N(R⁴)- e M é (C₁-C₇)alquila, (C₃-C₇)cicloalquila opcionalmente substituída, fluoro(C₁-C₃)alquila, um grupo heterocíclico com 5 a 10 membros ou um grupo arila com 6 a 10 membros opcionalmente substituído.

[0132] G pode ser substituído 1, 2, 3, 4 ou 5 vezes por B. G pode ser substituído 2 ou 3 vezes por B.

[0133] Quando G é substituído mais de uma vez por B, B pode incluir E-M e halo.

[0134] Se G for arila com 6 membros ou heteroarila com 6 membros, G pode ser substituído duas vezes por B num padrão de substituição 2,5 ou 3,5, ou três vezes por B num padrão de substituição 2,3,5. G pode ser substituído por halo na posição 2 e/ou 3 e/ou E-M- na posição 5.

[0135] Algumas modalidades preferenciais adicionais do composto da fórmula (I), conforme descrito acima, são compostos da fórmula (Ic):



[0136] X é -O-, -S- ou $-C(R^{31}R^{32})-$, Y é -O- ou $-C(R^{41}R^{42})-$, Z é $-C(R^{51}R^{52})-$ e n_1 , n_2 e n_3 são independentemente selecionados a partir de 0 ou 1, com a condição de que pelo menos um dentre n_1 , n_2 e n_3 precisa ser 1 e pelo menos um dentre X, Y ou Z precisa ser $-C(R^{31}R^{32})-$, $-C(R^{41}R^{42})-$, ou $-C(R^{51}R^{52})-$, respectivamente;

[0137] quando X e Y são $-C(R^{31}R^{32})-$ e $-C(R^{41}R^{42})-$, respectivamente, R^{31} e R^{41} podem ser combinados para formar, juntamente com X e Y, um anel (C_3 - C_6)cicloalquila que pode ser opcionalmente substituído por (C_1 - C_3)alquila ou halo;

[0138] quando Y e Z são $-C(R^{41}R^{42})-$ e $-C(R^{51}R^{52})-$, respectivamente, R^{41} e R^{51} podem ser combinados para formar, juntamente com Y e Z, um anel (C_3 - C_6)cicloalquila que pode ser opcionalmente substituído por (C_1 - C_3)alquila ou halo;

[0139] quando X, Y e Z são $-C(R^{31}R^{32})-$, $-C(R^{41}R^{42})-$ e $-C(R^{51}R^{52})-$, respectivamente, R^{31} e R^{51} podem formar, juntamente com X, Y

e Z, um anel (C₄-C₇)cicloalquila que pode ser opcionalmente substituído por (C₁-C₃)alquila ou halo;

[0140] R³¹, R³², R⁴¹, R⁴², R⁵¹ e R⁵² são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, halo, ou (C₁-C₃)alquila opcionalmente substituída por halo;

[0141] A é -CO₂H, -CO₂R³, -CH₂OH, tetrazolila, 3-hidroxi-isoxazol-5-ila ou um bioisómero de ácido;

[0142] R³ é (C₁-C₆)alquila, ou (C₃-C₆)cicloalquila;

[0143] o anel fenila é opcionalmente substituído 1, 2 ou 3 vezes por W, em que W é (C₁-C₁₀)alquila, (C₂-C₁₀)alquenila, (C₂-C₁₀)alquinila, (C₁-C₁₀)alcoxi, (C₂-C₁₀)dialquilamino, (C₁-C₁₀)alquiltio, (C₂-C₁₀)heteroalquila, (C₃-C₁₀)cicloalquila, (C₃-C₁₀)heterocicloalquila, halo, (C₁-C₁₀)haloalquila, (C₁-C₁₀)per-haloalquila, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, ou arilalquila opcionalmente substituída, e em que quando o anel fenila é substituído por uma pluralidade de substituintes, cada substituinte é selecionado independentemente;

[0144] G é uma arila com 6 a 10 membros opcionalmente substituída, heteroarila com 5 a 10 membros ou sistema de anel arila ou heteroarila fundido;

[0145] G é opcionalmente substituído uma ou mais vezes por B, em que B é (C₁-C₁₀)alquila, (C₂-C₁₀)alquenila, (C₂-C₁₀)alquinila, (C₁-C₁₀)alcoxi, (C₂-C₁₀)dialquilamino, (C₁-C₁₀)alquiltio, (C₂-C₁₀)heteroalquila, (C₃-C₁₀)cicloalquila, (C₃-C₁₀)heterocicloalquila, halo, (C₁-C₁₀)haloalquila, (C₁-C₁₀)per-haloalquila, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, arilalquila opcionalmente substituída, ciano, ou E-M, em que E é -O-, -S- ou -N(R⁴)-e M é (C₁-C₇)alquila opcionalmente substituída, (C₃-C₇)cicloalquila, fluoro(C₁-C₃)alquila, um grupo heterocíclico com 5 a 10 membros ou um grupo arila com 6 a 10 membros opcionalmente substituído e em que quando G é substituído por uma pluralidade de substituintes, cada substituinte é selecionado independentemente;

[0146] R^4 é hidrogênio, deutério, ou (C₁-C₃)alquila opcionalmente substituída por halo;

[0147] ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável (por exemplo, hidrato) do mesmo ou N-óxido ou pró-fármaco correspondente (por exemplo, pró-fármaco de éster).

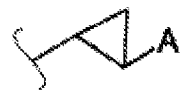
[0148] As modalidades particulares dos compostos da fórmula (Ic) descritos acima são apresentadas abaixo. Deve ser compreendido que esta invenção abrange todas as combinações adequadas dos substituintes mencionados no presente documento e que, em que Alternativas são fornecidas para qualquer substituinte, a invenção abrange todas as listas que podem ser formadas por combinações destas alternativas.

[0149] Em certas modalidades, n_1 é 0, Y é -C(R⁴¹R⁴²)- e Z é -C(R⁵¹R⁵²)-.

[0150] Em certas modalidades, A é -CO₂H.

[0151] Em certas modalidades, X e Y são -C(R³¹R³²)- e -C(R⁴¹R⁴²)-, respectivamente, e R³¹ e R⁴¹ são combinados para formar,

juntamente com X e Y, um anel ciclopropila, por exemplo



[0152] Em certas modalidades X, Y e Z são -C(R³¹R³²)-, -C(R⁴¹R⁴²)- e -C(R⁵¹R⁵²)-, respectivamente e R³¹ e R⁵¹ formam,

juntamente com X, Y e Z, um anel ciclobutila, por exemplo



[0153] X-Y-Z-A podem ser conectados ao anel fenila na posição 6 ou 7. O anel fenila pode ser substituído por W na posição 5, 6, 7 ou 8.

[0154] Em certas modalidades, W é (C₁-C₆)alquila opcionalmente substituída, (C₃-C₆)cicloalquila, halo ou (C₁-C₆)alcoxi opcionalmente substituído. W pode ser halo. W pode ser flúor.

[0155] Em certas modalidades, o anel fenila é

substituído 1, 2 ou 3 vezes por W. O anel fenila pode ser substituído 1 ou 2 vezes por W.

[0156] Em certas modalidades, o anel fenila não é substituído por W.

[0157] Em certas modalidades, G é uma heteroarila com 6 membros ou arila com 6 membros opcionalmente substituída. G pode ser fenila ou piridina opcionalmente substituída.

[0158] Em certas modalidades, B é (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₁₀)alquenila, (C₂-C₁₀)alquinila, (C₁-C₁₀)alcoxi, (C₂-C₁₀)dialquilamino, (C₁-C₁₀)alquiltio, (C₂-C₁₀)heteroalquila, (C₃-C₁₀)cicloalquila, (C₃-C₁₀)heterocicloalquila, halo, (C₁-C₁₀)haloalquila, (C₁-C₁₀)per-haloalquila, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, arilalquila opcionalmente substituída, ciano, ou E-M, em que E é -O-, -S- ou -N(R⁴)-e M é (C₁-C₇)alquila opcionalmente substituída, (C₃-C₇)cicloalquila, fluoro(C₁-C₃)alquila, um grupo heterocíclico com 5 a 10 membros ou um grupo arila com 6 a 10 membros opcionalmente substituído.

[0159] M pode ser substituído uma ou mais vezes por K, em que K é C₁-C₆ alcoxi, halo ou -N(R⁵), em que R⁵ é hidrogênio, deutério, ou (C₁-C₃)alquila opcionalmente substituída por halo.

[0160] Quando E é -O-, M pode ser (C₃-C₇)cicloalquila, fluoro(C₁-C₃)alquila, ou um grupo arila com 6 a 10 membros opcionalmente substituído e, de preferência, M é ciclobutila, -CF₃ ou fenila opcionalmente substituída por halo e/ou (C₁-C₃)alquila.

[0161] B pode ser selecionado a partir do grupo que consiste em halo, C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída por halo, (C₃-C₆)cicloalquila opcionalmente substituída por halo, O-(C₁-C₆)alquila opcionalmente substituída por halo e E-M, em que E é -O-, -S- ou -N(R⁴)-e M é (C₁-C₇)alquila opcionalmente substituída, (C₃-C₇)cicloalquila, fluoro(C₁-C₃)alquila, um grupo heterocíclico com 5 a 10 membros ou um grupo arila com 6 a 10 membros opcionalmente substituído. B pode ser halo ou E-M, em que E

é -O-, -S- ou -N(R⁴)-e M é (C₁-C₇)alquila opcionalmente substituída, (C₃-C₇)cicloalquila, fluoro(C₁-C₃)alquila, um grupo heterocíclico com 5 a 10 membros ou um grupo arila com 6 a 10 membros opcionalmente substituído.

[0162] G pode ser substituído 1, 2, 3, 4 ou 5 vezes por B. G pode ser substituído 1, 2 ou 3 vezes por B.

[0163] Quando G é substituído mais de uma vez por B, B pode compreender E-M e/ou halo.

[0164] Se G for arila com 6 membros ou heteroarila com 6 membros, G pode ser substituído duas vezes por B num padrão de substituição 2,5 ou 3,5, ou três vezes por B num padrão de substituição 2,3,5. G pode ser substituído por halo na posição 2 e/ou 3 e/ou E-M- na posição 5.

[0165] Os inventores descobriram que muitos agonistas de GPR120 de acordo com a presente invenção têm potência mais baixa em GPR120 de camundongo em comparação com sua potência de GPR120 humano. Entretanto, os compostos da presente invenção em que G é arila substituída por fenoxi têm potência aproximadamente equivalente tanto contra GPR120 humano como de camundongo. Esta intersecção permite que estes compostos sejam testados em modelos de doença de camundongo em concentrações similares àsquelas esperadas em ser humano e, desta forma, validam com maior precisão os efeitos de um agonista de GPR120 em modelos de doença de camundongo, sem superdosagem. De modo importante, a retenção de potência alta contra o receptor de GPR120 de camundongo também permite o teste de toxicidade de segurança em camundongo para avaliar qualquer toxicidade relacionada a alvo, que poderia de outro modo ser perdida em compostos com potência de GPR120 de camundongo reduzida, antes de prosseguir para teste em ser humano.

[0166] Desta forma, em alguns compostos preferenciais da fórmula (Ic), G é fenila substituída 1 ou 2 vezes por B, em que B é halo e/ou E-M em que E é -O- e M é um grupo arila com 6 a 10 membros opcionalmente substituído.

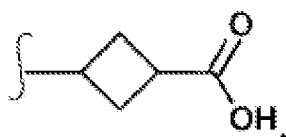
[0167] Quando M é um grupo arila com 6 a 10 membros substituído, o mesmo pode ser substituído por halo e/ou (C₁-C₃)alquila.

[0168] Quando G é substituído uma vez por B, B pode ser E-M em que E é -O- e M é um grupo arila com 6 a 10 membros opcionalmente substituído. B pode ser fenoxi (opcionalmente substituído por halo e/ou (C₁-C₃)alquila).

[0169] Quando G é substituído 2 vezes por B, B pode ser E-M, em que E é -O- e M é um grupo arila com 6 a 10 membros opcionalmente substituído e halo. Quando G é substituído 2 vezes por B, B pode ser fenoxi (opcionalmente substituído por halo e/ou (C₁-C₃)alquila) e halo. B pode ser fenoxi (opcionalmente substituído por halo e/ou (C₁-C₃)alquila) e flúor.

[0170] B pode ser fenila substituída por flúor na posição 2 e fenoxi na posição 5.

[0171] Em modalidades particulares, X-Y-Z-A podem



ser-CH₂-CH₂-COOH ou

[0172] Em modalidades particulares, o anel fenila não é substituído por W ou é substituído uma vez por W, em que W é halo. W pode ser flúor.

[0173] Durante o curso da investigação dos compostos de tetra-hidroisoquinolinas da fórmula (Ic), foi constatado que os compostos de tetra-hidroisoquinolina podem conter quantidades pequenas dos sais de imínio de di-hidroquinolina como impurezas. O sal de imínio é provavelmente produzido por oxidação por ar catalisada por luz ou metais residuais e pode ser estabilizado por meio de conjugação a ambos os anéis aromáticos flanqueados. O exame da literatura mostrou vários relatórios de

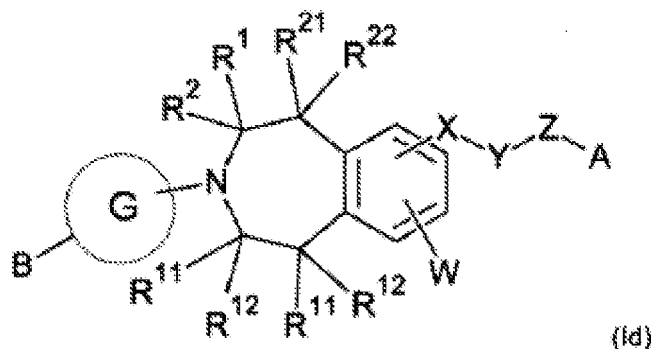
oxidação de N-arila tetra-hidroisoquinolina e uso dos sais de imínio resultantes como intermediários sintéticos devido à sua reatividade inerente (Liu Y, et al, Chemistry 2017, 2;23(13):3062-3066; Guo-Qiang Xu, et al, Chem Commun (Camb) 2016, 21 ;52(6):1190-1193; Junjie Cai, et al, Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. 2017, 192(9), 1068-1073; e Yong Zhang, et al, RSC Adv. 2017, 7, 1229-123). A produção de sais de imínio reativos, por oxidação por ar ou por metabolismo oxidante, é altamente desvantajosa uma vez que esta reatividade possível é conhecida por levar à toxicidade idiossincrática (Antonia F. Stepan, et al, Res. Toxicol. 2011, 24, 1345-1410). As tetra-hidro-3H-benzazepinas têm um grupo CH₂ extra inserido entre o átomo de N e o anel aromático, em comparação com tetra-hidroisoquinolinas, que impede qualquer conjugação para os anéis aromáticos que estabilizam o sal de imínio. Constatou-se que as tetra-hidro-3H-benzazepinas são completamente estáveis em direção à oxidação arial e surpreendentemente retêm agonismo excelente contra GPR120, fornecendo, assim, agonistas de GPR120 sem o risco associado de reatividade que poderia dar origem à toxicidade.

[0174] Desta forma, algumas modalidades preferenciais dos compostos da fórmula (I), conforme descrito acima, são aqueles em que m_1 é 1 e m_2 é 2 e compostos da fórmula (I) em que m_1 é 2 e m_2 é 1.

[0175] Em algumas modalidades preferenciais, J é -C(R²¹R²²)-e R¹, R², R¹¹, R¹², R²¹ e R²² são hidrogênio.

[0176] Em algumas modalidades preferenciais, Ar é arila com 6 membro.

[0177] Desta forma, algumas modalidades preferenciais adicionais do composto da fórmula (I), conforme descrito acima, são compostos de tetra-hidrobenzazepina da fórmula (Id):



[0178] R^1 , R^2 , R^{11} , R^{12} , R^{21} e R^{22} são independentemente selecionados a partir de hidrogênio e (C₁-C₃)alquila;

[0179] X é -O-, -S- ou -C(R³¹R³²)-, Y é -O- ou -C(R⁴¹R⁴²)-, Z é -C(R⁵¹R⁵²)- e n_1 , n_2 e n_3 são independentemente selecionados a partir de 0 ou 1, com a condição de que pelo menos um dentre n_1 , n_2 e n_3 precisa ser 1 e pelo menos um dentre X, Y ou Z precisa ser -C(R³¹R³²)-, -C(R⁴¹R⁴²)-, ou -C(R⁵¹R⁵²)-, respectivamente;

[0180] quando X e Y são -C(R³¹R³²)- e -C(R⁴¹R⁴²)-, respectivamente, R^{31} e R^{41} podem ser combinados para formar, juntamente com X e Y, um anel (C₃-C₆)cicloalquila que pode ser opcionalmente substituído por (C₁-C₃)alquila ou halo;

[0181] quando Y e Z são -C(R⁴¹R⁴²)- e -C(R⁵¹R⁵²)-, respectivamente, R^{41} e R^{51} podem ser combinados para formar, juntamente com Y e Z, um anel (C₃-C₆)cicloalquila que pode ser opcionalmente substituído por (C₁-C₃)alquila ou halo;

[0182] quando X, Y e Z são -C(R³¹R³²)-, -C(R⁴¹R⁴²)- e -C(R⁵¹R⁵²)-, respectivamente, R^{31} e R^{51} podem formar, juntamente com X, Y e Z, um anel (C₄-C₇)cicloalquila que pode ser opcionalmente substituído por (C₁-C₃)alquila ou halo;

[0183] R^{31} , R^{32} , R^{41} , R^{42} , R^{51} e R^{52} são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, halo, ou (C₁-C₃)alquila opcionalmente substituída por halo;

[0184] A é -CO₂H, -CO₂R³, -CH₂OH, tetrazolila, 3-

hidroxi-isoxazol-5-ila ou um bioisómero de ácido;

[0185] R^3 é (C_1-C_6) alquila ou (C_3-C_6) cicloalquila;

[0186] o anel fenila é opcionalmente substituído 1, 2 ou 3 vezes por W, em que W é (C_1-C_{10}) alquila, (C_2-C_{10}) alquenila, (C_2-C_{10}) alquinila, (C_1-C_{10}) alcoxi, (C_2-C_{10}) dialquilamino, (C_1-C_{10}) alquiltio, (C_2-C_{10}) heteroalquila, (C_3-C_{10}) cicloalquila, (C_3-C_{10}) heterocicloalquila, halo, (C_1-C_{10}) haloalquila, (C_1-C_{10}) per-haloalquila, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, ou arilalquila opcionalmente substituída, e em que quando o anel fenila é substituído por uma pluralidade de substituintes, cada substituinte é selecionado independentemente;

[0187] G é uma arila com 6 a 10 membros opcionalmente substituída, heteroarila com 5 a 10 membros ou sistema de anel arila ou heteroarila fundido;

[0188] G é opcionalmente substituído uma ou mais vezes por B, em que B é (C_1-C_{10}) alquila, (C_2-C_{10}) alquenila, (C_2-C_{10}) alquinila, (C_1-C_{10}) alcoxi, (C_2-C_{10}) dialquilamino, (C_1-C_{10}) alquiltio, (C_2-C_{10}) heteroalquila, (C_3-C_{10}) cicloalquila, (C_3-C_{10}) heterocicloalquila, halo, (C_1-C_{10}) haloalquila, (C_1-C_{10}) per-haloalquila, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, arilalquila opcionalmente substituída, ciano, ou E-M, em que E é -O-, -S- ou -N(R^4)-e M é (C_1-C_7) alquila opcionalmente substituída, (C_3-C_7) cicloalquila, fluoro(C_1-C_3)alquila, um grupo heterocíclico com 5 a 10 membros ou um grupo arila com 6 a 10 membros opcionalmente substituído e em que quando G é substituído por uma pluralidade de substituintes, cada substituinte é selecionado independentemente;

[0189] R^4 é hidrogênio, deutério, ou (C_1-C_3) alquila opcionalmente substituída por halo;

[0190] ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável (por exemplo, hidrato) do mesmo ou N-óxido ou pró-fármaco correspondente (por exemplo, pró-fármaco de éster).

[0191] As modalidades particulares dos compostos

da fórmula (Id) descritos acima são apresentadas abaixo. Deve ser compreendido que esta invenção abrange todas as combinações adequadas dos substituintes mencionados no presente documento e que, em que alternativas são fornecidas para qualquer substituinte, a invenção abrange todas as listas que podem ser formadas por combinações destas alternativas.

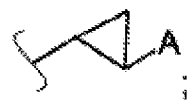
[0192] Em certas modalidades, R^1 , R^2 , R^{11} , R^{12} , R^{21} e R^{22} são hidrogênio.

[0193] Em certas modalidades, n_1 é 0, Y é $-C(R^{41}R^{42})-$ e Z é $-C(R^{51}R^{52})-$.

[0194] Em certas modalidades, A é $-CO_2H$.

[0195] Em certas modalidades, X e Y são $-C(R^{31}R^{32})-$ e $-C(R^{41}R^{42})-$, respectivamente e R^{31} e R^{41} são combinados para formar,

juntamente com X e Y, um anel ciclopropila, por exemplo



[0196] Em certas modalidades, X, Y e Z são $-C(R^{31}R^{32})-$, $-C(R^{41}R^{42})-$ e $-C(R^{51}R^{52})-$, respectivamente e R^{31} e R^{51} formam,

juntamente com X, Y e Z anel ciclobutila, por exemplo



[0197] X-Y-Z-A podem ser conectados ao anel fenila na posição 2 ou 3. O anel fenila pode ser substituído por W na posição 1, 2, 3 ou 4.

[0198] Em certas modalidades, W é (C_1-C_6) alquila opcionalmente substituída,

[0199] (C_3-C_6) cicloalquila, halo ou (C_1-C_6) alcoxi opcionalmente substituído. W pode ser halo. W pode ser flúor.

[0200] Em certas modalidades, o anel fenila é substituído 1, 2 ou 3 vezes por W. O anel fenila pode ser substituído 1 ou 2 vezes por W.

[0201] Em certas modalidades, o anel fenila não é

substituído por W.

[0202] Em certas modalidades, G é uma heteroarila com 6 membros ou arila com 6 membros opcionalmente substituída. G pode ser fenila ou piridina opcionalmente substituída.

[0203] Em certas modalidades, B é (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₁₀)alquenila, (C₂-C₁₀)alquinila, (C₁-C₁₀)alcoxi, (C₂-C₁₀)dialquilamino, (C₁-C₁₀)alquiltio, (C₂-C₁₀)heteroalquila, (C₃-C₁₀)cicloalquila, (C₃-C₁₀)heterocicloalquila, halo, (C₁-C₁₀)haloalquila, (C₁-C₁₀)per-haloalquila, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, arilalquila opcionalmente substituída, ciano, ou E-M, em que E é -O-, -S- ou -N(R⁴)-e M é (C₁-C₇)alquila opcionalmente substituída, (C₃-C₇)cicloalquila,

[0204] fluoro(C₁-C₃)alquila, um grupo heterocíclico com 5 a 10 membros ou um grupo arila com 6 a 10 membros opcionalmente substituído.

[0205] M pode ser substituído uma ou mais vezes por K, em que K é C₁-C₆ alcoxi, halo ou -N(R⁵), em que R⁵ é hidrogênio, deutério, ou (C₁-C₃)alquila opcionalmente substituída por halo.

[0206] Quando E é -O-, M pode ser (C₃-C₇)cicloalquila, fluoro(C₁-C₃)alquila ou um grupo arila com 6 a 10 membros opcionalmente substituído e, de preferência, M é ciclobutila, -CF₃ ou fenila opcionalmente substituída por halo e/ou (C₁-C₃)alquila.

[0207] B pode ser selecionado a partir de halo, C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída por halo, (C₃-C₆)cicloalquila opcionalmente substituída por halo, O-(C₁-C₆)alquila opcionalmente substituída por halo ou E-M, em que E é -O-, -S- ou -N(R⁴)-e M é (C₁-C₇)alquila opcionalmente substituída, (C₃-C₇)cicloalquila, um grupo heterocíclico com 5 a 10 membros ou um grupo arila com 6 a 10 membros. B pode ser halo ou E-M, em que E é -O-, -S- ou -N(R⁴)-e M é (C₁-C₇)alquila opcionalmente substituída, (C₃-C₇)cicloalquila, fluoro(C₁-C₃)alquila, um grupo heterocíclico com 5 a 10 membros ou um grupo arila com 6 a 10 membros opcionalmente substituído.

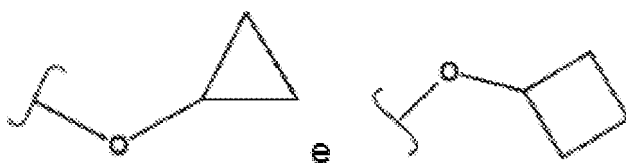
[0208] G pode ser substituído 1, 2, 3, 4 ou 5 vezes por B. G pode ser substituído 1, 2 ou 3 vezes por B.

[0209] Quando G é substituído mais de uma vez por B, B pode compreender E-M e/ou halo.

[0210] Se G for arila com 6 membros ou heteroarila com 6 membros, G pode ser substituído duas vezes por B num padrão de substituição 2,5 ou 3,5, ou três vezes por B num padrão de substituição 2,3,5. G pode ser substituído por halo na posição 2 e/ou 3 e/ou E-M- na posição 5.

[0211] Em certas modalidades preferenciais, G é fenila substituída 1 ou 2 vezes por B, em que B é selecionado a partir de halo e E-M, em que E é -O- e M é (C₁-C₇)alquila opcionalmente substituída, (C₃-C₇)cicloalquila, fluoro(C₁-C₃)alquila ou um grupo arila com 6 a 10 membros opcionalmente substituído.

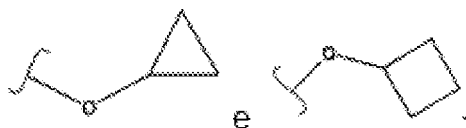
[0212] B pode ser selecionado a partir de fluoro,



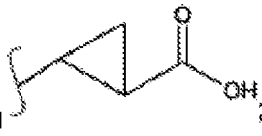
fenoxi, -OCF₃, -O-CH(CH₃)₂,

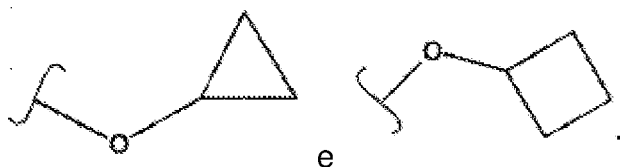
[0213] Quando G é substituído 2 vezes por B, B pode ser halo e E-M.

[0214] Em certas modalidades, G é fenila substituída por halo na posição 2 ou 3 e E-M na posição 5. Em certas modalidades, G é fenila substituída por flúor na posição 2 ou 3 e E-M na posição 5, em que E-M é selecionado a partir do grupo que consiste em fenoxi, -OCF₃, -O-CH(CH₃)₂,



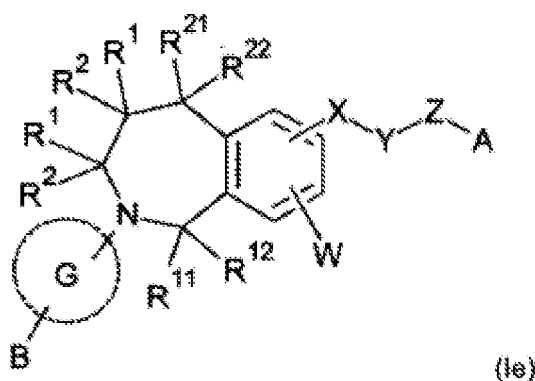
[0215] Em alguns compostos preferenciais da fórmula (Id), R¹, R², R¹¹, R¹², R²¹ e R²² são hidrogênio; X-Y-Z-A é -CH₂-CH₂-

COOH, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$ ou ; G é fenila substituída 1 ou 2 vezes por B, em que B é halo, por exemplo, flúor e/ou E-M, em que E-M é selecionado a partir do grupo que consiste em fenoxi, $-\text{OCF}_3$, $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,



[0216] Conforme discutido acima, os compostos que contêm um substituinte fenoxiarila têm potência aproximadamente equivalente em GPR120 de camundongo e humano. Desta forma, em certos compostos preferenciais da fórmula (Id), G é fenila substituída pelo menos uma vez por um grupo arila com 6 a 10 membros opcionalmente substituído. G pode ser fenila substituída pelo menos uma vez por fenoxi. G também pode ser substituído por halo. Em certas modalidades, G pode ser fenila substituída uma vez por B, em que B é fenoxi, ou fenila substituída 2 vezes por B, em que B é halo e fenoxi. B pode ser flúor e fenoxi.

[0217] Algumas modalidades preferenciais adicionais do composto da fórmula (I), conforme descrito acima, são compostos da fórmula (Ie):



[0218] R^1 , R^2 , R^{11} , R^{12} , R^{21} e R^{22} são independentemente selecionados a partir de hidrogênio e $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alquila;

[0219] X é -O-, -S- ou $-C(R^{31}R^{32})-$, Y é -O- ou $-C(R^{41}R^{42})-$, Z é $-C(R^{51}R^{52})-$ e n_1 , n_2 e n_3 são independentemente selecionados a partir de 0 ou 1, com a condição de que pelo menos um dentre n_1 , n_2 e n_3 precisa ser 1 e pelo menos um dentre X, Y ou Z precisa ser $-C(R^{31}R^{32})-$, $-C(R^{41}R^{42})-$ ou $-C(R^{51}R^{52})-$, respectivamente;

[0220] quando X e Y são $-C(R^{31}R^{32})-$ e $-C(R^{41}R^{42})-$, respectivamente, R^{31} e R^{41} podem ser combinados para formar, juntamente com X e Y, um anel (C₃-C₆)cicloalquila que pode ser opcionalmente substituído por (C₁-C₃)alquila ou halo;

[0221] quando Y e Z são $-C(R^{41}R^{42})-$ e $-C(R^{51}R^{52})-$, respectivamente, R^{41} e R^{51} podem ser combinados para formar, juntamente com Y e Z, um anel (C₃-C₆)cicloalquila que pode ser opcionalmente substituído por (C₁-C₃)alquila ou halo;

[0222] quando X, Y e Z são $-C(R^{31}R^{32})-$, $-C(R^{41}R^{42})-$ e $-C(R^{51}R^{52})-$, respectivamente, R^{31} e R^{51} podem formar, juntamente com X, Y e Z, um anel (C₄-C₇)cicloalquila que pode ser opcionalmente substituída por (C₁-C₃)alquila ou halo;

[0223] R^{31} , R^{32} , R^{41} , R^{42} , R^{51} e R^{52} são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, halo, ou (C₁-C₃)alquila opcionalmente substituída por halo;

[0224] A é $-CO_2H$, $-CO_2R^3$, $-CH_2OH$, tetrazolila, 3-hidroxi-isoxazol-5-ila ou um bioisómero de ácido;

[0225] R^3 é (C₁-C₆)alquila ou (C₃-C₆)cicloalquila;

[0226] o anel fenila é opcionalmente substituído 1, 2 ou 3 vezes por W, em que W é (C₁-C₁₀)alquila, (C₂-C₁₀)alquenila, (C₂-C₁₀)alquinila, (C₁-C₁₀)alcoxi, (C₂-C₁₀)dialquilamino, (C₁-C₁₀)alquiltio, (C₂-C₁₀)heteroalquila, (C₃-C₁₀)cicloalquila, (C₃-C₁₀)heterocicloalquila, halo, (C₁-C₁₀)haloalquila, (C₁-C₁₀)per-haloalquila, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, ou arilalquila opcionalmente substituída, e em que quando o anel fenila é substituído por uma pluralidade de

substituintes, cada substituinte é selecionado independentemente;

[0227] G é uma arila com 6 a 10 membros opcionalmente substituída, heteroarila com 5 a 10 membros ou sistema de anel arila ou heteroarila fundido;

[0228] G é opcionalmente substituído uma ou mais vezes por B, em que B é (C₁-C₁₀)alquila, (C₂-C₁₀)alquenila, (C₂-C₁₀)alquinila, (C₁-C₁₀)alcoxi, (C₂-C₁₀)dialquilamino, (C₁-C₁₀)alquiltio, (C₂-C₁₀)heteroalquila, (C₃-C₁₀)cicloalquila, (C₃-C₁₀)heterocicloalquila, halo, (C₁-C₁₀)haloalquila, (C₁-C₁₀)per-haloalquila, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, arilalquila opcionalmente substituída, ciano, ou E-M, em que E é -O-, -S- ou -N(R⁴)- e M é (C₁-C₇)alquila opcionalmente substituída, (C₃-C₇)cicloalquila, fluoro(C₁-C₃)alquila, um grupo heterocíclico com 5 a 10 membros ou um grupo arila com 6 a 10 membros opcionalmente substituído e em que quando G é substituído por uma pluralidade de substituintes, cada substituinte é selecionado independentemente;

[0229] R⁴ é hidrogênio, deutério, ou (C₁-C₃)alquila opcionalmente substituída por halo;

[0230] ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável (por exemplo, hidrato) do mesmo ou N-óxido ou pró-fármaco correspondente (por exemplo, pró-fármaco de éster).

[0231] As modalidades particulares dos compostos da fórmula (Ie) descritos acima são apresentadas abaixo. Deve ser compreendido que esta invenção abrange todas as combinações adequadas dos substituintes mencionados no presente documento e que, em que alternativas são fornecidas para qualquer substituinte, a invenção abrange todas as listas que podem ser formadas por combinações destas alternativas.

[0232] Em certas modalidades, R¹, R², R¹¹, R¹², R²¹ e R²² são hidrogênio.

[0233] Em certas modalidades, n₁ é 0, Y é -C(R⁴¹R⁴²)- e Z é -C(R⁵¹R⁵²)-.

[0234] Em certas modalidades, A é $-\text{CO}_2\text{H}$.

[0235] Em certas modalidades, X e Y são $-\text{C}(\text{R}^{31}\text{R}^{32})-$ e $-\text{C}(\text{R}^{41}\text{R}^{42})-$, respectivamente e R^{31} e R^{41} are combinados para formar,

juntamente com X e Y, um anel ciclopropila, por exemplo



[0236] Em certas modalidades, X, Y e Z são $-\text{C}(\text{R}^{31}\text{R}^{32})-$, $-\text{C}(\text{R}^{41}\text{R}^{42})-$ e $-\text{C}(\text{R}^{51}\text{R}^{52})-$, respectivamente e R^{31} e R^{51} formam,

juntamente com X, Y e Z, um anel ciclobutila, por exemplo



[0237] X-Y-Z-A podem ser conectados ao anel fenila na posição 2 ou 3. O anel fenila pode ser substituído por W na posição 1, 2, 3 ou 4.

[0238] Em certas modalidades, W é (C_1-C_6) alquila opcionalmente substituída, (C_3-C_6) cicloalquila, halo ou (C_1-C_6) alcoxi opcionalmente substituído. W pode ser halo. W pode ser flúor.

[0239] Em certas modalidades, o anel fenila é substituído 1, 2 ou 3 vezes por W. O anel fenila pode ser substituído 1 ou 2 vezes por W.

[0240] Em certas modalidades, o anel fenila não é substituído por W.

[0241] Em certas modalidades, G é uma heteroarila com 6 membros ou arila com 6 membros opcionalmente substituída. G pode ser fenila ou piridina opcionalmente substituída.

[0242] Em certas modalidades, B é (C_1-C_6) alquila, $(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ alquenila, $(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ alquinila, $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ alcoxi, $(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ dialquilamino, $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ alquiltio, $(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ heteroalquila, $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ cicloalquila, $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ heterocicloalquila, halo, $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ haloalquila, $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ per-haloalquila, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, arilalquila opcionalmente substituída, ciano, ou E-M, em que E é $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ ou $-\text{N}(\text{R}^4)-$ e M é

(C₁-C₇)alquila opcionalmente substituída, (C₃-C₇)cicloalquila, fluoro(C₁-C₃)alquila, um grupo heterocíclico com 5 a 10 membros ou um grupo arila com 6 a 10 membros opcionalmente substituído.

[0243] M pode ser substituído uma ou mais vezes por K, em que K é C₁-C₆ alcoxi, halo ou-N(R⁵) em que R⁵ é hidrogênio, deutério, ou (C₁-C₃)alquila opcionalmente substituída por halo.

[0244] Quando E é -O-, M pode ser (C₃-C₇)cicloalquila, fluoro(C₁-C₃)alquila ou um grupo arila com 6 a 10 membros opcionalmente substituído e, de preferência, M é ciclobutila, -CF₃ ou fenila opcionalmente substituída por halo e/ou (C₁-C₃)alquila.

[0245] B pode ser selecionado a partir de halo, C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída por halo, (C₃-C₆)cicloalquila opcionalmente substituída por halo, O-(C₁-C₆)alquila opcionalmente substituída por halo ou E-M em que E é -O-, -S- ou -N(R⁴)- e M é (C₁-C₇)alquila opcionalmente substituída, (C₃-C₇)cicloalquila, um grupo heterocíclico com 5 a 10 membros ou um grupo arila com 6 a 10 membros. B pode ser halo ou E-M, em que E é -O-, -S- ou -N(R⁴)-e M é (C₁-C₇)alquila opcionalmente substituída, (C₃-C₇)cicloalquila, fluoro(C₁-C₃)alquila, um grupo heterocíclico com 5 a 10 membros ou um grupo arila com 6 a 10 membros opcionalmente substituído.

[0246] G pode ser substituído 1, 2, 3, 4 ou 5 vezes por B. G pode ser substituído 1, 2 ou 3 vezes por B.

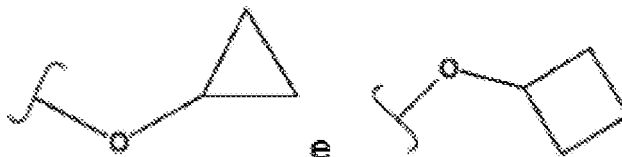
[0247] Quando G é substituído mais de uma vez por B, B pode compreender E-M e/ou halo.

[0248] Se G for arila com 6 membros ou heteroarila com 6 membros, G pode ser substituído duas vezes por B num padrão de substituição 2,5 ou 3,5, ou três vezes por B num padrão de substituição 2,3,5. G pode ser substituído por halo na posição 2 e/ou 3 e/ou E-M- na posição 5.

[0249] Em certas modalidades preferenciais, G é fenila substituída 1 ou 2 vezes por B, em que B é selecionado a partir de halo e E-M, em que E é -O- e M é (C₁-C₇)alquila opcionalmente substituída, (C₃-

C₇)cicloalquila, fluoro(C₁-C₃)alquila ou um grupo arila com 6 a 10 membros opcionalmente substituído.

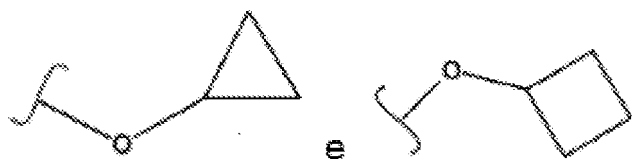
[0250] B pode ser selecionado a partir de fluoro,



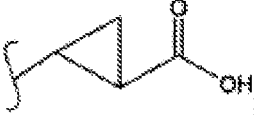
fenoxi, -OCF₃, -O-CH(CH₃)₂,

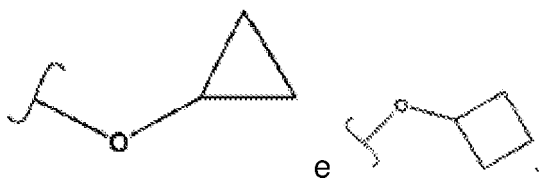
[0251] Quando G é substituído 2 vezes por B, B pode ser halo e E-M.

[0252] Em certas modalidades, G é fenila substituída por halo na posição 2 ou 3 e E-M na posição 5. Em certas modalidades, G é fenila substituída por flúor na posição 2 ou 3 e E-M na posição 5, em que E-M é selecionado a partir do grupo que consiste em fenoxi, -OCF₃, -O-CH(CH₃)₂,



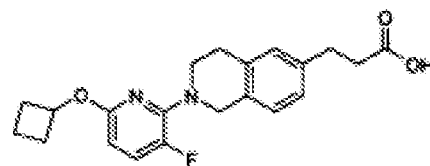
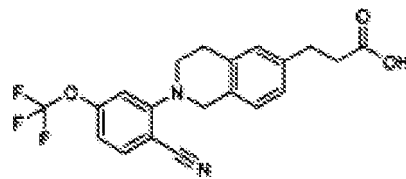
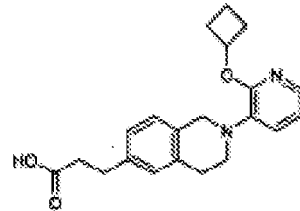
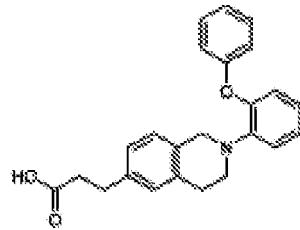
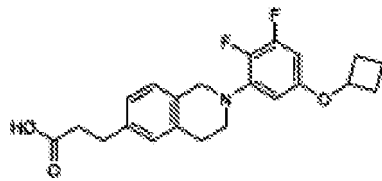
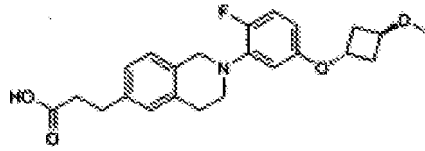
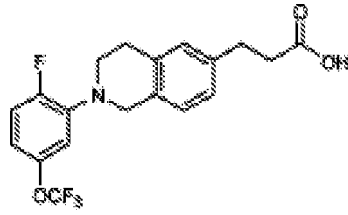
[0253] Em alguns compostos preferenciais da fórmula (Ie), R¹, R², R¹¹, R¹², R²¹ e R²² são hidrogênio; X-Y-Z-A é -CH₂-CH₂-

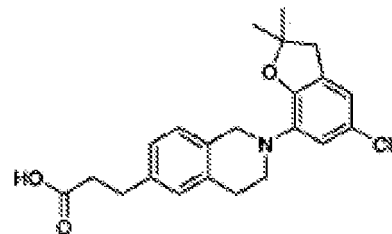
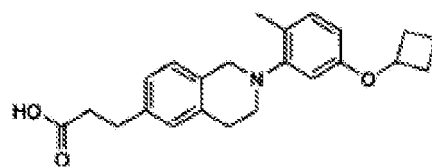
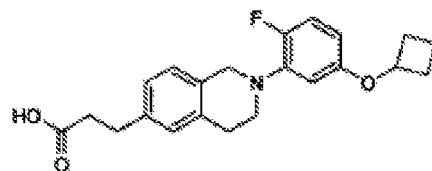
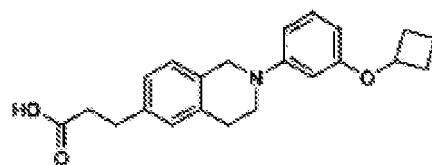
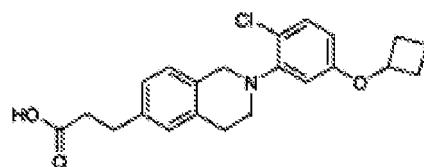
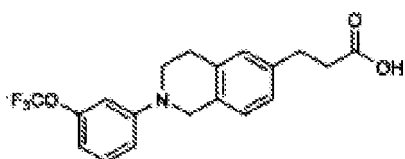
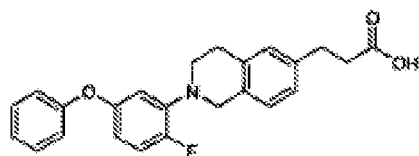
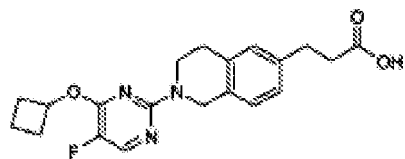
COOH, -CH₂CH(CH₃)COOH ou ; G é fenila substituída 1 ou 2 vezes por B, em que B é halo, por exemplo, flúor e/ou E-M, em que E-M é selecionado a partir do grupo que consiste em fenoxi, -O-CF₃, -O-CH(CH₃)₂,

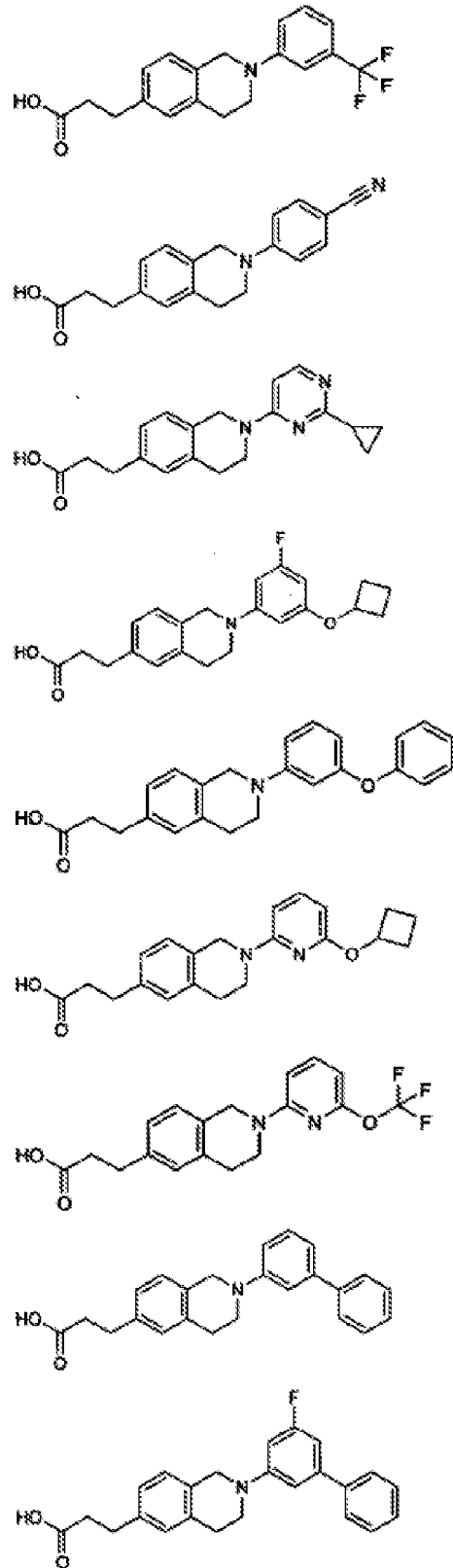


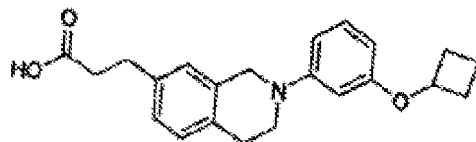
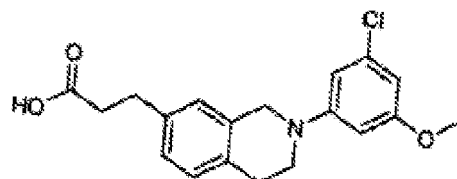
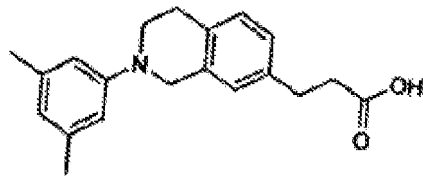
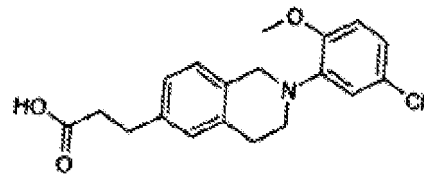
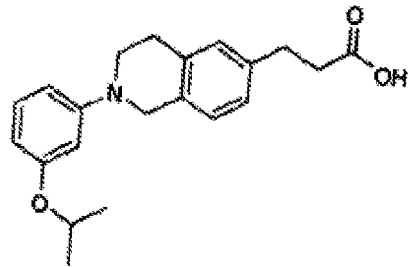
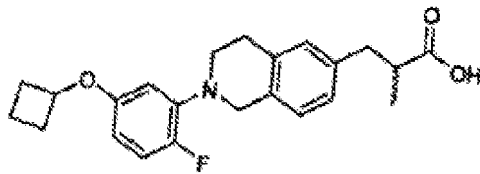
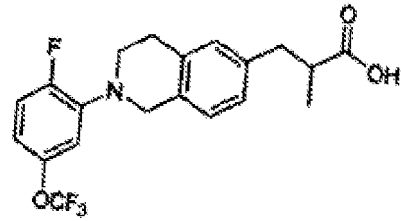
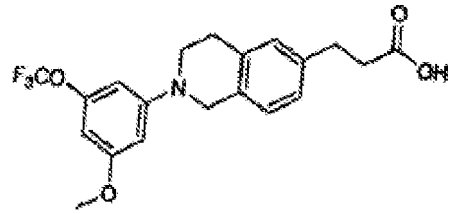
[0254] Em certas modalidades, G é fenila substituída por flúor na posição 2 e -OCF₃ na posição 5.

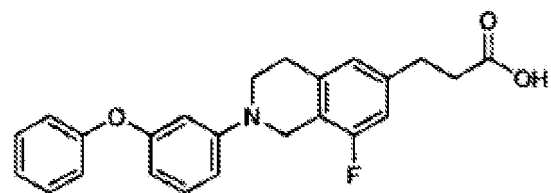
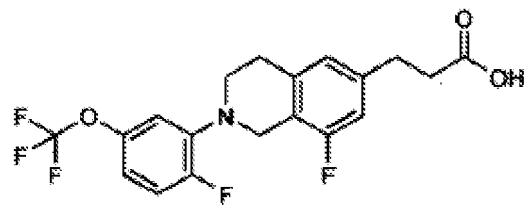
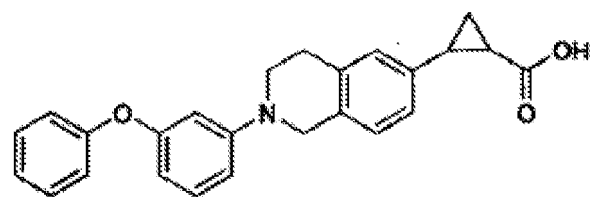
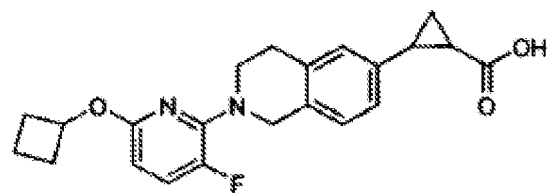
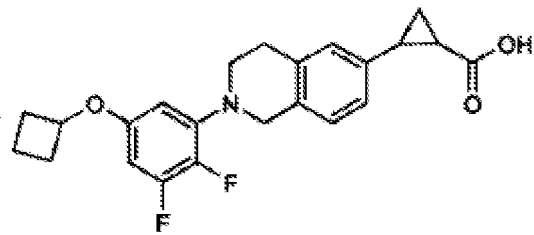
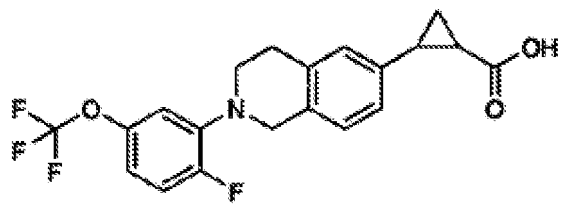
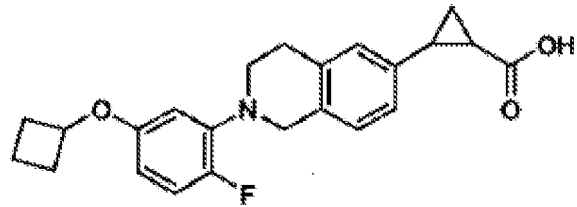
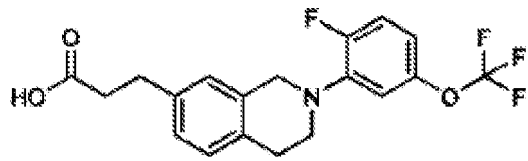
[0255] Os compostos particulares da invenção são:

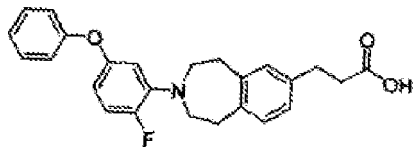
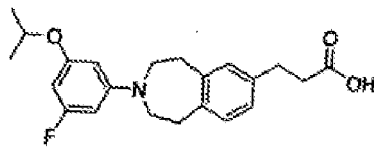
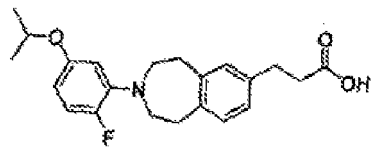
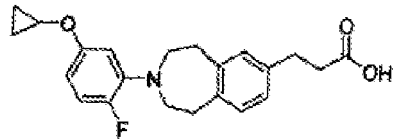
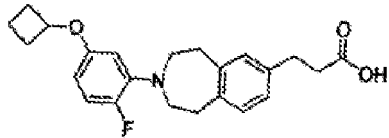
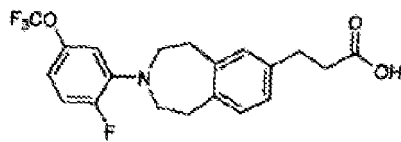
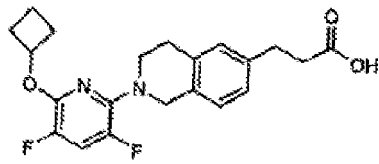
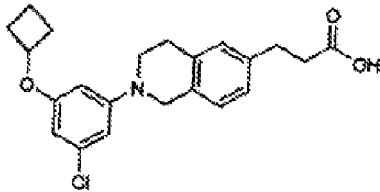
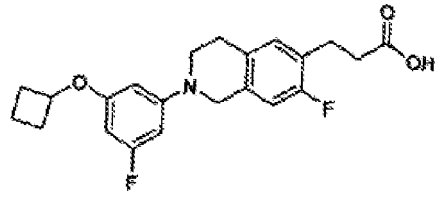


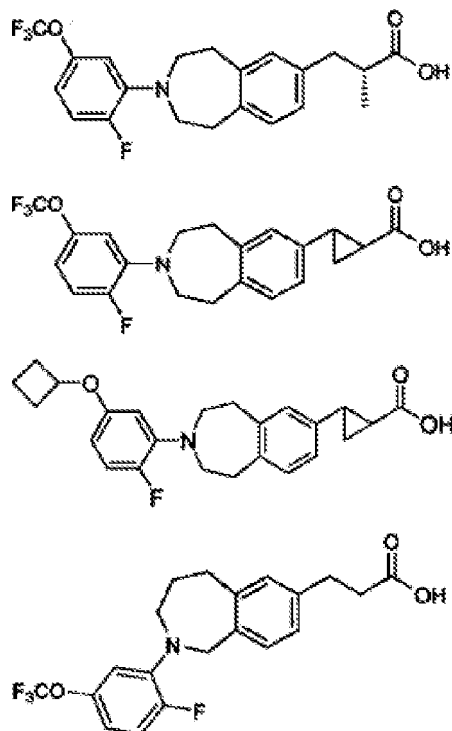








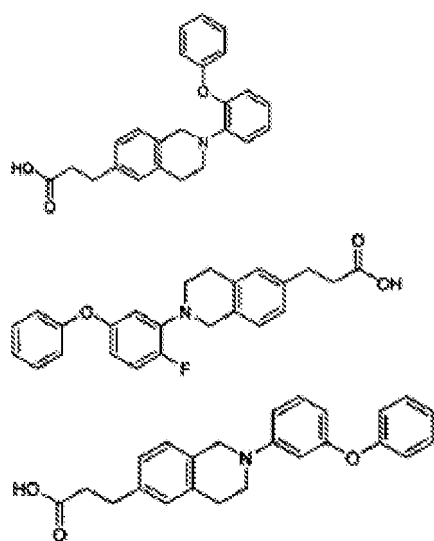


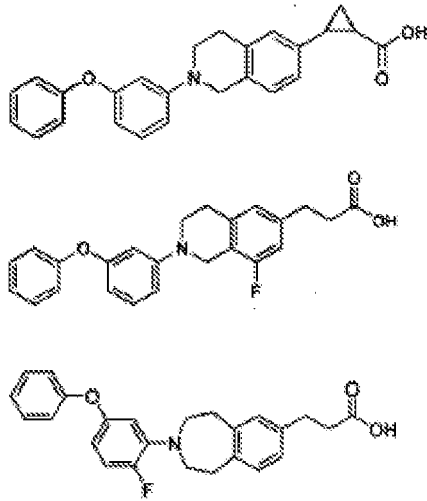


ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável (por exemplo, hidrato) do mesmo ou N-óxido ou pró-fármaco correspondente (por exemplo, pró-fármaco de éster).

[0256] Alguns compostos preferenciais da invenção

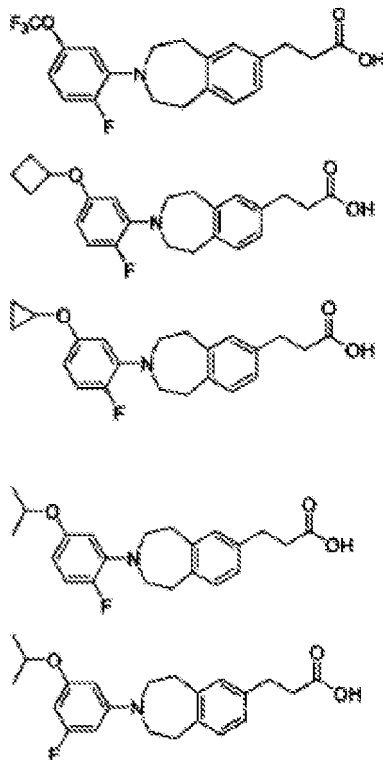
são:

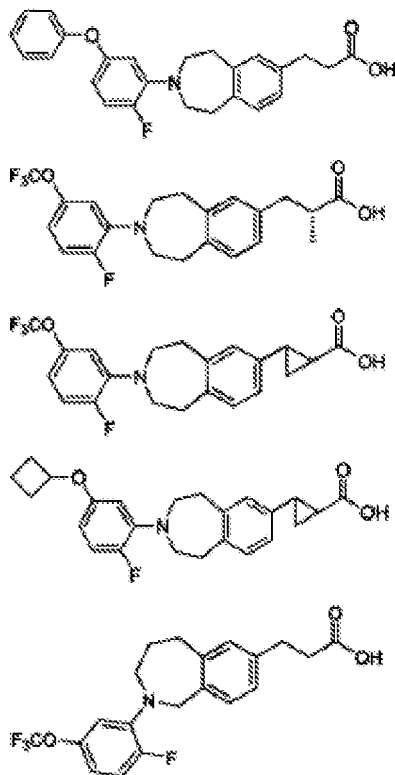




ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável (por exemplo, hidrato) do mesmo ou N-óxido ou pró-fármaco correspondente (por exemplo, pró-fármaco de éster).

[0257] Alguns compostos preferenciais da invenção são:





ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável (por exemplo, hidrato) do mesmo ou N-óxido ou pró-fármaco correspondente (por exemplo, pró-fármaco de éster).

[0258] O composto da invenção pode ser selecionado a partir do seguinte grupo:

[0259] ácido 3-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico,

[0260] ácido 3-(2-(2-fluoro-5-((1r,3r)-3-metoxiciclobutoxi)fenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico,

[0261] ácido 3-(2-(5-ciclobutoxi-2,3-difluorofenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico,

[0262] ácido 3-(2-(2-fenoxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico,

[0263] ácido 3-(2-(2-ciclobutoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico,

- [0264] ácido 3-(2-(2-ciano-5-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico,
- [0265] ácido 3-(2-(6-ciclobutoxi-3-fluoropiridin-2-il)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico,
- [0266] ácido 3-(2-(4-ciclobutoxi-5-fluoropirimidin-2-il)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico,
- [0267] ácido 3-(2-(2-fluoro-5-fenoxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico,
- [0268] ácido 3-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico,
- [0269] ácido 3-(2-(2-cloro-5-ciclobutoxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico,
- [0270] ácido 3-(2-(3-ciclobutoxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico,
- [0271] ácido 3-(2-(5-ciclobutoxi-2-fluorofenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico,
- [0272] ácido 3-(2-(5-ciclobutoxi-2-metilfenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico,
- [0273] ácido 3-(2-(5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1, 2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico,
- [0274] ácido 3-(2-(3-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico,
- [0275] ácido 3-(2-(4-cianofenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico,
- [0276] ácido 3-(2-(2-ciclopropilpirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico,
- [0277] ácido 3-(2-(3-ciclobutoxi-5-fluorofenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico,
- [0278] ácido 3-(2-(3-fenoxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico,

- [0279] ácido 3-(2-(6-ciclobutoxipiridin-2-il)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico,
- [0280] ácido 3-(2-(6-(trifluorometoxi)piridin-2-il)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico,
- [0281] ácido 3-(2-([1,1'-bifenil]-3-il)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico,
- [0282] ácido 3-(2-(5-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico,
- [0283] ácido 3-(2-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico,
- [0284] ácido 3-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)-2-metilpropanoico,
- [0285] ácido 3-(2-(5-ciclobutoxi-2-fluorofenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)-2-metilpropanoico,
- [0286] ácido 3-(2-(3-isopropoxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico,
- [0287] ácido 3-(2-(5-cloro-2-metoxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico,
- [0288] ácido 3-(2-(3,5-dimetilfenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-7-il)propanoico,
- [0289] ácido 3-(2-(3-cloro-5-metoxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-7-il)propanoico,
- [0290] ácido 3-(2-(3-ciclobutoxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-7-il)propanoico,
- [0291] ácido 3-(2-(3,5-dimetilfenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-7-il)propanoico,
- [0292] ácido 2-(2-(5-ciclobutoxi-2-fluorofenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)ciclopropanocarboxílico,
- [0293] ácido 2-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)ciclopropano-1-carboxílico,

- [0294] ácido 2-(2-(5-ciclobutoxi-2,3-difluorofenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)ciclopropano-1-carboxílico,
- [0295] ácido 2-(2-(6-ciclobutoxi-3-fluoropiridin-2-il)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)ciclopropano-1-carboxílico,
- [0296] ácido 2-(2-(3-fenoxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)ciclopropanocarboxílico,
- [0297] ácido 3-(2-(5-ciclobutoxi-2-fluorofenil)-7-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico,
- [0298] ácido 3-(8-fluoro-2-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-1, 2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico,
- [0299] ácido 3-(8-fluoro-2-(3-fenoxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico,
- [0300] ácido 3-(2-(3-ciclobutoxi-5-fluorofenil)-7-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico,
- [0301] ácido 3-(2-(3-cloro-5-ciclobutoxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico,
- [0302] ácido 3-(2-(6-ciclobutoxi-3,5-difluoropiridin-2-il)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico,
- [0303] ácido 3-(2-(2-Fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico,
- [0304] ácido 3-(3-(5-ciclobutoxi-2-fluorofenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1 H-benzo[d]azepin-7-il)propanoico,
- [0305] ácido 3-(3-(5-ciclopropoxi-2-fluorofenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1 H-benzo[d]azepin-7-il)propanoico,
- [0306] ácido 3-(3-(2-fluoro-5-isopropoxifenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1 H-benzo[d]azepin-7-il)propanoico,
- [0307] ácido 3-(3-(3-fluoro-5-isopropoxifenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1 H-benzo[d]azepin-7-il)propanoico,
- [0308] ácido 3-(3-(2-fluoro-5-fenoxifenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1 H-benzo[d]azepin-7-il)propanoico,

[0309] ácido (R)-3-(3-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-2-metilpropanoico,

[0310] ácido 2-(3-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1 H-benzo[d]azepin-7-il)ciclopropanocarboxílico,

[0311] ácido 3-(3-(5-ciclobutoxi-2-fluorofenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1 H-benzo[d]azepin-7-il)propanoico e

[0312] ácido 3-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[c]azepin-7-il)propanoico,

[0313] ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável (por exemplo, hidrato) do mesmo ou N-óxido ou pró-fármaco correspondente (por exemplo, pró-fármaco de éster).

[0314] Os compostos particulares da invenção podem ser selecionados a partir do seguinte grupo:

[0315] ácido 3-(2-(2-fenoxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico,

[0316] ácido 3-(2-(2-fluoro-5-fenoxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico,

[0317] ácido 3-(2-(3-fenoxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico,

[0318] ácido 2-(2-(3-fenoxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)ciclopropanocarboxílico,

[0319] ácido 3-(8-fluoro-2-(3-fenoxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico e

[0320] ácido 3-(3-(2-fluoro-5-fenoxifenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1 H-benzo[d]azepin-7-il)propanoico,

[0321] ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável (por exemplo, hidrato) do mesmo ou N-óxido ou pró-fármaco correspondente (por exemplo, pró-fármaco de éster).

[0322] Os compostos particulares da invenção

podem ser selecionados a partir do seguinte grupo:

[0323] ácido 3-(3-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1 H-benzo[d]azepin-7-il)propanoico,

[0324] ácido 3-(3-(5-ciclobutoxi-2-fluorofenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1 H-benzo[d]azepin-7-il)propanoico,

[0325] ácido 3-(3-(5-ciclopropoxi-2-fluorofenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1 H-benzo[d]azepin-7-il)propanoico,

[0326] ácido 3-(3-(3-fluoro-5-isopropoxifenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1 H-benzo[d]azepin-7-il)propanoico,

[0327] ácido 3-(3-(2-fluoro-5-isopropoxifenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1 H-benzo[d]azepin-7-il)propanoico,

[0328] ácido 3-(3-(2-fluoro-5-fenoxifenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1 H-benzo[d]azepin-7-il)propanoico,

[0329] ácido (R)-3-(3-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1 H-benzo[d]azepin-7-il)-2-metilpropanoico,

[0330] ácido 2-(3-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1 H-benzo[d]azepin-7-il)ciclopropanocarboxílico,

[0331] ácido 3-(3-(5-ciclobutoxi-2-fluorofenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1 H-benzo[d]azepin-7-il)propanoico e

[0332] ácido 3-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1 H-benzo[c]azepin-7-il)propanoico,

[0333] ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável (por exemplo, hidrato) do mesmo ou N-óxido ou pró-fármaco correspondente (por exemplo, pró-fármaco de éster).

[0334] Em algumas modalidades, um composto da presente invenção compreende um S-enantiômero estereomericamente puro. Em outras modalidades, o composto compreende um R-enantiômero estereomericamente puro. Em ainda outras modalidades, o composto compreende uma mistura de S-e R-enantiômeros.

[0335] Acredita-se que os compostos da invenção modulem (isto é, ativem ou inibam) GPR120. Em particular, acredita-se que os compostos da invenção sejam agonistas de GPR120.

[0336] Conseqüentemente, os compostos da invenção encontram uso como agentes terapêuticos para modular doenças ou afecções associadas à atividade de GPR120. Uma doença ou afecção pode ser associada a GPR120 devido ao fato de que é responsiva à modulação de GPR120, mediada por GPR120 e/ou mediada por células pancreáticas beta.

[0337] Acredita-se que os agonistas de GPR120 estimulam a secreção de insulina, peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) e polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) num mamífero, reduzindo, assim, os níveis de glicose sanguínea. A insulina é secretada por células pancreáticas beta. Desta forma, mediante a modulação de GPR120, os compostos da invenção podem ser capazes de regular os níveis de insulina num sujeito, níveis de GLP-1, níveis de glicose sanguínea e/ou sensibilidade à insulina.

[0338] Os exemplos de doenças e afecções que estão associadas à atividade de GPR120 são diabetes tipo 1 ou 2, obesidade, hiperglicemia, intolerância à glicose, resistência à insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensão, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólica, síndrome X, doença cardiovascular, aterosclerose, doença renal, cetoacidose, distúrbios trombóticos, nefropatia, neuropatia diabética, retinopatia diabética, disfunção sexual, dermatopatia, dispepsia, hipoglicemia, hipertensão, câncer, NASH e edema.

[0339] Desta forma, é fornecido um composto da fórmula (I) para uso no tratamento de uma doença ou afecção associada à atividade de GPR120. Também é fornecido o uso de um composto da fórmula (I) na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença ou afecção associada à atividade de GPR120.

[0340] Adicionalmente, é fornecido um composto da fórmula (I), conforme descrito acima, para uso no tratamento de uma doença ou afecção selecionada a partir do grupo que consiste em diabetes tipo 1 ou 2, obesidade, hiperglicemia, intolerância à glicose, resistência à insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensão, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólica, síndrome X, doença cardiovascular, aterosclerose, doença renal, cetoacidose, distúrbios trombóticos, nefropatia, neuropatia diabética, retinopatia diabética, disfunção sexual, dermatopatia, dispepsia, hipoglicemia, hipertensão, câncer, NASH e edema. De modo semelhante, é fornecido um composto da fórmula (I), conforme descrito acima, para uso na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença ou afecção selecionada a partir daquela lista.

[0341] A invenção também fornece um método para tratar um sujeito que sofre de ou é suscetível a uma doença ou afecção associada à atividade de GPR120 tal método compreende administrar ao sujeito uma quantidade terapêutica ou profilaticamente eficaz de um composto da fórmula (I).

[0342] A invenção fornece um método para tratar uma doença ou afecção selecionada a partir do grupo que consiste em diabetes tipo 1 ou 2, obesidade, hiperglicemia, intolerância à glicose, resistência à insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensão, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólica, síndrome X, doença cardiovascular, aterosclerose, doença renal, cetoacidose, distúrbios trombóticos, nefropatia, neuropatia diabética, retinopatia diabética, disfunção sexual, dermatopatia, dispepsia, hipoglicemia, hipertensão, câncer, NASH e edema. Tais métodos compreendem administrar ao sujeito uma quantidade terapêutica ou profilaticamente eficaz de um composto da fórmula (I). A doença ou afecção pode ser diabetes tipo 2.

[0343] Num outro aspecto, a invenção fornece um método para modular concentração de insulina em circulação num sujeito, que

compreende administrar o sujeito uma quantidade terapêutica ou profilaticamente eficaz de um composto da fórmula (I).

[0344] Adicionalmente, os compostos podem ser úteis para o tratamento e/ou prevenção de complicações destas doenças e afecções (por exemplo, diabetes tipo 2, disfunção sexual, dispepsia e assim por diante).

[0345] Os agonistas de GPR podem ser usadas para tratar, combater ou prevenir obesidade conforme demonstrado por Ichimura et al (Nature; publicado online em 19 de fevereiro de 2012). Além disto, as doenças autoimunes e do SNC podem ser tratadas com agonistas de GPR. Deste modo, outras doenças que podem ser tratadas por um composto da invenção incluem obesidade e doenças autoimunes e do SNC.

[0346] Cartoni et al (The Journal of Neuroscience, 23 de junho de 2010 - 30(25):8376-8382), Matsumura et al (Neuroscience Letters 450 (2009) 186-190) e Galindo et al (Chem. Senses 37: 123-139, 2012) demonstram que os agonistas de GPR120 parecem aumentar a percepção do sabor de gordura. Desta forma, os compostos da presente invenção também podem ser úteis como aditivos de sabor em produtos alimentícios.

[0347] Embora os compostos da invenção sejam considerados como exercendo seus efeitos mediante a interação com GPR120, o mecanismo de ação pelo qual os compostos agem não é uma modalidade limitante da invenção.

[0348] Num outro aspecto, a invenção fornece um composição farmacêutica que compreende um composto da fórmula (I), conforme definido acima, e um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis. A composição pode compreender também um carreador e/ou diluente farmacêuticamente aceitável.

[0349] O termo "composição", conforme usado no presente documento, se destina a abranger um produto que compreende os ingredientes especificados (e nas quantidades especificadas, se indicado),

assim como qualquer produto que resulta, direta ou indiretamente, da combinação dos ingredientes especificados nas quantidades especificadas.

[0350] O termo “farmaceuticamente aceitável” significa que o carreador, excipiente ou diluente é compatível com os outros ingredientes da formulação e não é prejudicial ao receptor do mesmo.

[0351] As formulações de composição podem aperfeiçoar uma ou mais propriedades farmacocinéticas (por exemplo, biodisponibilidade oral, permeabilidade da membrana) de um composto da invenção (mencionado, na presente invenção, como o ingrediente ativo).

[0352] As composições farmacêuticas para a administração dos compostos desta invenção podem ser convenientemente apresentadas em forma de dosagem unitária e podem ser preparadas por qualquer um dos métodos bem conhecidos na técnica. Todos os métodos incluem a etapa de colocar o ingrediente ativo em associação com o carreador que constitui um ou mais ingredientes complementares. Em geral, as composições farmacêuticas são preparadas colocando uniforme e intimamente o ingrediente ativo em associação com um carreador líquido ou um carreador sólido finamente dividido ou ambos e, então, se necessário, conformando o produto na formulação desejada. Na composição farmacêutica, o composto objeto ativo está incluído numa quantidade suficiente para produzir o efeito desejado mediante o processo ou condição das doenças.

[0353] As composições farmacêuticas que contêm o ingrediente ativo podem ser numa forma adequada para uso oral, por exemplo, como comprimidos, trociscos, pastilhas, suspensões aquosas ou oleosas, grânulos ou pós dispersíveis, emulsões, cápsulas duras ou macias, ou xaropes ou elixires. As composições destinadas ao uso oral podem ser preparadas de acordo com qualquer método conhecido na técnica para a fabricação de composições farmacêuticas. Tais composições podem conter um ou mais agentes selecionados a partir de agentes adoçantes, agentes saborizantes, agentes colorantes e agentes conservantes a fim de fornecer preparações

farmaceuticamente refinadas e palatáveis.

[0354] Os comprimidos podem conter o ingrediente ativo em mistura por adição com outros excipientes farmaceuticamente aceitáveis não tóxicos que são adequados para a fabricação de comprimidos. Estes excipientes podem ser, por exemplo, diluentes inertes, tais como carbonato de cálcio, carbonato de sódio, lactose, fosfato de cálcio ou fosfato de sódio; agentes de granulação e desintegração, por exemplo, amido de milho, ou ácido algínico; agentes de ligação, por exemplo, amido, gelatina ou acácia e agentes de lubrificação, por exemplo, estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco. Os comprimidos podem ser não revestidos ou podem ser revestidos por técnicas conhecidas para retardar a desintegração e absorção no trato gastrointestinal e fornecer, assim, uma ação sustentada durante um período mais longo. Por exemplo, pode ser empregado um material de atraso de tempo, tal como monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila. Os mesmos também podem ser revestidos por meio das técnicas descritas na patente n° US 4.256.108, 4.160.452 e 4.265.874 para formar comprimidos terapêuticos osmóticos para liberação de controle.

[0355] As formulações para uso oral também podem ser apresentadas como cápsulas de gelatina dura, em que o ingrediente ativo é misturado com um diluente sólido inerte, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caulim, ou como cápsulas de gelatina macias em que o ingrediente ativo é misturado com água ou um meio de óleo, por exemplo, óleo de amendoim, parafina líquida ou óleo de oliva.

[0356] As suspensões aquosas contêm os materiais ativos em mistura por adição com excipientes adequados para a fabricação de suspensões aquosas. Tais excipientes são agentes de suspensão, por exemplo, carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, alginato de sódio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto e goma acácia; agentes umectantes ou dispersantes podem ser um fosfatídeo de ocorrência natural, por exemplo, lecitina, ou produtos da condensação de um

óxido de alquilenos com ácidos graxos, por exemplo, estearato de polioxietileno, ou produtos da condensação de óxido de etileno com álcoois alifáticos de cadeia longa, por exemplo, heptadecaetilenooxicetanol, ou produtos da condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e um hexitol tal como monooleato de polioxietileno sorbitol, ou produtos da condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados a partir de ácidos graxos e anidridos de hexitol, por exemplo, monooleato de polioxietileno sorbitano. As suspensões aquosas também podem conter um ou mais conservantes, por exemplo, etila, ou n-propila, p-hidroxibenzoato, um ou mais agentes colorantes, um ou mais agentes saborizantes e um ou mais agentes adoçantes, tais como sacarose ou sacarina.

[0357] As suspensões oleosas podem ser formuladas mediante a suspensão do ingrediente ativo num óleo vegetal, por exemplo, óleo de amendoim, óleo de oliva, óleo de gergelim ou óleo de coco, ou num óleo mineral tal como parafina líquida. As suspensões oleosas podem conter um agente espessante, por exemplo, cera de abelha, parafina dura ou álcool cetílico.

[0358] Os agentes adoçantes tais como aqueles apresentados acima e agentes saborizantes podem ser adicionados para fornecer uma preparação oral palatável. Estas composições podem ser conservadas mediante a adição de um antioxidante tal como ácido ascórbico.

[0359] Os grânulos e pós dispersíveis adequados para preparação de uma suspensão aquosa mediante a adição de água fornecem o ingrediente ativo em mistura por adição com um agente umectante ou dispersante, agente de suspensão e um ou mais conservantes. Os agentes umectantes ou dispersantes adequados e agentes de suspensão são exemplificados por aqueles já mencionados acima. Os excipientes adicionais, por exemplo, agentes adoçantes, saborizantes e colorantes, também podem estar presentes.

[0360] As composições farmacêuticas da invenção

também podem ser sob a forma de emulsões de óleo em água. A fase oleosa pode ser um óleo vegetal, por exemplo, óleo de oliva ou óleo de amendoim, ou um óleo mineral, por exemplo, parafina líquida ou misturas dos mesmos. Os agentes emulsificantes adequados podem ser gomas de ocorrência natural, por exemplo, goma acácia ou goma tragacanto, fosfatídeos de ocorrência natural, por exemplo, soja, lecitina e ésteres ou ésteres parciais derivados de ácidos graxos e anidridos de hexitol, por exemplo, monooleato de sorbitano e produtos de condensação dos referidos ésteres parciais com óxido de etileno, por exemplo, monooleato de polioxietileno sorbitano. As emulsões também podem conter agentes saborizantes e adoçantes.

[0361] Os xaropes e elixires podem ser formulados com agentes adoçantes, por exemplo, glicerol, propilenoglicol, sorbitol ou sacarose. Tais formulações também podem conter um demulcente, um conservante e agentes colorantes e saborizantes.

[0362] As composições farmacêuticas podem estar na forma de uma suspensão oleaginosa ou aquosa injetável estéril. Esta suspensão pode ser formulada de acordo com a técnica conhecida usando aqueles agentes dispersantes ou umectantes e agentes de suspensão adequados que foram mencionados acima. A preparação injetável estéril também pode ser uma solução ou uma suspensão injetável estéril num diluente ou solvente parenteralmente aceitável não tóxico, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Dentre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados estão água, solução de Ringer e solução de cloreto de sódio isotônica. Além disto, os óleos fixos estéreis são convencionalmente empregados como um solvente ou um meio de suspensão.

[0363] Para este propósito, qualquer óleo fixo brando pode ser empregado, incluindo mono ou diglicerídeos sintéticos. Além disto, ácidos graxos, tais como ácido oleico, encontram uso na preparação de formulações injetáveis.

[0364] As composições farmacêuticas também

podem ser administradas na forma de supositórios para administração por via retal do fármaco. Estas composições podem ser preparadas mediante a mistura do fármaco com um excipiente não irritante adequado que é sólido em temperaturas usuais, mas líquido na temperatura retal, e irá, portanto, fundir no reto para liberar o fármaco. Tais materiais incluem, por exemplo, manteiga de cacau e polietileno glicóis.

[0365] Para uso tópico, são empregados cremes, pomadas, geléias, soluções ou suspensões, etc, que contêm os compostos da invenção. Como usado no presente documento, a aplicação tópica também se destina a incluir o uso de enxaguatórios bucais e colutórios.

[0366] As composições farmacêuticas da invenção podem compreender adicionalmente outros compostos terapeuticamente ativos, conforme observado acima, úteis no tratamento de diabetes tipo 2, obesidade, hiperglicemia, intolerância à glicose, resistência à insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensão, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólica, síndrome X, doença cardiovascular, aterosclerose, doença renal, cetoacidose, distúrbios trombóticos, nefropatia, neuropatia diabética, retinopatia diabética, disfunção sexual, dermatopatia, dispepsia, hipoglicemia, câncer, NASH e edema.

[0367] As composições farmacêuticas para uso no tratamento de diabetes tipo 2 podem, adicionalmente, compreender outros fármacos antidiabéticos.

[0368] Dependendo da doença a ser tratada e da afecção do sujeito, os compostos e composições da invenção podem ser administrados por vias de administração oral, parenteral (por exemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, infusão ou injeção intracisterna, injeção subcutânea ou implante), inalação, nasal, vaginal, retal, sublingual, ou tópica (por exemplo, transdérmica, local) e podem ser formulados, sozinho ou em conjunto, em formulações de unidade de dosagem

adequadas que contêm carreadores, adjuvantes e veículos farmacologicamente aceitáveis não tóxicos convencionais adequados para cada via de administração.

[0369] A invenção também contempla a administração dos compostos e composições da invenção numa formulação de depósito, em que o ingrediente ativo é liberado durante um período de tempo definido.

[0370] No tratamento ou prevenção de diabetes tipo 2, obesidade, hiperglicemia, intolerância à glicose, resistência à insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensão, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólica, síndrome X, doença cardiovascular, aterosclerose, doença renal, cetoacidose, distúrbios trombóticos, nefropatia, neuropatia diabética, retinopatia diabética, disfunção sexual, dermatopatia, dispepsia, hipoglicemia, câncer, NASH e edema ou outras afecções ou distúrbios associados a GPR120, um nível de dosagem adequado será, em geral, de cerca de 0,001 a 100 mg por kg de peso corporal do paciente por dia que pode ser administrado em doses únicas ou múltiplas. De preferência, o nível de dosagem será de cerca de 0,01 a cerca de 25 mg/kg por dia; mais preferencialmente cerca de 0,05 a cerca de 10 mg/kg por dia. Um nível de dosagem adequado pode ser cerca de 0,01 a 25 mg/kg por dia, cerca de 0,05 a 10 mg/kg por dia, ou cerca de 0,1 a 5 mg/kg por dia. Dentro desta faixa, a dosagem pode ser de 0,005 a 0,05, 0,05 a 0,5 ou 0,5 a 5,0 mg/kg por dia.

[0371] Será entendido, entretanto, que o nível de dose e a frequência de dosagem específicos para qualquer paciente particular podem ser variados e dependerão de uma variedade de fatores incluindo a atividade do composto específico empregado, a estabilidade metabólica e a extensão da ação deste composto, a idade, peso corporal, saúde geral, gênero, dieta, modo e tempo de administração, taxa de excreção, combinação de fármaco, a gravidade da afecção particular e o hospedeiro que passa pela

terapia.

[0372] Os compostos da invenção podem ser combinados ou usados em combinação com outros agentes úteis no tratamento, prevenção, supressão ou melhora das doenças ou afecções para quais os compostos da invenção são úteis, incluindo diabetes tipo 2, obesidade, hiperglicemia, intolerância à glicose, resistência à insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensão, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólica, síndrome X, doença cardiovascular, aterosclerose, doença renal, cetoacidose, distúrbios tromboticos, nefropatia, neuropatia diabética, retinopatia diabética, disfunção sexual, dermatopatia, dispepsia, hipoglicemia, câncer, NASH e edema. Tais outros agentes, ou fármacos, podem ser administrados, por uma via ou numa quantidade comumente usada, de forma simultânea ou sequencial com um composto da invenção. Quando um composto da invenção é usado contemporaneamente com um ou mais outros fármacos, uma composição farmacêutica que contém tais outros fármacos além do composto é preferencial. Consequentemente, as composições farmacêuticas da invenção incluem aquelas composições que contêm um ou mais outros ingredientes ativos ou agentes terapêuticos, além de um composto da invenção.

[0373] Os compostos da invenção podem ser usados em combinação com um segundo agente terapêutico como aqueles descritos acima. Assim, em algumas modalidades, composições terapêuticas são fornecidas que incluem um composto da invenção e de um segundo agente terapêutico como uma preparação combinada para uso simultâneo, separado ou sequencial no tratamento de um sujeito com uma doença ou condição mediada por GPR120. Em algumas modalidades, composições terapêuticas são fornecidas que incluem um composto da invenção e um segundo agente terapêutico como uma preparação combinada para uso simultâneo, separado e sequencial no tratamento profilático de um sujeito em risco de uma doença ou condição associada a atividade de GPR120. Em algumas tais modalidades, os

componentes são fornecidos como uma única composição. Em outras modalidades, o composto e o segundo agente terapêutico são fornecidos separadamente como partes de um kit.

[0374] Exemplos de outros agentes terapêuticos que pode ser combinados com um composto da invenção, administrados separadamente ou nas mesmas composições farmacêuticas, incluem, mas não se limitam a: (a) agentes redutores de colesterol, como inibidores de HMG-CoA redutase (por exemplo, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina e outras estatinas), sequestrante de ácido biliar (por exemplo, colestiramina e colestipol), vitamina B₃ (conhecida também como ácido nicotínico ou niacina), vitamina B₆ (piridoxina), vitamina B₁₂ (cianocobalamina), derivados de ácido fíbrico (por exemplo, gemfibrozil, clofibrato, fenofibrato e benzafibrato), probucol, nitroglicerina e inibidores de absorção de colesterol (por exemplo, inibidores de beta-sitosterol e acilCoA-colesterol aciltransferase (ACAT), como melinamida), inibidores de HMG-CoA sintase, inibidores de esqualeno-epoxidase e inibidores de esqualeno sintetase; (b) agentes antitrombóticos, como agentes trombolíticos (por exemplo, estreptoquinase, alteplase, anistreplase e reteplase), derivados de heparina, hirudina e warfarina, bloqueadores beta (por exemplo, atenolol), agonistas beta-adrenérgicos (por exemplo, isoproterenol), inibidores de ACE e vasodiladores (por exemplo, nitroprussiato de sódio, hidrocloreto de nicardipina, nitroglicerina e enalaprilato); e (c) agentes antidiabéticos. Em algumas modalidades, um composto da invenção pode ser administrado junto com um inibidor de DPP-IV, um inibidor de SGLT-2 ou um agonista de GLP-I.

[0375] A razão de peso do composto da invenção para o segundo ingrediente terapêutico pode ser variada e dependerá da dose eficaz de cada ingrediente. Em geral, uma dose eficaz de cada um será usada. As combinações de um composto da invenção e outros ingredientes terapêuticos estará, em geral, dentro da faixa supracitada, mas em cada caso, um dose eficaz de cada ingrediente terapêutico deve ser usada.

[0376] Nas modalidades atualmente preferencias, os compostos da invenção são usados no tratamento de diabetes tipo 2 em combinação com um ou mais agentes antidiabéticos.

[0377] O agente antidiabético ou agentes usados em combinação com um composto da invenção pode ser qualquer agente antidiabético adequado conhecido na técnica. Em particular, fármacos antidiabéticos adequados incluem, mas não se limitam a, os seguintes:

[0378] insulina e miméticos de insulina, sulfonilureias (por exemplo, gliburida, meglinatida, glimepirida e glipizida), biguanidea, por exemplo, metformina (GLUCOPHAGE®), inibidores de glucosidase (por exemplo, acarbose, miglitol e voglibose), sensibilizantes de insulina, por exemplo, compostos de tiazolidinediona, rosiglitazona (Avandia), troglitazona (Rezulin), pioglitazona (ACTOS®), inibidores de Dipeptidila Peptidase-4, por exemplo, vildagliptina (Galvus®), sitagliptina (Januvia), saxagliptina, linagliptina, alogliptina, septagliptina e teneligliptina, inibidores de SGLT-2, por exemplo, canagliflozina (Invokana®), empagliflozina (Jardiance®) e dapagliflozina (Forxiga®), análogos de GLP-1, por exemplo, exenatida (Byetta), liraglutida, taspoglutida e lixisenatida, meglitinidas, por exemplo, nateglinida e análogos de peptídeo inibitório gástrico.

[0379] Um composto de fórmula (I) para uso no tratamento de diabetes tipo 2 é fornecido, em que o tratamento compreende adicionalmente um ou mais agentes antidiabéticos. De modo similar, o uso de um composto da fórmula (I) na fabricação de um medicamento para o tratamento de diabetes tipo 2 é fornecido, em que o tratamento compreende adicionalmente um ou mais agentes antidiabéticos.

[0380] Um composto para a fórmula (I) para uso no tratamento de diabetes tipo 2, ou o uso de tal composto na fabricação de um medicamento para o tratamento de diabetes é fornecido, em que o tratamento compreende adicionalmente um ou mais agentes antidiabéticos selecionados a partir de fármacos com metformina e tiazolidinediona, como pioglitazona e

rosiglitazona.

[0381] O composto da invenção pode ser administrado antes dos um ou mais agentes terapêuticos adicionais, simultaneamente, com os um ou mais agentes terapêuticos, ou após os um ou mais agentes terapêuticos. O composto ou composição da invenção pode ser dotado de um ou mais outros agentes terapêuticos num kit.

[0382] Um método de tratamento de um sujeito que tem diabetes tipo 2 é fornecido também, cujo método compreende a administração ao sujeito de uma quantidade terapêutica ou profilaticamente eficaz de um composto da fórmula (I).

[0383] Um método de tratamento de um sujeito que tem diabetes tipo 2 é fornecido também, cujo método compreende a administração ao sujeito de uma quantidade terapêutica e profilaticamente eficaz de um composto da fórmula (I), em combinação com um ou mais agentes antidiabéticos.

[0384] Um método de tratamento de um sujeito que tem diabetes tipo 2 é fornecido também, cujo método compreende a administração ao sujeito de uma quantidade terapêutica e profilaticamente eficaz de um composto da fórmula (I), em combinação com um ou mais agentes antidiabéticos selecionado a partir de metformina, um inibidor de DPPIV, por exemplo, sitagliptina, um inibidor de SGLT-2, por exemplo, fármacos de dapagliflozina e tiazolidinediona, como pioglitazona e rosiglitazona.

[0385] Com referência aos métodos da presente invenção, os termos a seguir são usados com os significados observados:

[0386] Os termos "tratar" ou "tratamento" de uma doença inclui inibir a doença, isto é, interromper ou reduzir o desenvolvimento da doença ou seus sintomas clínicos, ou aliviar a doença, isto é, causando regressão da doença ou seus sintomas clínicos.

[0387] O termo "quantidade terapeuticamente eficaz"

significa a quantidade do composto em questão que elicitará a resposta biológica ou médica de um tecido, sistema, animal ou humano que está sendo buscado pelo pesquisador, veterinário, médico ou outro médico. "Uma quantidade terapêuticamente eficaz" inclui a quantidade de um composto que, quando administrado a um mamífero para tratar uma doença, é suficiente para efetuar tal tratamento para a doença. A "quantidade terapêuticamente eficaz" variará dependendo do composto, da doença e de sua gravidade, e da idade, peso, etc do mamífero a ser tratado.

[0388] O termo "mamífero" inclui, sem limitação, humanos, animais domésticos (por exemplo, cães ou gatos), animais de fazenda (vacas, cavalos ou porcos) e animais de laboratório (camundongos, ratos, hamsters, cobaias, porcos, coelhos, cães ou macacos).

[0389] O termo "resistência à insulina" pode ser definido geralmente como um distúrbio de metabolismo de glicose. Mais especificamente, a resistência à insulina pode ser definida como a capacidade diminuída da insulina de exercer sua ação biológica através de uma faixa ampla de concentrações que produzem menos que o efeito biológico esperado (consultar, por exemplo, Reaven GM, J. Basic & Clin. Phys. & Pharm. (1998) 9:387-406 e Flie J, Ann. Rev. Med. (1983) 34:145-60). As pessoas resistentes à insulina têm uma capacidade diminuída de metabolizar apropriadamente glicose e responder mal, se possível, à terapia de insulina. Manifestações de resistência à insulina incluem ativação de insulina insuficiente de absorção, oxidação e armazenamento de glicose no músculo e repressão de insulina inadequada de lipólise no tecido adiposo e de produção e secreção de glicose no fígado. A resistência à insulina pode causar ou contribuir para a síndrome ovariana policística, tolerância à glicose deficiente, diabetes gestacional, síndrome metabólica, hipertensão, obesidade, aterosclerose e uma variedade de outros distúrbios. Eventualmente, os indivíduos resistentes à insulina podem progredir para um ponto em que um estado diabético é alcançado.

[0390] O termo "diabetes mellitus" ou "diabetes"

significa uma doença ou afecção que é, em geral, caracterizada por defeitos metabólicos na produção e utilização de glicose que resultam na falha para manter níveis de açúcar no sangue adequados no corpo. O resultado destes defeitos é glicose sanguínea elevada, chamada de "hiperglicemia". Duas formas principais de diabetes são diabetes tipo 1 e diabetes tipo 2. Conforme descrito acima, a diabetes tipo 1 é, em geral, o resultado de uma deficiência absoluta de insulina, a hormônio que regula a utilização de glicose. A diabetes tipo 2 ocorre frequentemente em face de níveis normais, ou até mesmo elevados, de insulina e pode resultar da incapacidade dos tecidos de responder adequadamente à insulina. A maioria de pacientes diabéticos tipo 2 são resistentes à insulina e têm uma deficiência relativa de insulina, em que a secreção de insulina não pode compensar a resistência de tecidos periféricos de responder à insulina. Além disto, muitos diabéticos tipo 2 são obesos. Outros tipos de distúrbios de homeostase de glicose incluem tolerância à glicose deficiente, que é um estágio metabólico intermediário entre a homeostase de glicose normal e diabetes, e diabetes mellitus gestacional, que é intolerância à glicose na gravidez em mulheres sem histórico anterior de diabetes tipo 1 ou tipo 2.

[0391] O termo "síndrome metabólica" se refere a um aglomerado de anormalidades incluindo obesidade abdominal, resistência à insulina, intolerância à glicose, diabetes, hipertensão e dislipidemia. Estas anormalidades são conhecidas como sendo associadas a um risco aumentado de eventos vasculares.

[0392] As diretrizes para diagnóstico de diabetes tipo 2, tolerância à glicose deficiente e diabetes gestacional foram descritas pela American Diabetes Association (consultar, por exemplo, The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Diabetes Care, (1999) Vol. 2 (Supl. 1):S5-19).

[0393] O termo "secretagogo" significa uma substância ou composto que estimula secreção. Por exemplo, um secretagogo

de insulina é a substância ou composto que estimula secreção de insulina.

[0394] A referência a um "sintoma" de diabetes, inclui, mas não se limita a, poliúria, polidipsia e polifagia, conforme usado no presente documento, incorporando seu uso comum. Por exemplo, "poliúria" significa a passagem de um volume grande de urina durante um determinado período; "polidipsia" significa sede crônica e excessiva; e "polifagia" significa fome excessiva. Outros sintomas de diabetes incluem, por exemplo, suscetibilidade aumentada a certas infecções (especialmente, infecções fúngicas e estafilocócica), náusea e cetoacidose (produção intensificada de corpos cetônicos no sangue).

[0395] A referência a uma "complicação" de diabetes inclui, mas não se limita a, complicações microvasculares e complicações macrovasculares. As complicações microvasculares são aquelas complicações que resultam, em geral, em pequenos danos no vaso sanguíneo. Estas complicações incluem, por exemplo, retinopatia (o comprometimento ou perda de visão devido a danos no vaso sanguíneo nos olhos); neuropatia (danos no nervo e problemas nos pés devido a danos no vaso sanguíneo para o sistema nervoso); e nefropatia (doença renal devido a danos no vaso sanguíneo nos rins). As complicações macrovasculares são aquelas complicações que resultam, em geral, de danos no vaso sanguíneo. Estas complicações incluem, por exemplo, doença cardiovascular e doença vascular periférica. A doença cardiovascular se refere a doenças de vasos sanguíneos do coração. Consultar, por exemplo, Kaplan RM, *et al*, "Cardiovascular diseases" em *Health and Human Behavior*, páginas 206-242 (McGraw-Hill, Nova Iorque 1993). A doença cardiovascular é, em geral, uma das várias formas, incluindo, por exemplo, hipertensão (chamada também de pressão arterial alta), doença cardíaca coronária, acidente vascular cerebral e doenças cardíacas reumáticas. A doença vascular periférica se refere a doenças de qualquer um dos vasos sanguíneos fora do coração. Frequentemente, é um estreitamento dos vasos sanguíneos que carregam sangue para os músculos de pernas e

braços.

[0396] O termo "aterosclerose" abrange doenças e afecções que são reconhecidas e entendidas por médicos que atuam nos campos relevantes da medicina. Doença cardiovascular aterosclerótica, doença cardíaca coronária (conhecida também como doença das artérias coronárias ou doença cardíaca isquêmica), doença cerebrovascular e doença de vaso periférico são todas as manifestações clínicas de aterosclerose e são, portanto, abrangidas pelos termos "aterosclerose" e "doença aterosclerótica".

[0397] O termo "modular" ou "modulação" se refere ao tratamento, prevenção, supressão, intensificação ou indução de uma função ou condição. Por exemplo, os compostos podem modular diabetes tipo 2 mediante o aumento de insulina num ser humano, suprimindo, assim, hiperglicemia. Os compostos podem modular também GPR120 mediante a ação como agonistas de GPR120. O termo "triglicerídeo (ou triglicerídeos)" ("TGs"), conforme usado no presente documento, incorpora seu uso comum. Os TGs consistem em três moléculas de ácido graxo esterificadas para uma molécula de glicerol. Os TGs servem para armazenar ácidos graxos que são usados por células musculares para produção de energia ou são absorvidos e armazenados no tecido adiposo.

[0398] Devido ao fato de que colesterol e TGs são insolúveis em água, os mesmos precisam ser embalados em complexos moleculares especiais conhecidos como "lipoproteínas" a fim de serem transportados no plasma. As lipoproteínas podem acumular no plasma devido à superprodução e/ou remoção deficiente. Há pelo menos cinco lipoproteínas distintas que diferem em tamanho, composição, densidade e função. Nas células do intestino delgado, lipídios dietários são embalados em complexos grandes chamados "quilomícrons", que podem ter alto teor de TG e baixo teor de colesterol. No fígado, os ésteres de TG e colesterol são embalados e liberados em plasma como lipoproteína rica em TG chamada de lipoproteína de densidade muito baixa ("VLDL"), cuja primeira função é o transporte endógeno

de TGs feito no fígado ou liberado pelo tecido adiposo. Através de ação enzimática, a VLDL pode ser reduzida e absorvida pelo fígado, ou transformada em lipoproteína de densidade intermediária ("IDL"). A IDL é, por sua vez, absorvida pelo fígado ou é modificada adicionalmente para formar lipoproteína de densidade baixa ("LDL"). A LDL é absorvida e decomposta pelo fígado ou é absorvida pelo tecido extra-hepático. A lipoproteína de densidade alta ("HDL") ajuda a remover colesterol de tecidos periféricos num processo chamado transporte de colesterol inverso.

[0399] O termo "dislipidemia" se refere a níveis anormais de lipoproteínas no plasma sanguíneo incluindo tanto níveis reduzidos quanto níveis elevados de lipoproteínas (por exemplo, níveis elevados de LDL e/ou VLDL e níveis reduzidos de HDL).

[0400] O termo "hiperlipidemia" inclui, porém sem limitação, os seguintes:

[0401] (1) Hiperquilomicronemia Familiar, um distúrbio genético raro que causa uma deficiência numa enzima, LP lipase, que decompõe moléculas de gordura. A deficiência de LP lipase pode causar o acúmulo de quantidades grandes de gordura ou lipoproteínas no sangue;

[0402] (2) Hipercolesterolemia Familiar, um distúrbio genético relativamente comum causado em que o defeito subjacente é uma série de mutações no gene de receptor de LDL que resulta em falha de receptores de LDL e/ou ausência dos receptores de LDL. Isto provoca depuração ineficaz de LDL pelos receptores de LDL que resulta em níveis elevados de colesterol total e LDL no plasma;

[0403] (3) Hiperlipidemia Combinada Familiar, conhecida também como hiperlipidemia do tipo lipoproteína múltipla é um distúrbio herdado em que os pacientes e seus parentes de primeiro grau afetados podem manifestar várias vezes colesterol alto e triglicerídeos altos. Os níveis de colesterol HDL são muitas vezes moderadamente diminuídos;

[0404] (4) Apolipoproteína Defeituosa Familiar B-100

é uma anormalidade genética dominante autossômica relativamente comum. O defeito é causado por uma única mutação de nucleotídeo que produz uma substituição de glutamina por arginina, o que pode causar afinidade reduzida de partículas de LDL para o receptor de LDL. Conseqüentemente, isto pode causar níveis altos de colesterol total e LDL no plasma;

[0405] (5) Disbetalipoproteinemia Familiar, chamada também de Hiperlipoproteína tipo 3, é um distúrbio herdado incomum que resulta em elevações moderadas a graves de níveis séricos de TG e colesterol com função E de apolipoproteína anormal. Os níveis de HDL são usualmente normais; e (6) Hipertrigliceridemia Familiar, é um distúrbio herdado comum no qual a concentração de VLDL plasmática é elevada. Isto pode causar níveis de TG brandos a moderadamente elevados (e normalmente não níveis de colesterol) e podem ser associados frequentemente a baixos níveis de HDL plasmática.

[0406] Os fatores de risco para hiperlipidemia incluem, porém sem limitação, os seguintes: (1) fatores de risco de doença, como um histórico de diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, síndrome de Cushing, hipotireoidismo e certos tipos de insuficiência renal; (2) fatores de risco de fármaco, que incluem pílulas anticoncepcionais; hormônios, como estrogênio e corticoesteroides; certos diuréticos; e vários bloqueadores [beta]; (3) fatores de risco dietários incluem absorção de gordura dietária por calorias totais maior que 40%; absorção de gordura saturada por calorias totais maior que 10%; absorção de colesterol maior que 300 mg por dia; uso de álcool habitual e excessivo; e obesidade.

[0407] Os termos "obeso" e "obesidade" se refere, de acordo com a Organização Mundial de Saúde, a um índice de Massa Corporal ("IMC") maior que 27,8 kg/m² para homens e 27,3 kg/m² para mulheres (IMC igual a peso (kg)/altura (m²)). A obesidade é ligada a uma variedade de condições médicas incluindo diabetes e hiperlipidemia. A obesidade é conhecida também como um fator de risco conhecido como fator de risco para

o desenvolvimento de diabetes tipo 2 (consultar, por exemplo, Barrett-Conner E, *Epidemol. Rev.* (1989) 11:172-181 ; e Knowler, et al, *Am. J. Clin. Nutr.* (1991) 53:1543-1551).

[0408] O termo "insulina" se refere a um hormônio de polipeptídeo que regula metabolismo de glicose. A insulina se liga aos receptores de insulina em células sensíveis à insulina e media a absorção de glicose. A insulina é usada para tratar diabetes tipo 1 e pode ser usada para tratar diabetes tipo 2.

[0409] O termo "GLP-1" ou "peptídeo semelhante a glucagon" é um hormônio de peptídeo produzido principalmente por células L no trato intestinal. O GLP-1 aumenta a secreção de insulina, diminui a secreção de glucagon, aumenta massa de célula beta e expressão de gene de insulina, inibe secreção ácida e esvaziamento gástrico no estômago e diminui absorção de alimento mediante o aumento de saciedade.

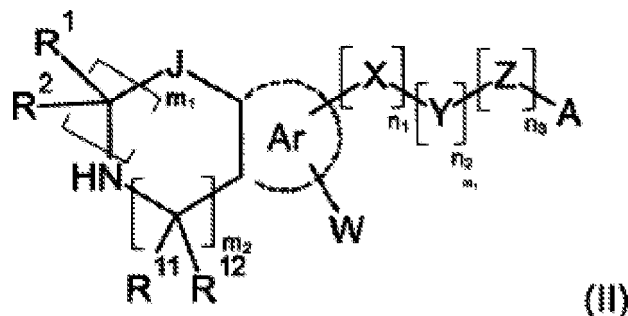
[0410] O termo "GIP" ou "peptídeo inibitório gástrico" ou "polipeptídeo insulínico dependente de glicose" se refere a um hormônio de peptídeo produzido principalmente por células K no trato intestinal. O GIP estimula secreção de insulina. O GIP tem também efeitos significativos em metabolismo de lipídio.

[0411] O termo "agonista" se refere a um composto que se liga a um receptor e dispara uma resposta numa célula. Um agonista imita o efeito de um ligante endógeno, um hormônio, por exemplo, e produz uma resposta fisiológica similar àquela produzida pelo ligante endógeno.

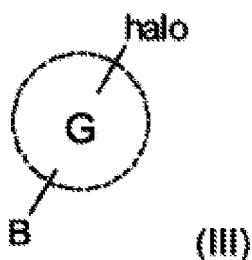
[0412] Os compostos da fórmula (I) podem ser preparados por vários métodos que serão familiares ou prontamente evidentes para aqueles versados na técnica.

[0413] De acordo com um outro aspecto da invenção, é fornecido um processo para a preparação de compostos da fórmula I que compreende:

[0414] reagir um composto de fórmula (II)



[0415] com um composto de fórmula (III)



[0416] em que R^1 , R^2 , R^{11} , R^{12} , J, Ar, W, X, Y, Z, A, m_1 , m_2 , n_1 , n_2 , n_3 , G e B são conforme apresentado acima em relação à fórmula (I).

[0417] Os compostos da fórmula (II) ou fórmula (III) podem ser opcionalmente dotados de grupos protetores adequados, em tal caso, o processo pode compreender adicionalmente uma etapa adicional em que o produto é desprotegido para produzir o composto de fórmula (I).

ABREVIACÕES

[0418] AcOH: ácido acético; APCI: ionização química em pressão atmosférica; BINAP: (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil); $CDCl_3$: clorofórmio deuterado; CS_2CO_3 : carbonato de césio; dba: dibenzilideno acetona; DCM: diclorometano; DIAD: diisopropil azodicarboxilato; DIPEA: N,N-di-isopropiletilamina; DMAP: 4-dimetilaminopiridina; DMF: N,N-dimetilformamida; DMSO: dimetilsulfóxido; (ES^+) : modo positivo de ionização por eletrospray; EtOAc: acetato de etila; EtOH: etanol; h: horas; HCl: ácido clorídrico; HPLC: cromatografia líquida de alta eficiência; K_2CO_3 : carbonato de potássio; KI: iodeto de potássio; LCMS: cromatografia líquida-espectrometria de

massa; LiOH: hidróxido de lítio; M: molar; $[M+H]^+$: íon molecular protonado; MeCN: acetonitrila; MeI: iodeto de metila; MeOH: metanol; min: minutos; MgSO₄: sulfato de magnésio; MS: espectrometria de massa; MTBE: éter metil terc-butílico; m/z: razão entre massa e carga; NaCl: cloreto de sódio; Na₂CO₃: carbonato de sódio; NaH: hidreto de sódio; NaHCO₃: bicarbonato de sódio; NaOH: hidróxido de sódio; Na₂SO₄: sulfato de sódio; Na₂S₂O₃: tiosulfato de sódio; NH₄Cl: cloreto de amônio; RMN: ressonância magnética nuclear; Pd/C: paládio em carbono; Pd-162: (cloro(crotil)(tri-terc-butilfosfina)paládio(II)); Pd-176: cloreto de alil[(R)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno]paládio(II); pet.: petróleo; Ph₃P: trifenilfosfina; Pt/C: platina em carbono; RT: temperatura ambiente (ca. 20 °C); R_t: tempo de retenção; RuPhos: 2-diciclo-hexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenil; sat: saturado; SCX: troca de cátions forte; TBACl: cloreto de tetrabutylamônio; TBAI: iodeto de tetrabutylamônio; THF: tetra-hidrofurano; TFA: ácido trifluoro-acético; UPLC: cromatografia líquida de ultra-eficiência; UV: ultravioleta.

EXEMPLOS

CONDIÇÕES EXPERIMENTAIS GERAIS

[0419] Todos os materiais de partida e solventes foram obtidos a partir de fontes comerciais ou preparados de acordo com métodos da literatura.

[0420] A cromatografia em gel de sílica foi realizada num sistema de cromatografia em modo flash, tal como CombiFlash Companion, sistema CombiFlash Rf ou sistema Reveleris X2 flash usando cartuchos de sílica pré-recheados RediSep® Rf ou Reveleris® ou GraceResolv™ (230 a 400 mesh, 40 a 63 µm).

[0421] Os experimentos de LCMS analíticos para determinar tempos de retenção e íons de massa associados foram realizados usando:

[0422] sistema UPLC Waters Acquity H-class com um detector de massa QDa;

[0423] sistema HPLC Agilent série 1200 acoplado a um espectrômetro de massa quadrupolo único Agilent série 6110 ou 6120; ou

[0424] sistema HPLC Dionex Ultimate série 3000 acoplado a um Advion expression CMS usando ionização APCI.

[0425] As purificações de HPLC preparatória foram realizadas usando um Waters X-Select CSH coluna C18, 5 µm, 19 x 50 mm usando um gradiente de ácido fórmico a 0,1% em MeCN e ácido fórmico aquoso a 0,1%. As frações foram coletadas após a detecção por UV num comprimento de onda único medido por um detector de comprimento de onda variável num Gilson 215 ou num Varian PrepStar preparative HPLC, ou por íon de massa e detecção de UV num comprimento de onda único medido por um espectrômetro de massa quadrupolo único ZQ, com electrospray de íon negativo e positivo e detecção de comprimento de onda duplo num Waters FractionLynx LCMS.

[0426] Os espectros de RMN foram registrados usando um instrumento Bruker Avance III 400 MHz ou um instrumento Bruker Avance III HD 500 MHz, usando solvente não deuterado residual ou tetrametilsilano como referência.

[0427] Os espectros de massa de alta resolução (HRMS) foram obtidos num Bruker micrOTOF-Q II (ESI).

[0428] Os dados pEC₅₀ foram obtidos por meio do seguinte procedimento:

PROCEDIMENTO DE ENSAIO DE AGONISTA DE TRANSFERÊNCIA DE ENERGIA POR RESSONÂNCIA DE BIOLUMINESCÊNCIA (BRET) DE ARRESTINA 2 DE GPR120-β HUMANO

[0429] As células HEK293T foram cultivadas em meio de crescimento composto de meio DMEM L-glutamina suplementado com soro bovino fetal (FBS) a 10% (v:v) e 1% (v:v) de 10.000 unidades de penicilina/10 mgml⁻¹ de estreptomicina a 37°C, CO₂ a 5%. As células HEK293T que coexpressam transitoriamente GPR120 (FFA1) humano e b-arrestina 2

foram geradas por transfecção com plasmídeos que codificam um construto de hGPR120 (FFA1) fundido no seu terminal C com proteína amarela fluorescente intensificada (eYFP) e uma outra que codifica β -arrestina 2 fundida a Renilla luciferase (RLuc), usando Polietilenimina (PEI) como o agente de transfecção.

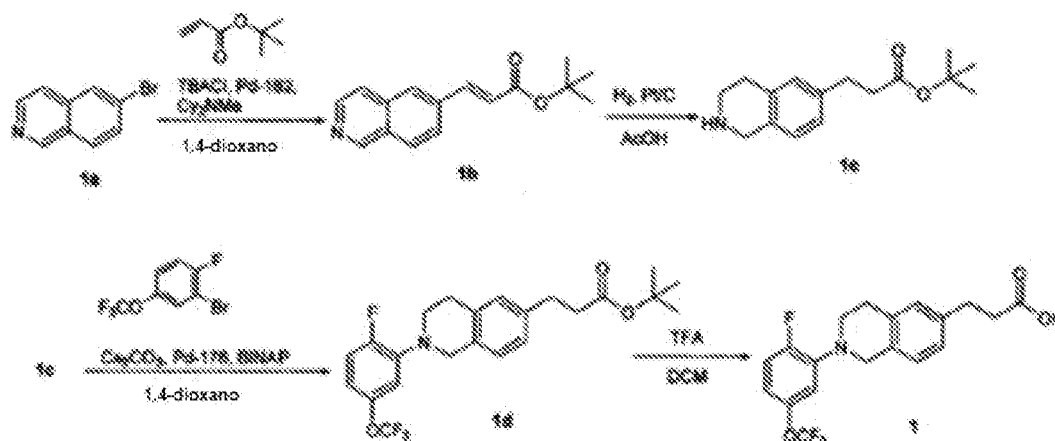
[0430] As células transfectadas foram criopreservadas em lotes para consistência entre ensaios replicados. Vinte e quatro horas após a transfecção, as células foram coletadas com tampão de dissociação de célula não enzimática e ressuspensas em meio DMEM suplementado com DMSO a 10% e FBS a 10% antes de serem transferidas primeiramente a -80°C de um dia para outro e, então, para nitrogênio líquido para armazenamento a longo prazo. No dia anterior ao ensaio, as células foram descongeladas a 37°C e ressuspensas em meio de crescimento. Uma placa de microtitulação de fundo opaco branco de 96 poços foi, então, semeada com 40.000 células num volume de 100 μl de meio de crescimento por poço e as placas semeadas foram, então, incubadas de um dia para o outro a 37°C , CO_2 a 5%. No dia do experimento BRET, as células foram lavadas duas vezes com tampão de ensaio BRET (solução salina equilibrada de Hanks (HBSS) suplementada com HEPES 10 mM (pH 7,4)), então, 80 μl por poço de tampão de ensaio BRET foram adicionados antes de a placa ser incubada durante 30 minutos a 37°C , CO_2 a 5%. Então, o substrato Renilla luciferase coelenterazina h (5 μM) foi adicionado às células e incubadas a 37°C por 10 minutos antes da adição de agonista de GPR120 (TUG-891) ou do composto de teste por 5 minutos adicionais a 37°C .

[0431] A bio-luminescência em λ 535 nm e λ 475 nm foi, então, medida com um instrumento Pherastar FsX e a razão de λ 535/ λ 475 de bio-luminescência foi, então, usada para calcular um valor de BRET. Os valores de potência de agonista de hGPR120 (pEC_{50}) foram calculados mediante a normalização dos valores de BRET para o veículo de DMSO (controle de 0%) e TUG-891 (controle de 100%) e, então, mediante o ajuste dos dados normalizados a uma curva de resposta à concentração de 3

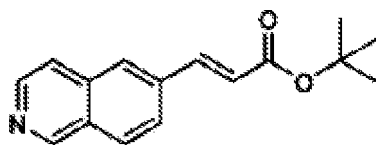
parâmetros.

ESQUEMA EXPERIMENTAL 1

[0432] Composto 1 ácido 3-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico



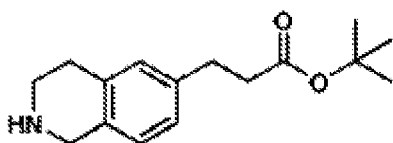
[0433] a) Procedimento para a preparação de 1b



[0434] Uma mistura de 6-bromoisoquinolina 1a (5,0 g, 24 mmol), hidrato de cloreto de tetrabutilamônio (0,71 g, 2,4 mmol), Pd-162 (0,48 g, 1,2 mmol), acrilato de terc-butila (3,9 ml, 26 mmol) e N-ciclo-hexil-N-metilciclo-hexanamina (7,7 ml, 36 mmol) em 1,4-dioxano (100 ml) foi agitada a 80°C durante 20 h. A mistura foi resfriada até RT e, então, concentrada a vácuo. O resíduo foi dividido entre água (100 ml) e DCM (100 ml) e o precipitado branco resultante foi coletado por filtração. O sólido foi dissolvido numa mistura de amônia metanólica (1 M, 100 ml) e DCM (100 ml) e a solução foi lavada com água (100 ml). O produto residual foi extraído da solução aquosa usando DCM (300 ml) e as fases orgânicas combinadas foram passadas através de uma membrana hidrofóbica e concentrada a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em gel de sílica (0 a 50% de EtOAc em

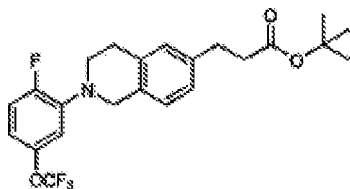
iso-hexano) para produzir 3-(isoquinolin-6-il)acrilato de (E)-terc-butila 1b como um sólido marrom claro: m/z 256 $[M+H]^+$ (ES^+). RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,24 (s, $J = 1,0$ Hz, 1 H), 8,56 (d, $J = 5,7$ Hz, 1 H), 7,97 (dd, $J = 8,6, 0,8$ Hz, 1H), 7,90-7,87 (m, 1 H), 7,77 (dd, $J = 8,6, 1,7$ Hz, 1 H), 7,73 (d, $J = 16,1$ Hz, 1 H), 7,66 (dd, $J = 5,8, 1,0$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 1,56 (s, 9H).

[0435] b) Procedimento para a preparação de 1c



[0436] Uma mistura de 3-(isoquinolin-6-il)acrilato de (E)-terc-butila 1b (1,1 g, 4,2 mmol) e platina em carbono (0,82 g, 0,21 mmol) em AcOH (50 ml) foi aquecida a 50°C sob hidrogênio (5 Bar) durante 2 h. A mistura foi resfriada até RT, filtrada e o solvente concentrado a vácuo. A solução de NaOH (2 M) foi adicionada até que o pH fosse >10, então, o produto foi extraído com EtOAc (600 ml). A solução orgânica foi seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em gel de sílica (0 a 10% (amônia/MeOH 0,7 M) em DCM) para produzir 3-(1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoato de terc-butila 1c como um sólido incolor: m/z 262 $[M+H]^+$ (ES^+). RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,98-6,86 (m, 3H), 3,83 (s, 2H), 2,96 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,73 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,66 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,46 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,37 (s, 9H).

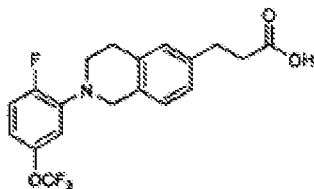
[0437] c) Procedimento para a preparação de 1d



[0438] 3-(1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoato de *terc*-butila 1c (3,0 g, 11 mmol), CS_2CO_3 (6,0 g, 18 mmol), Pd-176 (1,7 g, 2,2 mmol) e BINAP (1,5 g, 2,4 mmol) foram colocados num frasco

lacrado que foi, então, evacuado e preenchido com nitrogênio três vezes. Uma solução de 2-bromo-1-fluoro-4-(trifluorometoxi)benzeno (2 ml, 12 mmol) em 1,4-dioxano (50 ml) foi adicionada e a mistura foi agitada, sob nitrogênio a 105°C. Após 16 h, CS_2CO_3 (6,0 g, 18 mmol) e DMF (6 ml) foram adicionados e a mistura foi agitada a 115°C durante 3 h e, então, resfriada até RT e filtrada. O filtrado foi diluído com EtOAc (200 ml) e, então, lavado com solução de NaCl a 20% (200 ml). A solução orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada e concentrada a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em gel de sílica (0 a 20% de EtOAc em iso-hexano) para produzir 3-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoato de terc-butila 1d: m/z 440 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ES^+). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,08-6,97 (m, 4H), 6,84 (dd, $J = 7,2, 2,7$ Hz, 1 H), 6,80-6,72 (m, 1 H), 4,28 (s, 2H), 3,46 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,97 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,88 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,53 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 1,43 (s, 9H).

[0439] d) Preparação do Composto 1 ácido 3-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico



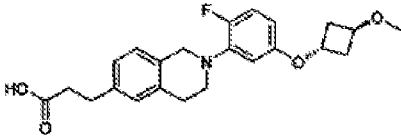
[0440] Uma solução de 3-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoato de terc-butila 1d (3,0 g, 6,8 mmol) em DCM (10 ml) foi tratada com TFA (6,0 ml, 78 mmol) e a mistura foi agitada a RT durante 2 h e, então, concentrada a vácuo. Os solventes residuais foram removidos por meio de coevaporação com tolueno (10 ml) e, então, o produto foi purificado por cromatografia em modo flash de fase reversa (15 a 75% de MeCN em água, ácido fórmico a 0,1%, C18) para produzir ácido 3-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico 1 como um sólido cremoso: m/z 384 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ES^+), 382 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (ES^-). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,13 (s, 1 H), 7,29 (dd, $J = 12,5, 8,8$ Hz, 1 H), 7,13-7,00 (m, 4H), 6,98-6,89 (m, 1 H), 4,25 (s, 2H),

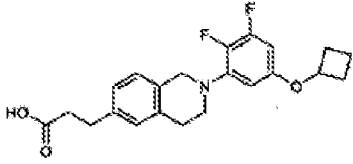
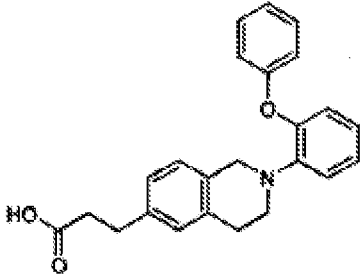
3,41 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,56-2,51 (m, 2H).

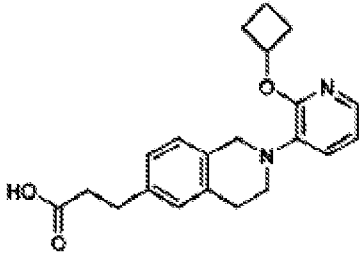
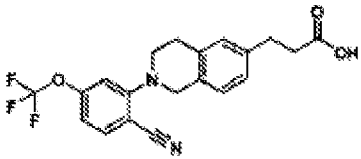
[0441] pEC₅₀ de GPR120 humano 7,4.

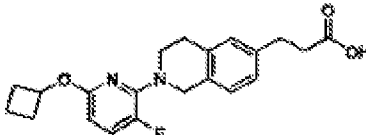
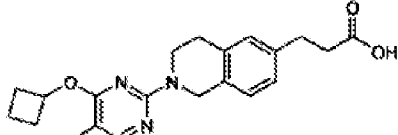
[0442] Os seguintes compostos foram preparados usando materiais de partida adequados num procedimento análogo àquele descrito no Esquema experimental 1.

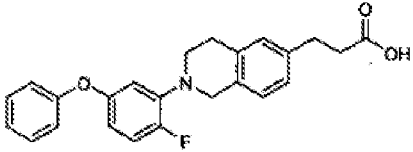
[0443] Em que os materiais de partida não são descritos na literatura, sua síntese é descrita abaixo.

Composto	Estrutura	[M+H] ⁺	RMN	pEC ₅₀ de hGPR120
2	 <p>ácido 3-(2-(2-fluoro-5-((1r,3r)-3-metoxiciclobutiloxi)fenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico</p>	400	(DMSO-d ₆) δ 7,10-7,05 (m, 1H), 7,05-6,97 (m, 3H), 6,48 (dd, J = 7,5, 2,9 Hz, 1H), 6,34 (dt, J = 8,8, 3,1 Hz, 1H), 4,76 (tt, J = 6,9, 4,4 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 4,04 (tt, J = 6,9, 4,2 Hz, 1H), 3,37-3,34 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,84 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,39-2,32 (m, 2H), 2,29-2,19 (m, 2H).	6,8

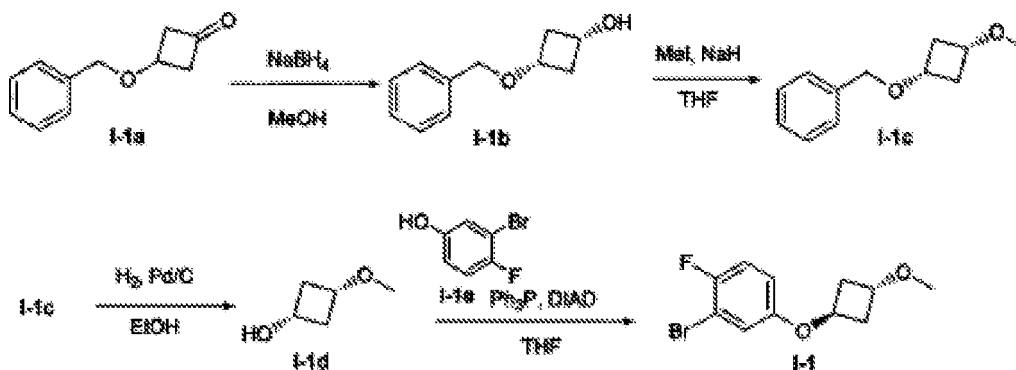
Composto	Estrutura	[M+H] +	RMN	pEC50 de hGPR120
3	 <p>ácido 3-(2-(5-ciclobutoxi-2,3-difluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)propanoico</p>	388	(DMSO-d ₆) δ 12,13 (s, 1H), 7,09 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,07-6,99 (m, 2H), 6,50-6,42 (m, 1H), 6,30 (dt, J = 6,5, 2,5 Hz, 1H), 4,64 (quint, J = 7,2 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,40 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,44-2,30 (m, 2H), 2,05-1,92 (m, 2H), 1,76 (q, J = 10,2 Hz, 1H), 1,68-1,54 (m, 1H).	8
4	 <p>ácido 3-(2-(2-fenoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)propanoico</p>	374	(Metanol-d ₄) δ 7,31-7,24 (m, 2H), 7,19-7,10 (m, 2H), 7,06-6,98 (m, 4H), 6,97-6,88 (m, 4H), 4,23 (s, 2H), 3,42 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,77 (t, J	6,8

Composto	Estrutura	[M+H] +	RMN	pEC50 de hGPR120
			= 5,8 Hz, 2H), 2,56 (t, J = 7,7 Hz, 2H).	
5	 <p>ácido 3-(2-(2-ciclobutoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico</p>	353	(DMSO-d ₆) δ 7,72 (dd, J = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 7,7,1,7 Hz, 1H), 7,04-6,99 (m, 2H), 6,91 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 5,9-5,88 (m, 1H), 5,21-5,06 (m, 2H), 4,36 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,34 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,50-2,45 (m, 2H).	5,1
6	 <p>ácido 3-(2-(2-ciano-5-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico</p>	391	(DMSO-d ₆) δ 12,13(s, 1H), 7,87 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,14-7,05 (m,4H), 7,04-6,97(m, 1H), 4,40 (s, 2H),3,63 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 5,8 Hz,	7,1

Composto	Estrutura	[M+H] +	RMN	pEC50 de hGPR120
			2H), 2,79 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,57-2,50 (m, 2H).	
7	 <p>ácido 3-(2-(6-ciclobutoxi-3-fluoropiridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)propanoico</p>	371	(DMSO-d ₆) δ 12,12 (s, 1H), 7,43 (dd, J = 12,8, 8,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,07-6,98 (m, 2H), 6,08 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 4,97 (quint, J = 7,3 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,72 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,51-2,46 (m, 2H), 2,44-2,31 (m, 2H), 2,10-1,94 (m, 2H), 1,84-1,70 (m, 1H), 1,73-1,57 (m, 1H).	7,8
8		372	(DMSO-d ₆) δ 12,12 (s, 1H), 8,19 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,14 (d,	7,2

Composto	Estrutura	[M+H] +	RMN	pEC50 de hGPR 120
	ácido 3-(2-(4-ciclobutoxi-5-fluoropirimidin-2-il)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico		J = 7,7 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,23 (quint, J = 7,7 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,88 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,57-2,48 (m, 2H, sobreposto com pico de DMSO), 2,52-2,40 (m, 2H, sobreposto com pico de DMSO), 2,23-2,07 (m, 2H), 1,89-1,78 (m, 1H), 1,80-1,63 (m, 1H).	
9	 <p>ácido 3-(2-(2-fluoro-5-fenoxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico</p>	392	(CDCl ₃) δ 7,35-7,28 (m, 2H), 7,11-7,05 (m, 1H), 7,03-6,94 (m, 6H), 6,72 (dd, J = 7,4, 2,9 Hz, 1H), 6,55-6,49 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,43 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,01-2,88 (m, 4H), 2,67 (t, J = 7,8 Hz, 2H)	7,7

INTERMEDIÁRIO 1 (I-1)



[0444] Etapa 1: Tetraidroborato de sódio (0,6 g, 16 mmol) foi adicionado em porções a uma solução de 3-(benziloxi)ciclobutanona 1-1a (2,8 g, 16 mmol) em MeOH (50 ml) a 0°C e a mistura foi agitada a 0°C durante 3 h. A solução saturada de NaHCO₃ (70 ml) foi adicionada e o produto foi extraído com EtOAc (300 ml). A solução orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e concentrada a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em gel de sílica (0 a 50% de EtOAc em iso-hexano) para produzir (1s,3s)-3-(benziloxi)ciclobutanol 1-1 b como um óleo incolor: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,32-7,16 (m, 5H), 4,34 (s, 2H), 3,84 (dtd, J = 7,9, 7,2, 6,5 Hz, 1H), 3,56 (tt, J = 7,0, 6,2 Hz, 1 H), 2,65 (dtd, J = 9,4, 6,6, 3,0 Hz, 2H), 1,86 (dtd, J = 9,4, 7,6, 2,9 Hz, 2H).

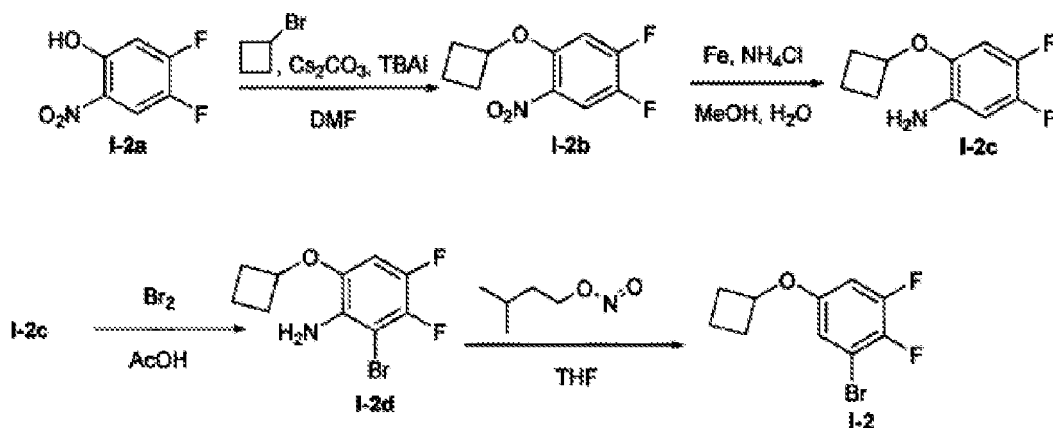
[0445] Etapa 2: NaH (60% em p/p em óleo, 0,6 g, 14 mmol) foi adicionado a uma solução de (1s,3s)-3-(benziloxi)ciclobutanol 1-1b (1,7 g, 9,4 mmol) em THF (30 ml) a 0°C. A mistura foi agitada durante 15 min antes de MeI (0,7 ml, 11 mmol) ser adicionado. A mistura foi agitada a 0°C por 15 min adicionais, então, aquecida até RT e agitada durante 16 h. A solução saturada de NaHCO₃ (100 ml) foi adicionada e o produto foi extraído com DCM (300 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas com Na₂SO₄, filtradas e concentradas a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em gel de sílica (0 a 50% de EtOAc em iso-hexano) para produzir (((1s,3s)-3-metoxiciclobutoxi)metil)benzeno 1-1c como um óleo incolor: m/z 193 [M+H]⁺ (ES⁺). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,31-7,16 (m, 5H), 4,35 (s, 2H), 3,66-

3,56 (m, 1 H), 3,48-3,39 (m, 1 H), 3,16 (s, 3H), 2,61-2,51 (m, 2H), 1,92-1,81 (m, 2H).

[0446] Etapa 3: Uma mistura de (((1s,3s)-3-metoxiciclobutoxi)metil)benzeno I-1c (1,4 g, 7,3 mmol) e Pd/C (JM Type 39, 10%, 50% em p/p) (0,155 g, 0,073 mmol) em EtOH (50 ml) foi agitada a RT sob uma atmosfera de hidrogênio (5 Bar) durante 16 h. A mistura de reação foi filtrada através de um bloco de celite e o filtrado foi concentrado a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em gel de sílica (0 a 60% de EtOAc em iso-hexano) para produzir (1s,3s)-3-metoxiciclobutanol I-1d como um óleo amarelo: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,92 (quint, J = 7,2 Hz, 1 H), 3,46 (quint, J = 6,8 Hz, 1 H), 3,23 (s, 3H), 2,79-2,64 (m, 2H), 2,01 (s, 1H), 1,91-1,79 (m, 2H).

[0447] Etapa 4: Uma mistura de (1s,3s)-3-metoxiciclobutanol I-1d (0,15 g, 1,5 mmol), 3-bromo-4-fluorofenol I-1e (0,28 g, 1,5 mmol), Ph_3P (0,39 g, 1,5 mmol) e DIAD (0,286 ml, 1,469 mmol) em THF (20 ml) foi aquecida a 80°C durante 2 dias. A mistura de reação foi resfriada até RT e concentrada a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em gel de sílica (0 a 20% de EtOAc em iso-hexano) para produzir 2-bromo-1-fluoro-4-(((1r,3r)-3-metoxiciclobutoxi)benzeno I-1 como um óleo incolor: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,95 (dd, J = 9,0, 8,1 Hz, 1 H), 6,88 (dd, J = 5,6, 3,0 Hz, 1 H), 6,62 (ddd, J = 9,0, 3,8, 3,0 Hz, 1 H), 4,69 (tt, J = 6,7, 4,5 Hz, 1 H), 4,05 (tt, J = 6,8, 4,5 Hz, 1 H), 3,20 (s, 3H), 2,45-2,25 (m, 4H).

INTERMEDIÁRIO 2 (I-2)



[0448] Etapa 1: Uma mistura de 4,5-difluoro-2-nitrofenol I-2a (2,2 g, 13 mmol), bromociclobutano (2,4 ml, 25 mmol), TBAI (4,7 g, 13 mmol) e CS₂CO₃ (4,1 g, 13 mmol) em DMF (10 ml) foi agitada a 90°C durante 16 h. A mistura foi resfriada até RT, diluída com água (100 ml) e o produto foi extraído com TBME (300 ml). A solução orgânica foi lavada com salmoura (50 ml) e seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em gel de sílica (0 a 10% de EtOAc em iso-hexano) para produzir 1-ciclobutoxi-4,5-difluoro-2-nitrobenzeno I-2b como um sólido amarelo claro: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,83 (dd, J = 9,6, 8,1 Hz, 1 H), 6,74 (dd, J = 11,5, 6,5 Hz, 1 H), 4,69 (quint, J = 7,5 Hz, 1 H), 2,56-2,42 (m, 2H), 2,36-2,21 (m, 2H), 2,01-1,86 (m, 1H), 1,81-1,66 (m, 1H).

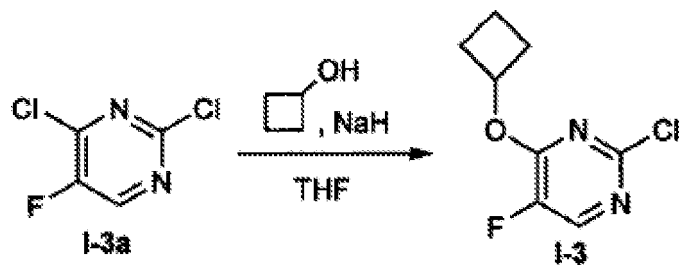
[0449] Etapa 2: Uma mistura de 1-ciclobutoxi-4,5-difluoro-2-nitrobenzeno I-2b (1,3 g, 5,6 mmol), NH₄Cl (3,0 g, 56 mmol) e ferro (1,6 g, 28 mmol) em MeOH (30 ml) foi agitada a 90°C durante 1 h, então, resfriada até RT e filtrada através de um bloco de celite. O filtrado foi concentrado a vácuo e o resíduo foi dividido entre EtOAc (50 ml) e água (50 ml). O produto residual foi extraído da solução aquosa com EtOAc (100 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas com Na₂SO₄, filtradas e concentradas a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em gel de sílica (0 a 100% de EtOAc em iso-hexano) para produzir 2-ciclobutoxi-4,5-difluoroanilina I-2c como um óleo vermelho: m/z 200 [M+H]⁺ (ES⁺). RMN de ¹H

(400 MHz, CDCl₃) δ 6,53-6,42 (m, 2H), 4,61-4,49 (m, 1 H), 3,74-3,63 (m, 2H), 2,50-2,37 (m, 2H), 2,24-2,10 (m, 2H), 1,92-1,80 (m, 1 H), 1,76-1,61 (m, 1 H).

[0450] Etapa 3: Br₂ (0,3 ml, 6 mmol) foi adicionado por gotejamento a uma solução de 2-ciclobutoxi-4,5-difluoroanilina I-2c (1,0 g, 5 mmol) em AcOH (35 ml). A reação foi agitada a RT durante 16 h e, então, solução saturada de Na₂S₂O₃ (50 ml) foi adicionada. O produto foi extraído com EtOAc (125 ml) e a solução orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em gel de sílica (0 a 10% de EtOAc em iso-hexano) para produzir 2-bromo-6-ciclobutoxi-3,4-difluoroanilina I-2d como um sólido amarelo: m/z 278 [M+H]⁺ (ES⁺). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,49 (dd, J = 11,4, 7,1 Hz, 1H), 4,57 (quint, J = 7,1 Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 2,52-2,39 (m, 2H), 2,25-2,11 (m, 2H), 1,95-1,83 (m, 1H), 1,78-1,61 (m, 1H).

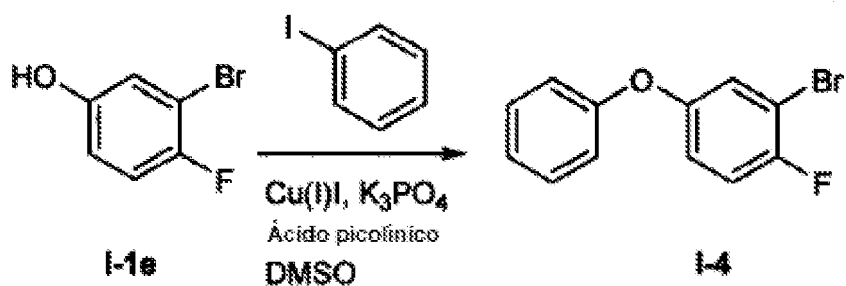
[0451] Etapa 4: Nitrito de isoamila (0,73 ml, 5,4 mmol) foi adicionado a uma solução de 2-bromo-6-ciclobutoxi-3,4-difluoroanilina I-2d (0,75 g, 2,7 mmol) em THF (10 ml) e a mistura foi agitada a 70°C durante 16 h e, então, resfriada até RT. Água (50 ml) foi adicionada e o produto foi extraído com DCM (150 ml). A solução orgânica foi passada através de uma membrana hidrofóbica e, então, concentrada a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em gel de sílica (0 a 10% de EtOAc em iso-hexano) para produzir 1-bromo-5-ciclobutoxi-2,3-difluorobenzeno I-2 como um óleo incolor: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,74 (ddd, J = 4,9, 3,0, 2,2 Hz, 1H), 6,59 (ddd, J = 11,5, 6,1, 3,0 Hz, 1H), 4,60-4,49 (m, 1 H), 2,50-2,37 (m, 2H), 2,21-2,07 (m, 2H), 1,94-,81 (m, 1 H), 1,76-1,61 (m, 1H).

Intermediário 3 (I-3)



[0452] Uma solução de ciclobutanol (125 μ l, 1,60 mmol) em THF seco (1 ml) foi adicionada por gotejamento a uma suspensão de NaH (60% em p/p em óleo, 65 mg, 1,6 mmol) em THF seco (5 ml) sob nitrogênio. A mistura foi agitada a RT durante 10 min, antes de uma solução de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina I-3a (250 mg, 1,5 mmol) em THF (1 ml) ser adicionada por gotejamento. A mistura de reação foi agitada a RT durante 16 h, então, dividida entre NH_4Cl sat. aq. (50 ml) e EtOAc (100 ml). A solução orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica (0 a 10% de EtOAc em iso-hexano) para produzir 2-cloro-4-ciclobutoxi-5-fluoropirimidina I-3 como um óleo incolor: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,19 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 5,41-5,28 (m, 1 H), 2,60-2,44 (m, 2H), 2,35-2,16 (m, 2H), 1,99-1,85 (m, 1 H), 1,82-1,65 (m, 1H).

INTERMEDIÁRIO 4 (I-4)

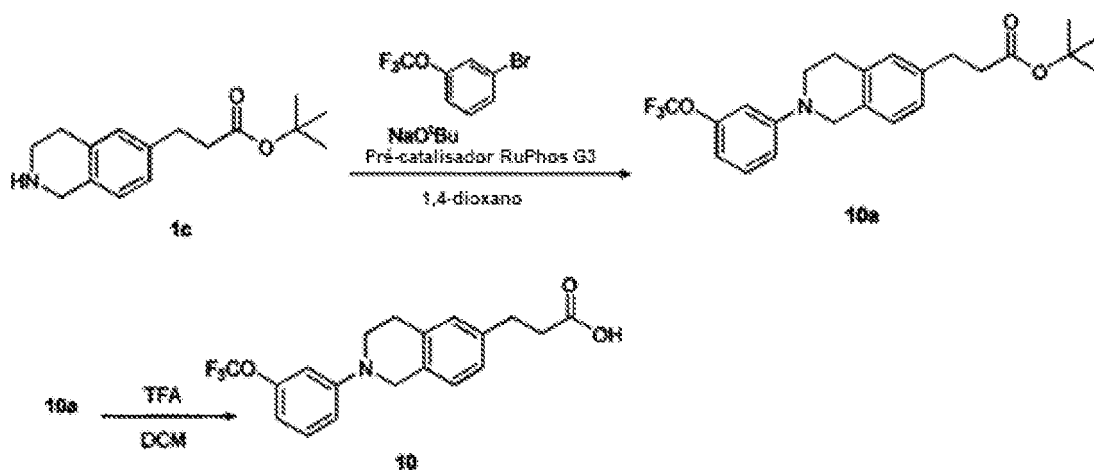


[0453] Um frasco foi carregado com 3-bromo-4-fluorofenol I-1e (300 mg, 1,57 mmol), iodeto de cobre(I) (30 mg, 0,157 mmol), ácido 2-picolínico (39 mg, 0,314 mmol), fosfato de potássio anidro tribásico (0,67 g, 3,14 mmol) e DMSO anidro (3,1 ml). O frasco foi evacuado e

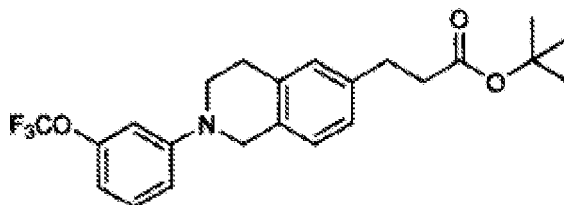
preenchido com argônio (4 x). Iodobenzeno (641 mg, 3,14 mmol) foi adicionado e a mistura foi aquecida a 90°C durante 36 h. A mistura de reação foi resfriada até RT, diluída com 2 ml de água e o produto foi extraído com EtOAc (4 x). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com Na₂SO₄, filtradas e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica (éter de petróleo) para produzir 2-bromo-1-fluoro-4-fenoxibenzeno como um óleo incolor: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,39-7,33 (m, 2H), 7,19 (dd, J = 5,7, 2,9 Hz, 1H), 7,16-7,11 (m, 1 H), 7,11-7,06 (m, 1 H), 7,01-6,97 (m, 2H), 6,96-6,90 (m, 1H).

ESQUEMA EXPERIMENTAL 2

[0454] Composto 10 ácido 3-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico



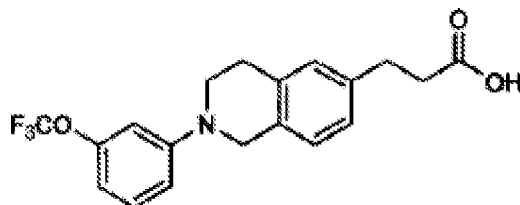
[0455] a) Procedimento para a preparação de 10a



[0456] 3-(1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoato de terc-butila 1c (100 mg, 0,4 mmol), NaO^tBu (60 mg, 0,62 mmol), 1-bromo-3-(trifluorometoxi)benzeno (100 mg, 0,4 mmol) e pré-catalisador

RuPhos G3 (10 mg, 12 μmol) foram colocados num frasco lacrado que foi, então, evacuado e preenchido com nitrogênio três vezes. 1,4-Dioxano (2 ml) foi adicionado e o frasco foi novamente evacuado e preenchido com nitrogênio três vezes. A mistura foi agitada, sob nitrogênio a 85°C durante 30 min e, então, resfriada até RT e AcOH (50 μl , 0,9 mmol) foi adicionado. A mistura foi diluído com NH_4Cl sat. aq. (5 ml) e o produto foi extraído com EtOAc (5 ml). A solução orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada e concentrada a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em gel de sílica (0 a 50% de EtOAc em iso-hexano) para produzir 3-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoato de terc-butila 10a: m/z 422 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ES^+). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,26 (d, $J = 16,5$ Hz, 1 H), 7,12-6,99 (m, 3H), 6,87 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 6,76 (s, 1H), 6,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,56 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,96 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,88 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,53 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 1,42 (s, 9H).

[0457] b) Procedimento para a preparação de Composto 10 ácido 3-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico



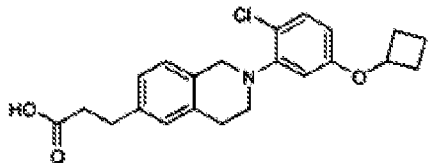
[0458] Uma solução de 3-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoato de terc-butila 10a (60 mg, 0,14 mmol) em DCM (200 μl) foi tratada com TFA (100 μl , 0,14 mmol) e a mistura foi agitada a RT durante 2 h e, então, concentrada a vácuo. Os solventes residuais foram removidos por coevaporação com 10% (7N NH_3 em MeOH) em DCM e, então, o produto foi purificado por cromatografia em gel de sílica (0 a 50% de EtOAc em iso-hexano) para produzir ácido 3-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico 10 como um sólido branco: m/z 366

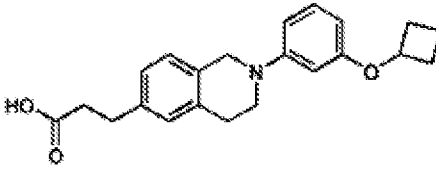
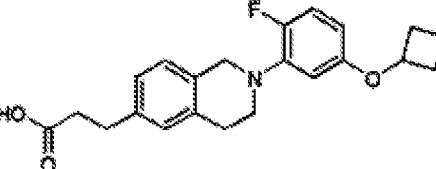
[M+H]⁺ (ES⁺). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,15 (s, 1 H), 7,31 (t, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,15 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,09-7,02 (m, 2H), 6,98 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 6,65 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 4,39 (s, 2H), 3,55 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,56-2,51 (m, 2H).

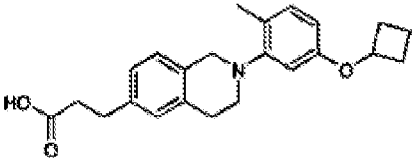
[0459] pEC₅₀ de GPR120 humano 6,8

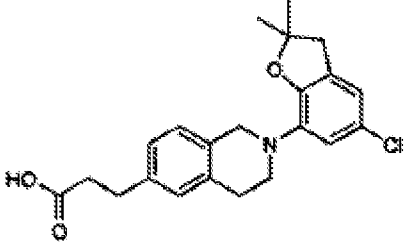
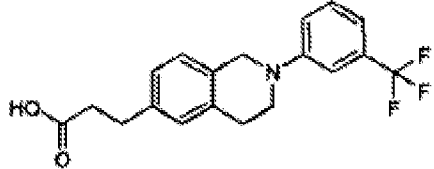
[0460] Os seguintes compostos foram preparados usando materiais de partida adequados num procedimento análogo àquele descrito no Esquema experimental 2.

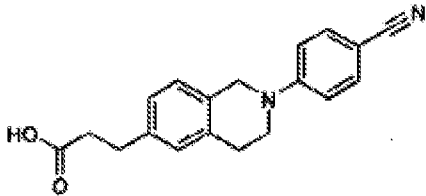
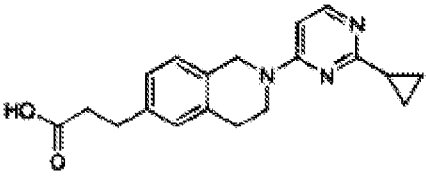
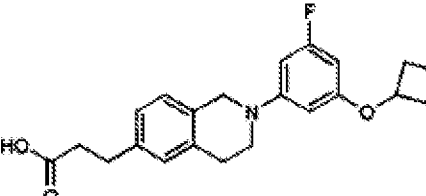
[0461] Em que os materiais de partida não são descritos na literatura, sua síntese é descrita abaixo.

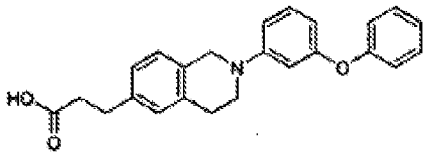
Exem- plo	Estrutura	[M+H] +	RMN	hGPR12 0 pEC50
11	 <p>ácido 3-(2-(2-cloro-5-ciclobutoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)propanoico</p>	386	(CDCl ₃) δ 7,17 (d, J = 8,7,1H), 6,99-6,92 (m, 3 H), 6,53 (d, J 2,8, 1 H), 6,35 (dd, J 8,7, 2,8, 1H), 4,59-4,44 (m, 1 H), 4,14 (s, 2 H), 3,30 (t, J 5,8, 2 H), 2,92 (t, J 5,8, 2 H), 2,86 (t, J 7,8, 2 H), 2,61 (dd, J 8,4, 7,2, 2 H), 2,38-2,24 (m, 2 H), 2,07 (dtd, J12,6, 10,0, 7,9, 2 H).	7,3

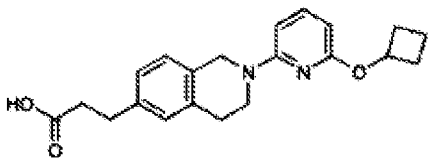
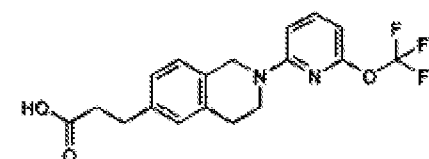
12	 <p>ácido 3-(2-(3-ciclobutoxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico</p>	352	<p>(CDCl₃) δ 7,08 (t, J 8,2, 1 H), 7,03-6,90 (m, 3 H), 6,49 (ddd, J 8,3, 2,4, 0,8, 1 H), 6,37 (t, J 2,4, 1 H), 6,20 (ddd, J 8,1, 2,3, 0,8, 1 H), 4,63-4,46 (m, 1 H), 4,29 (s, 2 H), 3,45 (t, J 5,9, 2 H), 2,90-2,81 (m, 4 H), 2,60 (dd, J 8,4, 7,2, 2 H), 2,44-2,27 (m, 2 H), 2,10 (dtd, J 12,6, 10,0, 7,9, 2 H)</p>
13	 <p>ácido 3-(2-(5-ciclobutoxi-2-fluorofenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico</p>	370	<p>(CDCl₃) δ 6,97-6,90 (m, 3 H), 6,85 (dd, J 12,2, 8,8, 1H), 6,42 (dd, J 7,4, 2,9,1 H), 6,23 (dt, J 8,8, 3,1,1 H), 4,54-4,40 (m, 1 H), 4,18 (s, 2 H), 3,35 (t, J 5,8, 2 H), 2,92-2,78 (m, 4</p>

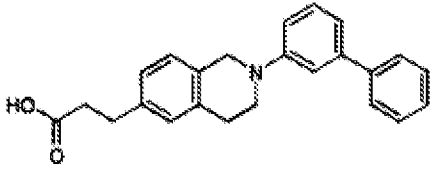
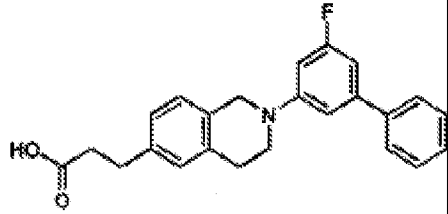
			H), 2,61 (dd, J 8,4, 7,2, 2 H), 2,33 (dddt, J 9,5, 8,1, 6,8, 2,7, 2 H), 2,15-1,99 (m, 2 H), 1,83-1,69 (m, 1 H), 1,66-1,51 (m, 1 H).	
14	 <p>ácido 3-(2-(5-ciclobutoxi-2-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)propanoico /</p>	366	(DMSO-d ₆) δ 12,13 (s, 1H), 7,09-6,98 (m, 4H), 6,55 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,44 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 4,62 (quint, J = 7,1 Hz, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,11 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,56-2,52 (m, 2H), 2,44-2,32 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,11-1,93 (m, 2H), 1,82-1,70 (m, 1H), 1,70-1,55 (m, 1H).	7,3

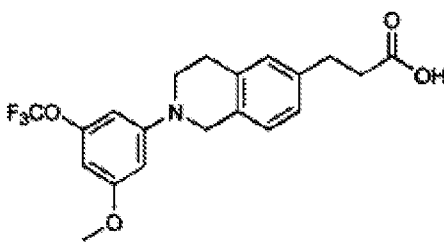
15	 <p>ácido 3-(2-(5-cloro-2,2-dimetil-2,3-di-hidrobenzofuran-7-il)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico</p>	386	<p>(DMSO-d₆) δ 7,06 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,00 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,42 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,82 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 1,44 (s, 6H).</p>	6,2
16	 <p>ácido 3-(2-(3-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico</p>	350	<p>(DMSO-d₆) δ 12,11 (s, 1H), 7,43 (td, J = 8,0, 7,5, 0,9 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 7,21-7,12 (m, 2H), 7,10-6,96 (m, 3H), 4,43 (s, 2H), 3,59 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,54-2,50 (m, 2H).</p>	6,3

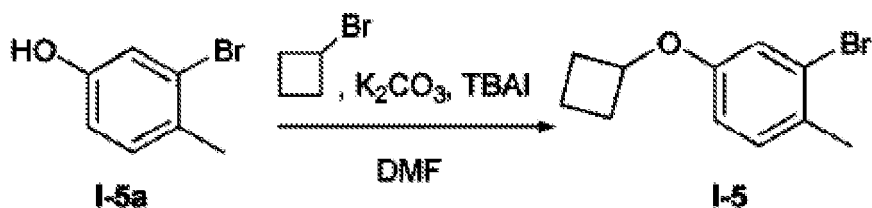
17	 <p>ácido 3-(2-(4-cianofenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico</p>	307	<p>(DMSO-d₆) δ 7,62-7,57 (m, 2H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,09-7,00 (m, 4H), 4,50 (s, 2H), 3,63 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,79 (t, J = 7,6 Hz, 2H).</p>	5,1
18	 <p>ácido 3-(2-(2-ciclopropilpirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico</p>	324	<p>(DMSO-d₆) δ 12,19 (s, 1H), 8,16 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,27-7,21 (m, 1H), 7,16 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 2,96-2,82 (m, 4H), 2,06 (tt, J = 7,9, 4,9 Hz, 1H), 1,10- 0,95 (m, 4H).</p>	4,6
19		370	<p>(CDCl₃) δ 7,10- 7,00 (m, 3H), 6,23 (dt, J = 12,2, 2,2 Hz, 1H), 6,17 (t, J = 1,8 Hz, 1H),</p>	7,6

	<p>ácido 3-(2-(3-ciclobutoxi-5-fluorofenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico</p>		<p>5,97 (dt, J = 10,5, 2,1 Hz, 1H), 4,65-4,56 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,50 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,96-2,90 (m, 4H), 2,68 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,49-2,39 (m, 2H), 2,22-2,10 (m, 2H), 1,91-1,80 (m, 1H), 1,75-1,62 (m, 1H)</p>	
20	<p>  ácido 3-(2-(3-fenoxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico </p>	374	<p>(DMSO-d₆) δ 12,14 (s, 1H), 7,41-7,32 (m, 2H), 7,21 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,15-7,08 (m, 2H), 7,04 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,01-6,96 (m, 2H), 6,81-6,75 (m, 1H), 6,66 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 6,30 (ddd, J = 8,0, 2,2, 0,8 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,51 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,78 (t, J</p>	7,6

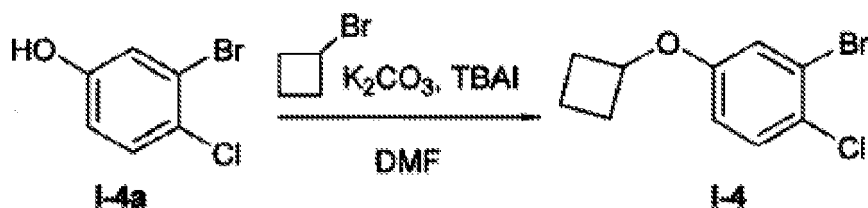
			= 7,6 Hz, 2H).	
21	 <p>ácido 3-(2-(6-ciclobutoxipiridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)propanoico</p>	353	(DMSO-d ₆) δ 12,11 (s, 1H), 7,49-7,40 (m, 1H), 7,14 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,08-6,99 (m, 2H), 6,33 (dd, J = 8,0, 3,9 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,11-5,00 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,76 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,41 (dddt, J = 9,5, 7,9, 6,9, 2,6 Hz, 2H), 2,10-1,96 (m, 2H), 1,85-1,72 (m, 1H), 1,72-1,59 (m, 1H).	7,4
22	 <p>ácido 3-(2-(6-(trifluorometoxi)piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)propanoico</p>	367	(DMSO-d ₆) δ 12,11 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 8,4, 7,6 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,06 (d, J =	6,5

	1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico		6,8 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,77 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 7,6 Hz, 2H).	
23	 <p>ácido 3-(2-([1,1'-bifenil]-3-il)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico</p>	358	(DMSO-d ₆) δ 12,12 (s, 1H), 7,72-7,63 (m, 2H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,40-7,34 (m, 1H), 7,31 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,18-7,13 (m, 1H), 7,07-6,97 (m, 4H), 4,43 (s, 2H), 3,60 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,91 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 7,6 Hz, 2H).	6,4
24		376	(DMSO-d ₆) δ 12,11 (s, 1H), 7,72-7,67 (m, 2H), 7,51-7,43 (m, 2H),	6,4

	<p>ácido 3-(2-(5-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico</p>		<p>7,43-7,34 (m, 1H), 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,08-7,04 (m, 2H), 7,02 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 6,83-6,79 (m, 1H), 6,77 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,62 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,79 (t, J = 7,6 Hz, 2H).</p>	
25	 <p>ácido 3-(2-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico</p>	396	<p>(DMSO-d₆) δ 12,13 (s, 1H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 6,49 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 6,25 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,54 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,57-2,52 (m, 2H, sobreposto com pico de DMSO)</p>	7,2

INTERMEDIÁRIO 5 (I-5)

[0462] Uma mistura de solução de 3-bromo-4-metilfenol I-5a (250 mg, 1,3 mmol), K_2CO_3 (380 mg, 2,8 mmol), KI (10 mg, 60 μ mol) e bromociclobutano (0,2 ml, 2 mmol) em DMF (3 ml) foi agitada a 95°C durante 16 h, então, resfriada até RT e 20% em p/p de solução de NaCl (50 ml) foram adicionados. O produto foi extraído com EtOAc (20 ml), a solução orgânica foi seca com $MgSO_4$, filtrada e concentrada a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em gel de sílica (0 a 10% de EtOAc em iso-hexano) para produzir 2-bromo-4-ciclobutoxi-1-metilbenzeno I-5 como um óleo incolor: RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,12 (dd, $J = 8,4, 0,8$ Hz, 1 H), 7,02 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,70 (dd, $J = 8,4, 2,6$ Hz, 1 H), 4,66-4,54 (m, 1H), 2,52-2,39 (m, 2H), 2,33 (d, $J = 0,6$ Hz, 3H), 2,24-2,08 (m, 2H), 1,94-1,80 (m, 1 H), 1,78-1,61 (m, 1 H).

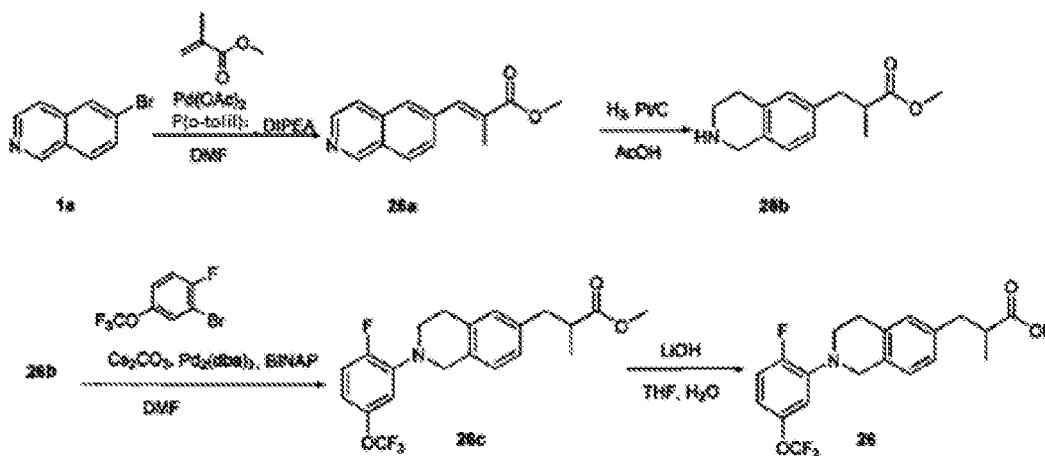
INTERMEDIÁRIO 6 (I-6)

[0463] Uma mistura de solução de 3-bromo-4-clorofenol I-4a (0,3 g, 1,446 mmol), K_2CO_3 (0,50 g, 3,6 mmol) e bromociclobutano (0,16 ml, 1,7 mmol) em DMF (5 ml) foi agitada a 100°C durante 16 h, então, resfriada até RT e solução sat. de $NaHCO_3$ (15 ml) foi adicionada. O produto foi extraído com MTBE (90 ml), a solução orgânica foi seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em gel de sílica (0 a 10% de EtOAc em iso-hexano) para

produzir 2-bromo-1-cloro-4-ciclobutoxibenzeno I-4 como um óleo incolor: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,31-7,21 (m, 1 H), 7,03 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 6,68 (dd, $J = 8,9, 2,9$ Hz, 1 H), 4,61-4,50 (m, 1 H), 2,47-2,35 (m, 2H), 2,19-2,05 (m, 2H), 1,90-1,78 (m, 1H), 1,74-1,59 (m, 1H).

ESQUEMA EXPERIMENTAL 3

[0464] Composto 26 ácido 3-(2-(2-Fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)2-metilpropanoico



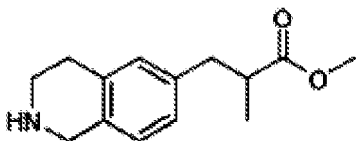
[0465] a) Procedimento para a preparação de 26a



[0466] Um frasco foi carregado com 6-bromoisoquinolina 1a (500 mg, 2,4 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (22 mg, 0,10 mmol), tri(*o*-tolil)fosfina (52 mg, 0,17 mmol), DIPEA (0,84 ml, 4,8 mmol) e DMF (4,8 ml). O frasco foi evacuado e preenchido com argônio três vezes antes da adição de metacrilato de metila (0,5 ml, 0,2 mmol). A mistura foi agitada a 80°C durante 2,5 h e, então, resfriada até RT, diluída com EtOAc e filtrada. O filtrado foi diluído com água e extraído com EtOAc (3 x). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com Na_2SO_4 , filtradas e concentradas a vácuo em celite. A purificação por cromatografia em gel de sílica (25 a 50% de EtOAc em éter de petróleo) produziu uma mistura de 3-(isoquinolin-6-il)-2-

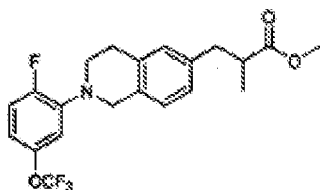
metilacrilato de metila 26a (contaminado com o isômero menor 2-(isoquinolin-6-ilmetil)acrilato de metila) como um óleo amarelo que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,25 (s, 1 H), 8,55 (d, $J = 5,8$ Hz, 1 H), 7,96 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,80 (d, $J = 12,1$ Hz, 2H), 7,67-7,56 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,18 (d, $J = 1,5$ Hz, 3H); ESI-HRMS calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 228,1019, encontrado 228,1024.

[0467] b) Procedimento para a preparação de 26b



[0468] Uma mistura de 3-(isoquinolin-6-il)-2-metilacrilato de metila e 2-(isoquinolin-6-ilmetil)acrilato de metila 26a (278 mg, 1,22 mmol) e Pt/C a 5% (239,2 mg, 61 μmol Pt) em AcOH (12 ml) foi aquecida a 50°C sob uma atmosfera de H_2 . Após 22 h, a mistura foi resfriada até RT e filtrada através de um tampão de celite, lavando com EtOAc. O filtrado foi concentrado a vácuo e o óleo foi dividido entre EtOAc e Na_2CO_3 sat. (30 ml). A solução orgânica foi lavada com salmoura, seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi dissolvido em DCM e concentrado a vácuo para gerar 2-metil-3-(1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoato de metila 26b como um óleo amarelo que foi usado sem purificação adicional: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,93-6,91 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,12 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,01-2,93 (m, 1 H), 2,76 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,75-2,66 (m, 1 H), 2,59 (dd, $J = 13,3, 7,8$ Hz, 1 H), 1,14 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H); ESI-HRMS calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 234,1489, encontrado 234,1494.

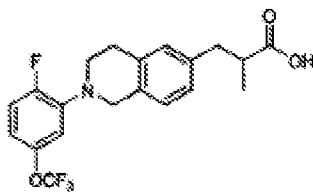
[0469] c) Procedimento para a preparação de 26c



[0470] 2-Metil-3-(1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-

il)propanoato de metila 26b (110 mg, 0,48 mmol), CS_2CO_3 (310 mg, 0,96 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (45 mg, 49 μmol), BINAP (60,9 mg, 98 μmol), 2-bromo-1-fluoro-4-(trifluorometoxi)benzeno (140 mg, 0,54 mmol) e DMF (3,7 ml) foram colocados num frasco lacrado que foi, então, evacuado e preenchido com argônio três vezes. A mistura foi aquecida a 90°C durante 24 h e, então, resfriada até a temperatura ambiente e filtrada através de um tampão de sílica (EtOAc como eluente). O filtrado foi diluído com água e o produto foi extraído com EtOAc. A solução orgânica foi lavada com salmoura, seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em gel de sílica (1 a 5% de EtOAc em éter de petróleo) para gerar 3-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)-2-metilpropanoato de metila 26c como um óleo incolor: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,06-6,94 (m, 4H), 6,85-6,80 (m, 1 H), 6,79-6,73 (m, 1 H), 4,27 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,45 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,04-2,94 (m, 3H), 2,78-2,68 (m, 1H), 2,66-2,59 (m, 1 H), 1,16 (d, J = 6,9 Hz, 3H); ESI-HRMS calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_4\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 412,1530, encontrado 412,1519.

[0471] d) Procedimento para a preparação de Composto 26 ácido 3-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)-2-metilpropanoico

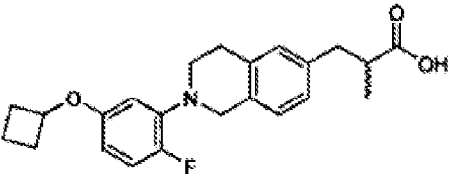


[0472] Uma mistura de 3-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)-2-metilpropanoato de metila 26c (81 mg, 0,20 mmol) e $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (35 mg, 0,84 mmol) em THF (1,5 ml) e água (1,5 ml) foi agitada a 45°C durante 5 h. A mistura de reação foi resfriada até RT e acidificada (pH 1) mediante a adição de HCl 1 M (aq.). O produto foi extraído com EtOAc e a solução orgânica foi lavada com salmoura, seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada a vácuo. O produto foi purificado por

cromatografia em gel de sílica (38% de EtOAc com 0,01% de AcOH em éter de petróleo) para produzir ácido 3-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)-2-metilpropanoico 26 como um sólido branco: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,06-6,97 (m, 4H), 6,83 (dd, $J = 7,2, 2,7$ Hz, 1 H), 6,79-6,74 (m, 1 H), 4,27 (s, 2H), 3,45 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,09-3,01 (m, 1 H), 2,98 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,81-2,72 (m, 1 H), 2,68-2,60 (m, 1 H), 1,19 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H); ESI-HRMS calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 398,1374, encontrado 398,1383.

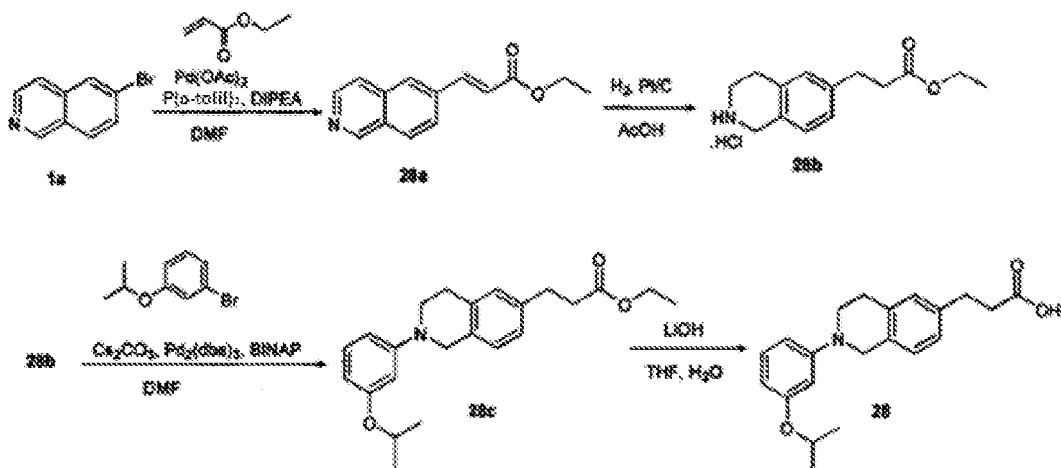
[0473] pEC_{50} de GPR120 humano 7,1

[0474] Os seguintes compostos foram preparados usando materiais de partida adequados num procedimento análogo àquele descrito no Esquema experimental 3.

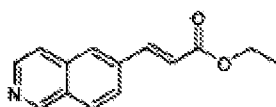
Exem- plo	Estrutura	$[\text{M}+\text{H}]^+$	RMN	pEC_{50} de hGPR1 20
27	 <p>ácido 3-(2-(5-ciclobutoxi-2-fluorofenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)-2-metilpropanoico</p>	384	(CDCl_3) δ 7,05-6,88 (m, 4H), 6,52-6,47 (m, 1H), 6,33-6,27 (m, 1H), 4,59-4,50 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,41 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,08-3,00 (m, 1H), 2,94 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,66-2,58 (m, 1H), 2,44-2,34 (m, 2H), 2,19-2,07 (m, 2H), 1,89-1,78 (m, 1H), 1,72-1,59 (m, 1H), 1,18 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H)	7,0

ESQUEMA EXPERIMENTAL 4

[0475] Composto 28 ácido 3-(2-(3-Isopropoxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico

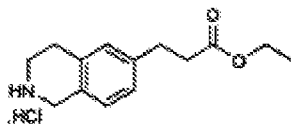


[0476] a) Procedimento para a preparação de 28a



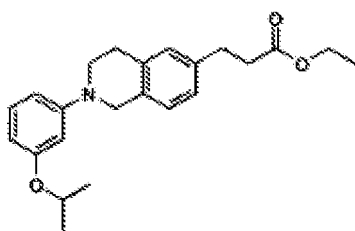
[0477] Um frasco foi carregado com 6-bromoisoquinolina 1a (5,1 g, 24 mmol), Pd(OAc)₂ (58 mg, 0,26 mmol), tri-(o-tolil)fosfina (156 mg, 0,513 mmol), DMF (33 ml) e DIPEA (8,4 ml, 48 mmol). O frasco foi evacuado e preenchido com argônio três vezes antes da adição de acrilato de etila (3,9 ml, 37 mmol) e aquecido a 90°C durante 18 h. A reação foi resfriada até RT, diluída com EtOAc e filtrada através de um tampão curto de sílica. O filtrado foi diluído com água e o produto foi extraído com EtOAc. A solução orgânica foi lavada com salmoura, seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo. O produto foi purificado por recristalização a partir de EtOAc para gerar (E)-3-(isoquinolin-6-il)acrilato de etila 28a como cristais amarelos claros: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,25 (s, 1 H), 8,57 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,83 (d, J = 16,1 Hz, 1 H), 7,78 (dd, J = 8,6, 1,6 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,31 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ESI-HRMS calculado para C₁₄H₁₄NO₂ (M+H⁺) 228,1019, encontrado 228,1024.

[0478] b) Procedimento para a preparação de 28b



[0479] (E)-3-(isoquinolin-6-il)acrilato de etila 28a (3,1 g, 14 mmol) foi dissolvida em AcOH glacial (130 ml) e sob uma manta de argônio, Pt/C a 5% (2,3 g, 0,58 mmol) foi adicionado. O frasco foi evacuado e preenchido com H₂ três vezes e a mistura foi agitada a 50°C sob uma atmosfera de H₂. Após 18 h, a mistura foi resfriada até RT, filtrada através de um tampão de celite, lavando com EtOAc. O filtrado foi concentrado a vácuo, então, o resíduo foi dissolvido em DCM e concentrado a vácuo. O óleo resultante foi resfriado até 0°C e HCl 4 M em dioxano (12 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada durante 5 min, em que, depois disto, o precipitado se formou. O sólido foi ressuspenso em DCM e concentrado a vácuo para gerar cloridrato de 3-(1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoato de etila 28b como um sólido branco: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,68 (br s, 2H), 7,13-6,96 (m, 3H), 4,27 (br s, 2H), 4,13 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,39 (br s, 2H), 3,09 (br s, 2H), 2,90 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,59 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ESI-HRMS calculado para C₁₄H₂₀NO₂ (M+H⁺) 234,1489, encontrado 234,1493.

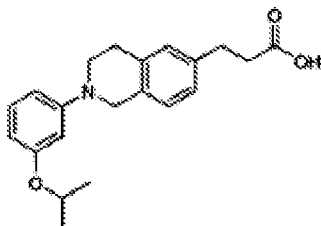
[0480] c) Procedimento para a preparação de 28c



[0481] Cloridrato de 3-(1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoato de etila 28b (136,2 mg, 0,50 mmol), CS₂CO₃ (586 mg, 1,8 mmol), pré-catalisador XPhos Pd G4 (12,4 mg, 14,5 μmol), 1-bromo-3-isopropoxibenzeno (119,5 mg, 0,55 mmol) e dioxano (2 ml) foram colocados num frasco lacrado que foi, então, evacuado e preenchido com argônio três

vezes. A mistura foi agitada a 90°C durante 18 h, então, resfriada até RT. A mistura foi filtrada através de um tampão de sílica, lavando com EtOAc e o filtrado foi concentrado a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em gel de sílica (0 a 8% de EtOAc em éter de petróleo) para gerar 3-(2-(3-isopropoxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoato de etila 28c como um óleo incolor: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,16 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,09-6,97 (m, 3H), 6,55 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1 H), 6,49 (t, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,37 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1 H), 4,61-4,50 (m, 1 H), 4,36 (s, 2H), 4,13 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,52 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,97-2,87 (m, 4H), 2,60 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 1,34 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ESI-HRMS calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 368,2220, encontrado 368,2233.

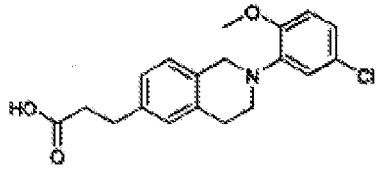
[0482] d) Procedimento para a preparação de Composto 28 ácido 3-(2-(3-Isopropoxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico



[0483] Uma mistura de 3-(2-(3-isopropoxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoato de etila 28c (120 mg, 0,32 mmol) e $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (54 mg, 1,3 mmol) em THF (5 ml) e água (5 ml) foi agitada a RT durante 18 h. A mistura foi acidificada (pH 4) mediante a adição de HCl 1 M (aq.) e o produto foi extraído com EtOAc. A solução orgânica foi lavada com salmoura, seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em gel de sílica (0 a 22% (0,01% AcOH em EtOAc) em éter de petróleo) para produzir ácido 3-(2-(3-isopropoxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico 28 como um sólido branco: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,16 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,10-6,99 (m, 3H), 6,56 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1 H), 6,50 (t, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,37 (dd, J = 8,0, 2,2 Hz, 1 H), 4,61-

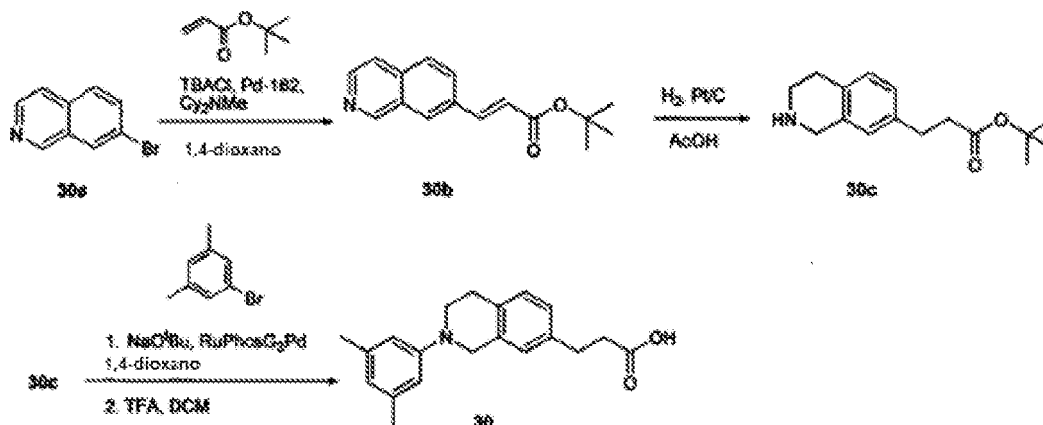
4,50 (m, 1 H), 4,36 (s, 2H), 3,53 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,93 (dd, J = 11,9, 6,7 Hz, 4H), 2,68 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 1,34 (d, J = 6,1 Hz, 6H); ESI-HRMS calculado para $C_{21}H_{26}NO_3$ ($M+H^+$) 340,1907, encontrado 340,1917. pEC_{50} de GPR120 humano 6,3

[0484] O seguinte composto foi preparado usando materiais de partida adequados num procedimento análogo àquele descrito no Esquema experimental 4.

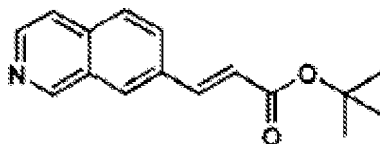
Composto	Estrutura	$[M+H]^+$	RMN	pEC_{50} de hGPR120
29	 <p>ácido 3-(2-(5-cloro-2-metoxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico</p>	346/348	(DMSO- d_6) δ 7,22-6,75 (m,6H), 4,13 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,28 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,76 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,46 (d, J = 7,6 Hz, 2H).	6,0

ESQUEMA EXPERIMENTAL 5

[0485] Composto 30 ácido 3-(2-(3,5-dimetilfenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-7-il)propanoico

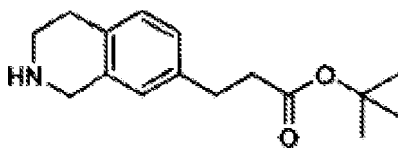


[0486] a) Procedimento para a preparação de 24b



[0487] (E)-3-(isoquinolin-7-il)acrilato de terc-butila 30b foi preparado a partir de 7-bromoisoquinolina (5 g, 24 mmol) 30a usando um procedimento essencialmente igual para o composto 1a: m/z 256 $[M+H]^+$ (ES^+). RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,30 (s, 1H), 8,58 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,07 (s, 1 H), 7,91 (dd, $J = 8,6, 1,7$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,78 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 7,69 (dt, $J = 5,8, 1,0$ Hz, 1 H), 6,55 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 1,58 (s, 9H).

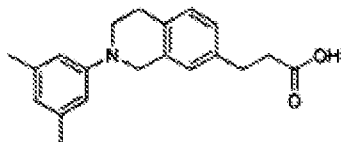
[0488] b) Procedimento para a preparação de 30c



[0489] 3-(1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-7-il)propanoato de terc-butila 30c foi preparado a partir de (E)-3-(isoquinolin-7-il)acrilato de terc-butila 30b (5 g, 19,6 mmol) usando um procedimento essencialmente igual para o composto 1c: m/z 262 $[M+H]^+$ (ES^+); RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,97-6,86 (m, 2H), 6,81-6,75 (m, 1 H), 3,91 (d, $J = 1,0$ Hz,

2H), 3,05 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 2,69 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,48-2,39 (m, 2H), 1,36 (s, 9H).

[0490] c) Procedimento para a preparação de Composto 30 ácido 3-(2-(3,5-dimetilfenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-7-il)propanoico

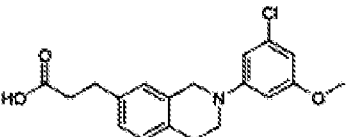
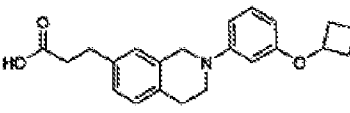


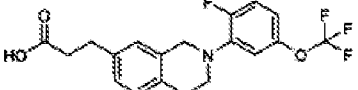
[0491] Pré-catalisador RuPhos G3 (10 mg, 12 μ mol) e NaO^tBu (75 mg, 0,78 mmol) foram colocados num frasco lacrado que foi, então, evacuado e preenchido com nitrogênio três vezes. Uma solução de 3-(1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-7-il)propanoato de terc-butila 30c (100 mg, 0,4 mmol) e 1-bromo-3,5-dimetilbenzeno (55 μ l, 0,41 mmol) em 1,4-dioxano (2 ml) foi adicionado e a mistura foi agitada, sob nitrogênio a 90°C. A mistura foi resfriada até RT e AcOH (55 μ l, 0,96 mmol) foi adicionado. A mistura foi dividida entre EtOAc (5 ml) e solução saturada de NH₄Cl (5 ml) e a solução orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e concentrada a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em gel de sílica (0 a 20% de EtOAc em iso-hexano) para produzir uma mistura do composto titular e seu éster terc-butílico. A mistura foi dissolvida em DCM (2 ml), tratada com TFA (1 ml, 13 mmol) durante 16 h e, então, concentrada a vácuo. A oxidação parcial do heterociclo foi observada e assim o resíduo foi dissolvido em DCM (5 ml), triacetoxiboroidreto de sódio (50 mg, 0,24 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada a RT durante 10 min e, então, concentrada a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em modo flash de fase reversa (15 a 75% de MeCN em água com ácido fórmico a 0,1%) para produzir ácido 3-(2-(3,5-dimetilfenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-7-il)propanoico 30 como uma goma amarela: m/z 310 [M+H]⁺ (ES⁺); RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,12 (s, 1 H), 7,09-6,97 (m, 3H), 6,60 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 6,39 (s, 1 H), 4,29 (s, 2H), 3,46 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,57-2,51

(m, 2H), 2,21 (s, 6H).

[0492] pEC₅₀ de GPR120 humano 5,8

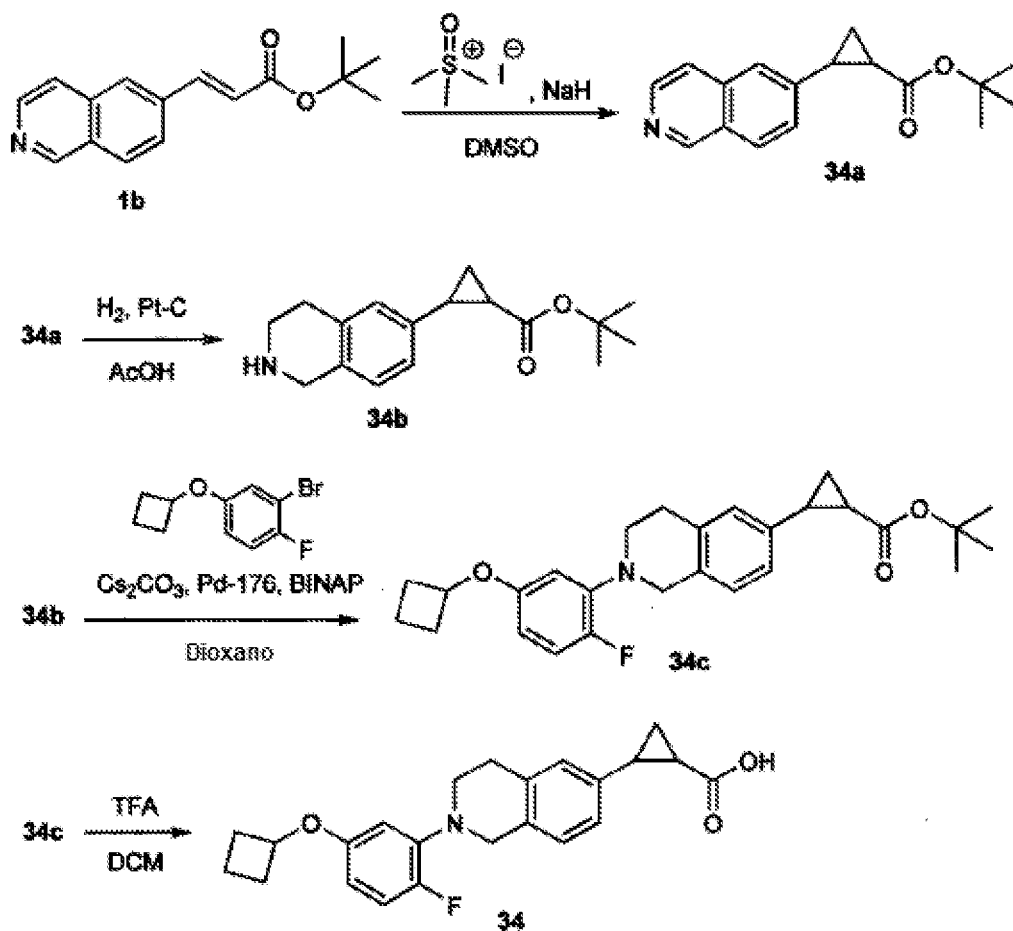
[0493] Os seguintes compostos foram preparados usando materiais de partida adequados num procedimento análogo àquele descrito no Esquema experimental 5.

Composto	Estrutura	[M+H] ⁺	RMN	pEC ₅₀ de hGPR120
31	 <p>ácido 3-(2-(3-cloro-5-metoxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-7-il)propanoico</p>	349/348	(DMSO-d ₆) δ 12,14 (s, 1H), 7,11-6,99 (m, 3H), 6,59 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,42 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 6,35 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,51 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,55-2,51 (m, 2H).	5,6
32	 <p>ácido 3-(2-(3-ciclobutoxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-7-il)propanoico</p>	366	(DMSO-d ₆) δ 7,91 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,36-7,25 (m, 2H), 6,94 (ddd, J = 7,9, 2,0, 0,9 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 6,79 (ddd, J = 8,3, 2,5, 0,9 Hz, 1H), 4,77-4,65 (m, 1H), 3,95	5,2

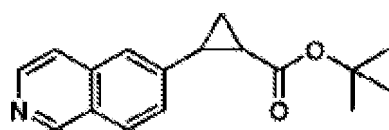
			(dd, J = 7,0, 6,1 Hz, 2H), 3,13 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,64 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,55-2,41 (m, 2H), 2,14 (dtdd, J = 12,5, 9,8, 6,7, 2,7 Hz, 2H), 1,92-1,80 (m, 1H), 1,80-1,66 (m, 1H)-COOH não observado, 1 CH ₂ sob pico de DMSO	
33	 <p>ácido 3-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-7-il)propanoico</p>	384	(clorofórmio-d) δ 7,12-6,94 (m, 4H), 6,86-6,72 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,45 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,02-2,87 (m, 4H), 2,68 (t, J = 7,7 Hz, 2H).	5,9

ESQUEMA EXPERIMENTAL 6

[0494] Composto 34 Ácido 2-(2-(5-ciclobutoxi-2-fluorofenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)ciclopropano-1-carboxílico



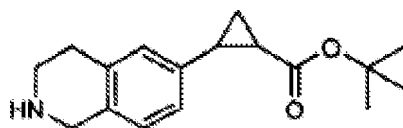
[0495] a) Procedimento para a preparação de 34a



[0496] Uma solução de iodeto de trimetilsulfoxônio (13 g, 59 mmol) em DMSO (75 ml) foi adicionada por gotejamento a uma suspensão de NaH (60% em p/p em óleo, 2,1 g, 53 mmol) em DMSO (40 ml) sob nitrogênio. A mistura foi agitada a RT por 1 h antes da adição por gotejamento de uma solução de 3-(isoquinolin-6-il)acrilato de (E)-terc-butila 1b (10 g, 36 mmol) em DMSO (50 ml). A mistura foi agitada a RT por 16 h, então, dividida entre 20% em p/p de solução de NaCl (1 l) e TBME (1 l). A solução

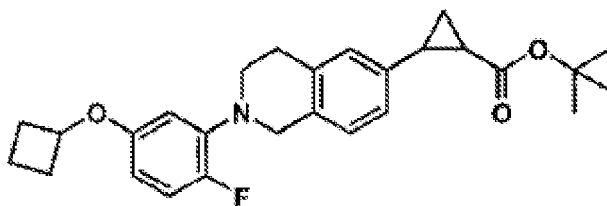
orgânica foi lavada com 20% em p/p de solução de NaCl (1 l), seca com MgSO_4 , filtrada e concentrada a vácuo. O óleo resultante foi purificado por cromatografia em gel de sílica (10 a 30% de EtOAc em iso-hexano) para produzir 2-(isoquinolin-6-il)ciclopropanocarboxilato de terc-butila 34a como um sólido incolor: m/z 270 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ES^+). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,21 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 5,9$ Hz, 1 H), 7,92 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,62 (d, $J = 5,8$ Hz, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,34 (dd, $J = 8,5, 1,7$ Hz, 1 H), 2,68-2,59 (m, 1 H), 2,05-1,95 (m, 1 H), 1,72-1,63 (m, 1 H), 1,51-1,46 (m, 9H), 1,43-1,31 (m, 1 H).

[0497] b) Procedimento de preparação de 34b



[0498] Uma mistura de 2-(isoquinolin-6-il)ciclopropanocarboxilato de terc-butila 34a (2 g, 7,4 mmol) e Pt-C a 5% (50% em p/p com água J&M typel 17) (500 mg, 0,06 mmol) em AcOH (20 ml) foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio (5 Bar) a RT durante 18 h e, então, filtrada. O filtrado foi concentrado a vácuo e o resíduo foi dividido entre NaOH 1 N (50 ml) e EtOAc (100 ml). A solução orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada e concentrada a vácuo para gerar 2-(1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)ciclopropanocarboxilato de terc-butila 34b como um óleo incolor que cristalizou em repouso: m/z 274 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ES^+). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,92 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,91-6,80 (m, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,12 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,76 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,43-2,33 (m, 1 H), 1,84-1,74 (m, 1H), 1,54-1,46 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,23-1,14 (m, 1H), -NH não observado.

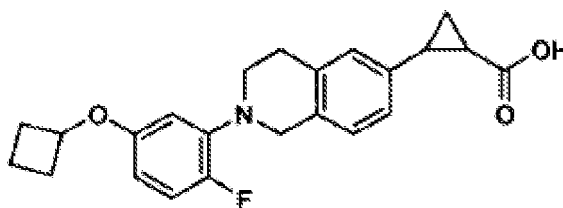
[0499] c) Procedimento para a preparação de 34c



[0500] Um frasco que contém CS_2CO_3 (3,7 g, 11

mmol), BINAP (0,2 g, 0,4 mmol) e Pd-176 [BINAP Pd(alil)]Cl•0,5C₇H₈ (0,2 g, 0,3 mmol) foi evacuado e preenchido com nitrogênio (3 vezes). Uma solução de 2-(1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)ciclopropanocarboxilato de terc-butila 34b (2,1 g, 7,5 mmol) e 2-bromo-4-ciclobutoxi-1-fluorobenzeno (2,0 g, 8,3 mmol) em 1,4-dioxano (25 ml) foi adicionada e o frasco foi novamente evacuado e preenchido com nitrogênio (4 vezes). A mistura resultante foi aquecida a 95°C (temperatura interna) por 16 h, então, resfriada até RT e dividida entre 20% em p/p de solução de NaCl (100 ml) e EtOAc (200 ml). A solução orgânica foi lavada com 20% em p/p de solução de NaCl (10 ml), seca com MgSO₄, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica (0 a 20% de EtOAc em iso-hexano) para produzir 2-(2-(5-ciclobutoxi-2-fluorofenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)ciclopropanocarboxilato de terc-butila 34c como um óleo incolor espesso: m/z 438 [M+H]⁺ (ES⁺). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,93 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,90-6,78 (m, 3H), 6,49 (s, 1 H), 6,25 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 4,47 (quint, J = 7,2 Hz, 1 H), 4,19 (s, 2H), 3,36 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,88 (s, 2H), 2,39-2,26 (m, 3H), 2,13-1,98 (m, 2H), 1,83-1,68 (m, 2H), 1,67-1,50 (m, 1 H), 1,48-1,38 (m, 1 H), 1,39 (s, 9H), 1,16-1,09 (m, 1 H).

[0501] c) Procedimento para a preparação de 34
 Ácido 2-(2-(5-ciclobutoxi-2-fluorofenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)ciclopropanocarboxílico

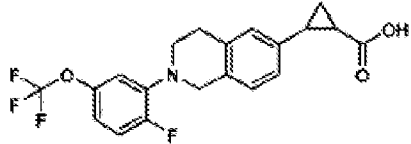


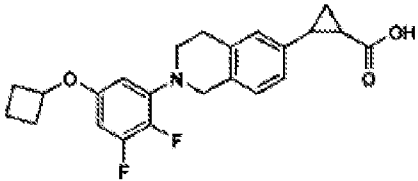
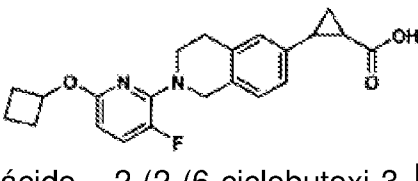
[0502] A uma solução de 2-(2-(5-ciclobutoxi-2-fluorofenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)ciclopropanocarboxilato de terc-butila 34c (2,5 g, 5,8 mmol) em DCM (20 ml) foi adicionado TFA (5 ml, 65 mmol) e triacetoxiboroidreto de sódio (0,25 g, 1,2 mmol). A mistura resultante

foi agitada a RT por 3 h e, então, dividida entre DCM (25 ml) e água (50 ml). O produto residual foi extraído da fase aquosa com DCM adicional (150 ml). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura (50 ml), passados através de uma frita hidrofóbica e, então, concentrados a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica (30 a 100% (1:1 DCM/EtOAc) em iso-hexano) para produzir ácido 2-(2-(5-ciclobutoxi-2-fluorofenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)ciclopropanocarboxílico 34 como um sólido esbranquiçado e mistura racêmica de enantiômeros trans: m/z 382 [M+H]⁺ (ES⁺). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,08 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,02 (dd, J = 12,6, 8,8 Hz, 1 H), 6,99-6,92 (m, 2H), 6,47 (dd, J = 7,5, 3,0 Hz, 1 H), 6,36 (dt, J = 8,8, 3,1 Hz, 1 H), 4,61 (quint, J = 7,1 Hz, 1 H), 4,18 (s, 2H), 3,34 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,43-2,27 (m, 3H), 2,06-1,92 (m, 2H), 1,81-1,69 (m, 2H), 1,69-1,49 (m, 1 H), 1,46-1,36 (m, 1 H), 1,36-1,26 (m, 1 H), -COOH não observado.

[0503] pEC₅₀ de GPR120 humano 6,8

[0504] Os seguintes compostos foram preparados usando materiais de partida adequados num procedimento análogo àquele descrito no Esquema experimental 6.

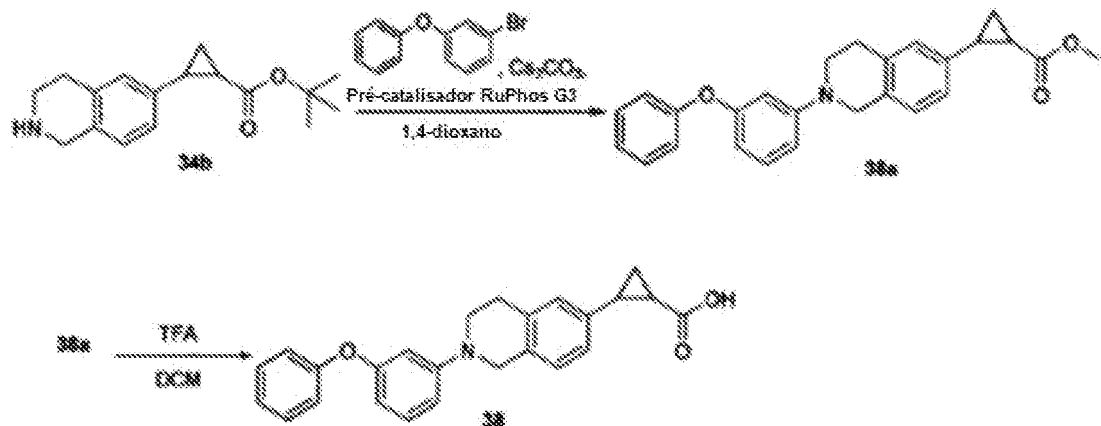
Composto	Estrutura	[M+H] ⁺	RMN	pEC ₅₀ de hGPR120
35	 <p>ácido 2-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-</p>	396	(CDCl ₃) δ 7,08-7,00 (m, 2H), 6,97-6,85 (m, 3H), 6,83-6,75 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,53-3,41 (m, 2H), 2,99 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,64-2,53 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,65 (dt, J = 9,6, 4,9 Hz, 1H),	7,0

	il)ciclopropano-1-carboxílico		1,44-1,36 (m, 1H), - COOH não observado.	
36	 <p>ácido 2-(2-(5-ciclobutoxi-2,3-difluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)ciclopropano-1-carboxílico</p>	400	(DMSO-d ₆) δ 12,27 (s, 1H), 7,09 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,00-6,91 (m, 2H), 6,50-6,40 (m, 1H), 6,28 (dt, J = 6,8, 2,4 Hz, 1H), 4,63 (quint, J = 7,1 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,39 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,45-2,29 (m, 3H), 2,05-1,90 (m, 2H), 1,82-1,70 (m, 2H), 1,68-1,54 (m, 1H), 1,44-1,36 (m, 1H), 1,36-1,26 (m, 1H).	7,0
37	 <p>ácido 2-(2-(6-ciclobutoxi-3-fluoropiridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)ciclopropano-1-carboxílico</p>	383	(DMSO-d ₆) δ 12,27 (s, 1H), 7,42 (dd, J = 12,8, 8,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,99-6,90 (m, 2H), 6,07 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 4,96 (quint, J = 7,4 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,71 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,41-2,28 (m, 3H), 2,07-1,94 (m, 2H), 1,85-1,70 (m, 2H), 1,70-1,57 (m, 1H), 1,45-1,35 (m, 1H), 1,35-1,25 (m, 1H).	7,4

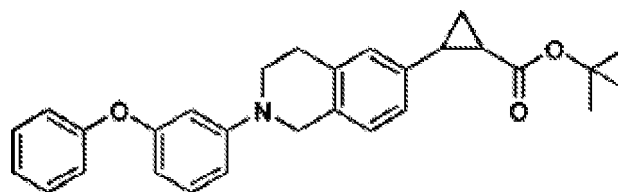
ESQUEMA EXPERIMENTAL 7

[0505] Composto 38 ácido 2-(2-(3-fenoxifenil)-

1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)ciclopropano-1-carboxílico



[0506] a) Procedimento para a preparação de 38a

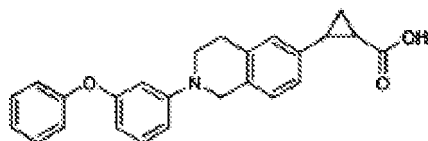


[0507] Um frasco que contém CS_2CO_3 (0,21 g, 0,64

mmol), 2-(1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)ciclopropanocarboxilato de terc-butila 34b (0,12 g, 0,42 mmol) e RuPhos Pd G3 (11 mg, 0,013 mmol) foi evacuado a vácuo e preenchido com nitrogênio 3 vezes. Uma solução de 1-bromo-3-fenoxibenzeno (0,12 g, 0,47 mmol) em 1,4-dioxano (2 ml) foi adicionada e o frasco foi novamente evacuado a vácuo e preenchido com nitrogênio 3 vezes. A mistura resultante foi aquecida a 90°C por 16 h, então, resfriada até RT e água (5 ml) foi adicionada. O produto foi extraído com DCM (15 ml) e a solução orgânica foi passada através de uma membrana hidrofóbica e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica (0 a 20% de EtOAc em iso-hexano) para produzir 2-(2-(3-fenoxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)ciclopropanocarboxilato de terc-butila 38a como um óleo incolor espesso: m/z 422 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ES^+). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,38-7,29 (m, 2H), 7,22 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,12-7,00 (m, 4H), 6,91 (d,

J = 8,6 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 6,44 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 4,37 (s, 2H), 3,53 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,45-2,36 (m, 1 H), 1,86-1,73 (m, 1 H), 1,52 (dt, J = 9,5, 4,8 Hz, 1 H), 1,47 (s, 9H), 1,26-1,18 (m, 1 H).

[0508] b) Procedimento para a preparação de Composto 38 Ácido 2-(2-(3-fenoxifenil)-1,2,3,4,-tetra-hidroisoquinolin-6-il)ciclopropanocarboxílico

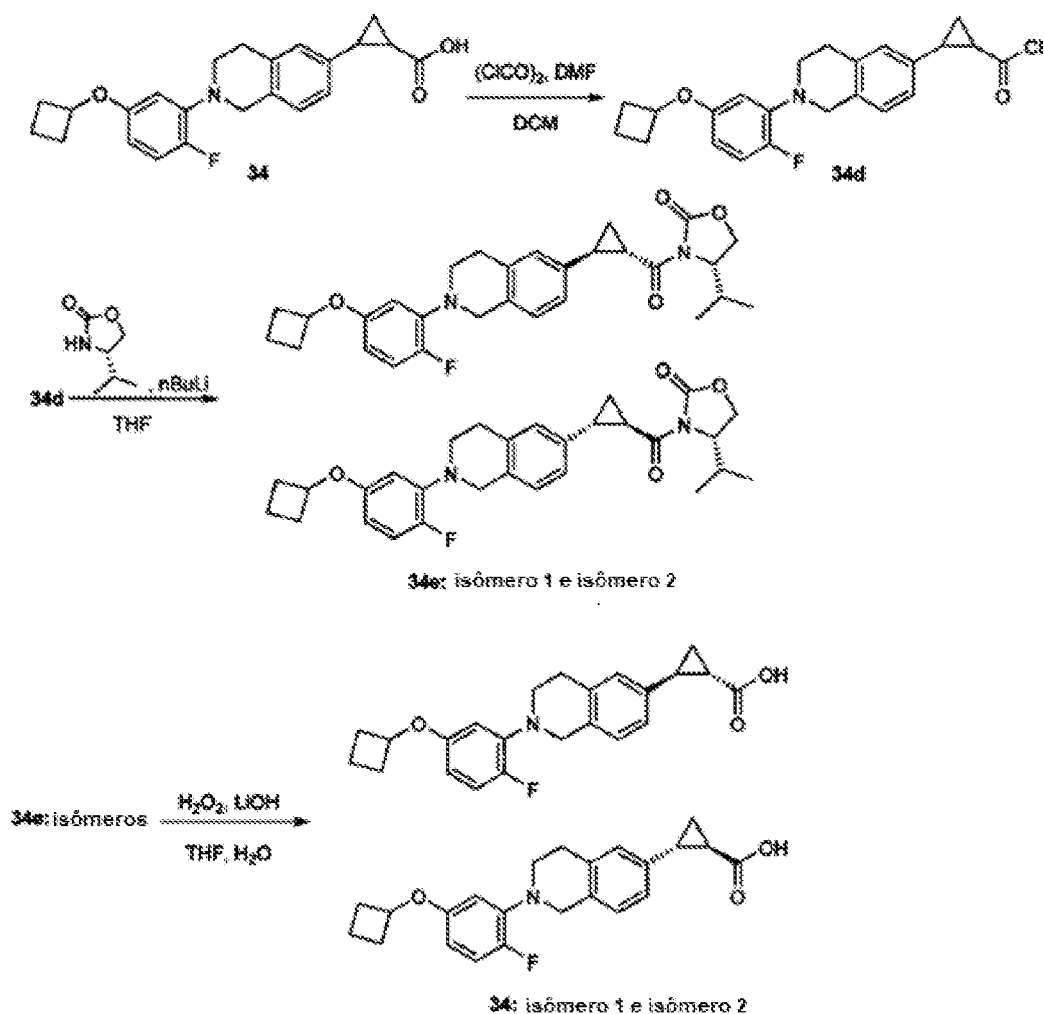


[0509] Uma solução de 2-(2-(3-fenoxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)ciclopropanocarboxilato de terc-butila 38a (125 mg, 0,28 mmol) em DCM (2 ml) foi tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (60 mg, 0,28 mmol) e TFA (1 ml, 13 mmol) e a mistura foi agitada a RT por 1 h. Água (2 ml) foi adicionada e o produto foi extraído com DCM (15 ml). A solução orgânica foi passada através de uma membrana hidrofóbica e, então, concentrada a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em modo flash de fase reversa (25 a 100% de MeCN em água com ácido fórmico a 0,1%) para produzir ácido 2-(2-(3-fenoxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)ciclopropanocarboxílico 38 como um sólido incolor: m/z 386 [M+H]⁺ (ES⁺). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,30 (s, 1 H), 7,41-7,32 (m, 2H), 7,20 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,15-7,07 (m, 2H), 7,01-6,94 (m, 4H), 6,77 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1 H), 6,65 (t, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,29 (dd, J = 7,9, 2,2 Hz, 1 H), 4,34 (s, 2H), 3,50 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,37-2,29 (m, 1 H), 1,80-1,72 (m, 1 H), 1,39 (dt, J = 9,2, 4,6 Hz, 1H), 1,35-1,26 (m, 1 H).

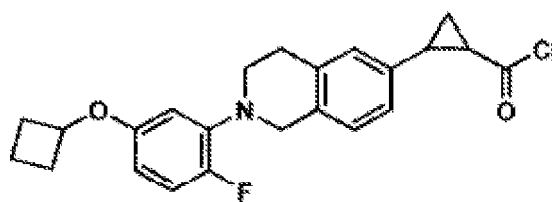
[0510] pEC₅₀ de GPR120 humano 7,2

ESQUEMA EXPERIMENTAL 8

[0511] Compostos 34-isômero 1 e 34-isômero 2
Ácido 2-(2-(5-ciclobutoxi-2-fluorofenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)ciclopropano-1-carboxílico



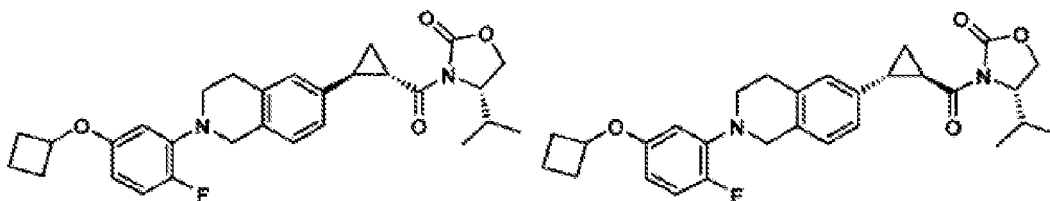
[0512] a) Procedimento para a preparação de 34d



[0513] Cloreto de oxalila (0,5 ml, 6 mmol) e DMF (1 gota) foram sequencialmente adicionados a uma solução de ácido 2-(2-(5-ciclobutoxi-2-fluorofenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)ciclopropanocarboxílico **34** (1,9 g, 4,7 mmol) em DCM (20 ml) a 0°C. A mistura foi agitada a 0°C durante 15 min, então, aquecida até RT e agitada

durante 2 h adicionais. A mistura foi concentrada a vácuo para fornecer cloreto de 2-(2-(5-ciclobutoxi-2-fluorofenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)ciclopropanocarbonila 34d como uma espuma amarela que foi usada diretamente na etapa seguinte sem purificação ou análise.

[0514] b) Procedimento para a preparação de: 34e: isômero 1 e isômero 2



[0515] Uma solução de (S)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (1,3 g, 9,9 mmol) em THF (20 ml) foi resfriada até -78°C e n-BuLi (2,5 M em hexano, 3,8 ml, 9,5 mmol) foi adicionado por gotejamento mantendo a temperatura interna abaixo de -40°C . A mistura foi agitada a -78°C por 30 min, aquecida até 0°C e, então, resfriada novamente até -78°C . Uma solução de cloreto de 2-(2-(5-ciclobutoxi-2-fluorofenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)ciclopropanocarbonila 34d (1,9 g, 4,7 mmol) em THF (20 ml) foi adicionada por gotejamento mantendo a temperatura interna abaixo de -55°C . A mistura resultante foi agitada a -78°C por 30 min, então, a -40°C por 60 min. A reação foi bruscamente arrefecida mediante a adição de NH_4Cl sat. (25 ml) e o produto foi extraído com EtOAc (100 ml). A solução orgânica foi lavada com salmoura (25 ml), seca com MgSO_4 , filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica (0 a 35% de EtOAc em iso-hexano) para produzir isômero 1 e isômero 2 de (S)-3-(2-(2-(5-ciclobutoxi-2-fluorofenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)ciclopropanocarbonil)-4-isopropiloxazolidin-2-ona 34e como óleos incolores espessos: Isômero 1: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,05-6,87 (m, 4H), 6,53 (s, 1 H), 6,36-6,27 (m, 1 H), 4,60-4,51 (m, 2H), 4,50-4,41 (m, 1H), 4,34-4,18 (m, 4H), 3,60-3,51 (m, 1H), 3,42 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,95 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,46-2,32

(m, 2H), 2,21-2,07 (m, 2H), 1,91-1,77 (m, 1 H), 1,78-1,68 (m, 1 H), 1,73-1,58 (m, 1 H), 1,46-1,34 (m, 1 H), 0,92 (t, J = 6,8 Hz, 6H).

[0516] Isômero 2: m/z 493 [M+H]⁺ (ES⁺). ¹H RMN(400 MHz, CDCl₃) δ 1H RMN(400 MHz, clorofórmio-d) δ 7,12-6,87 (m, 4H), 6,58 (s, 1H), 6,33 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,55 (p, J = 7,2 Hz, 1H), 4,51-4,43 (m, 1H), 4,33-4,18 (m, 4H), 3,61-3,51 (m, 1 H), 3,45 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,97 (s, 2H), 2,69-2,59 (m, 1 H), 2,47-2,30 (m, 2H), 2,22-2,07 (m, 2H), 1,84 (q, J = 10,5 Hz, 1H), 1,75-1,60 (m, 2H), 1,44-1,34 (m, 1 H), 0,91 (dd, J = 11,9, 7,0 Hz, 6H).

[0517] c) Procedimento para a preparação de 34: isômero 1 e isômero 2

[0518] Isômero 1: peróxido de hidrogênio 27% (p/p) (90 µl, 0,793 mmol) foi adicionado por gotejamento a uma solução de LiOH (14 mg, 0,585 mmol) em água (0,1 ml) à temperatura ambiente. A solução resultante foi agitada por 30 min e, então, resfriada até 0°C. Esta solução resfriada foi adicionada por gotejamento a uma solução resfriada de isômero 1 de (S)-3-(2-(2-(5-ciclobutoxi-2-fluorofenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)ciclopropanocarbonil)-4-isopropiloxazolidin-2-ona 34e (95 mg, 0,193 mmol) em THF (0,3 ml). A mistura de reação foi agitada por 60 minutos a 0°C, então, temperatura ambiente durante 60 minutos adicionais. Sulfito de sódio (100 mg, 0,793 mmol) em água (0,3 ml) foi adicionado e a mistura de reação agitada durante 10 min adicionais. A mistura foi acidificada para pH 5 com HCl 1 M e o produto foi extraído com EtOAc (2 x 5 ml). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (5 ml), secas com MgSO₄, filtradas e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica (0 a 50% de EtOAc em iso-hexano) para produzir isômero 1 de 34 como um sólido incolor: m/z 382 [M+H]⁺ (ES⁺); RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,28 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 12,6, 8,8 Hz, 1 H), 6,99-6,93 (m, 2H), 6,48 (dd, J = 7,5, 3,0 Hz, 1H), 6,37 (dt, J = 8,8, 3,1 Hz, 1 H), 4,61 (p, J = 7,1 Hz, 1 H), 4,18 (s, 2H), 3,35 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,44-2,29 (m, 3H), 2,08-1,92 (m, 2H), 1,83-1,70 (m, 2H), 1,74-1,53 (m, 1 H), 1,45-1,35 (m,

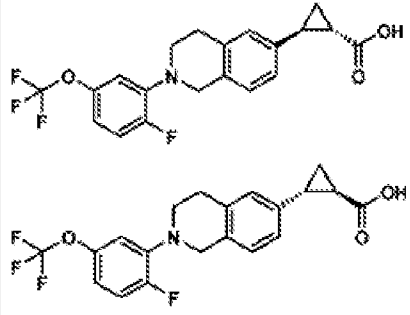
1 H), 1,37-1,25 (m, 1 H)

[0519] pEC₅₀ de GPR120 humano 6,8

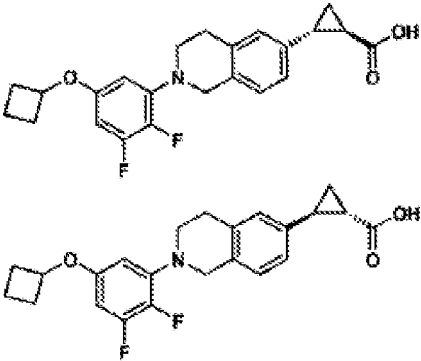
[0520] Isômero 2: O isômero 2 de 34 foi preparado a partir do isômero 2 de (S)-3-(2-(2-(5-ciclobutoxi-2-fluorofenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)ciclopropanocarbonil)-4-isopropiloxazolidin-2-ona 34e usando um procedimento essencialmente igual para o isômero 1 de 34 para produzir o isômero 2 de 34 como um sólido incolor: m/z 382 [M+H]⁺ (ES⁺); RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,23 (s, 1H), 7,09 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,03 (dd, J = 12,6, 8,8 Hz, 1 H), 7,00-6,92 (m, 2H), 6,48 (dd, J = 7,5, 2,9 Hz, 1 H), 6,37 (dt, J = 8,8, 3,2 Hz, 1 H), 4,61 (p, J = 7,1 Hz, 1 H), 4,18 (s, 2H), 3,35 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,44-2,29 (m, 3H), 2,00 (dtd, J = 12,6, 10,0, 7,9 Hz, 2H), 1,83-1,69 (m, 2H), 1,70-1,53 (m, 1 H), 1,45-1,36 (m, 1 H), 1,37-1,27 (m, 1H).

[0521] pEC₅₀ de GPR120 humano 7,1

[0522] Os seguintes compostos foram preparados usando materiais de partida adequados num procedimento análogo àquele descrito no Esquema experimental 8.

Composto	Estrutura	[M+H] ⁺	RMN	pEC ₅₀ de hGPR120
Isômeros de 35	 <p>ácido 2-(2-(2-fluoro-5-</p>	<p>Isômero 1: 396</p> <p>Isômero 2: 396</p>	<p>Isômero 1: (Metanol-d₄) δ 7,20-7,02 (m, 2H), 6,96 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 6,85 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,44 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,96</p>	<p>Isômero 1: 6,6</p> <p>Isômero 2: 6,8</p>

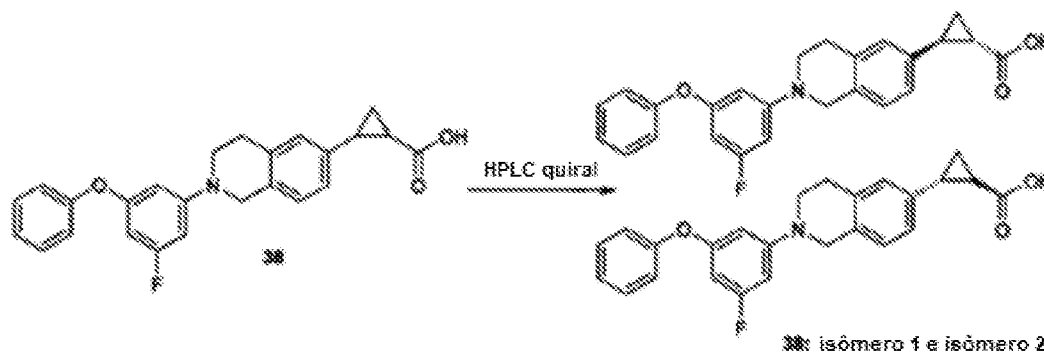
	(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)ciclopropano-1-carboxílico		<p>(t, J = 5,1 Hz, 4H), 2,49-2,36 (m, 1H), 1,82 (dt, J = 9,0, 4,8 Hz, 1H), 1,51 (dt, J = 9,4, 4,8 Hz, 1H), 1,40-1,30 (m, 1H), -COOH não observado.</p> <p>Isômero 2: (Metanol-d₄) δ</p> <p>7,20-7,05 (m, 2H), 6,96 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 6,85 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,44 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,48-2,38 (m, 1H), 1,86-1,75 (m, 1H), 1,56-1,46 (m, 1H), 1,39-1,31 (m, 1H), -COOH não observado.</p>	
--	--	--	---	--

<p>Isômeros de 36</p>	 <p>Isômero 1: 400</p> <p>Isômero 2: 400</p>	<p>Isômero 1: (DMSO-d₆) δ 7,08 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,98-6,90 (m, 2H), 6,50-6,39 (m, 1H), 6,28 (dt, J = 6,6, 2,4 Hz, 1H), 4,63 (quint, J = 7,1 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,39 (t, J = 5,9 Hz, 2H, sobreposto com pico de H₂O), 2,84 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,45-2,24 (m, 3H), 2,04-1,89 (m, 2H), 1,82-1,70 (m, 2H), 1,70-1,53 (m, 1H), 1,46-1,33 (m, 1H), 1,33-1,22 (m, 1H), -COOH não observado.</p> <p>Isômero 2: (DMSO-d₆) δ 7,08 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,99-6,92 (m, 2H), 6,49-6,41 (m, 1H), 6,28 (dt, J = 6,7, 2,3 Hz, 1H), 4,63 (quint, J = 7,1 Hz, 1H), 4,22</p>	<p>Isômero 1: 6,9</p> <p>Isômero 2: 7,1</p>
-----------------------	--	--	---

			(s, 2H), 3,39 (d, J = 11,7 Hz, 2H, sobreposto com pico de H ₂ O), 2,84 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,44-2,26 (m, 3H), 2,05-1,90 (m, 2H), 1,81-1,70 (m, 2H), 1,68-1,53 (m, 1H), 1,42-1,33 (m, 1H), 1,31-1,21 (m, 1H), -COOH não observado.
--	--	--	---

Esquema experimental 9

Compostos 38-isômero 1 e 38-isômero 2



[0523] Ácido 2-(2-(3-fenoxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)ciclopropanocarboxílico 38 (55 mg, 0,14 mmol) foi purificado por HPLC preparatória (coluna ChiralPak IA, 15 ml/min, 10% de EtOH em iso-hexano (TFA a 0,2%)) para produzir isômero 1 e isômero 2 de ácido 2-(2-(3-fenoxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)ciclopropanocarboxílico 38 como sólidos castanhos-amarelados: Isômero 1:

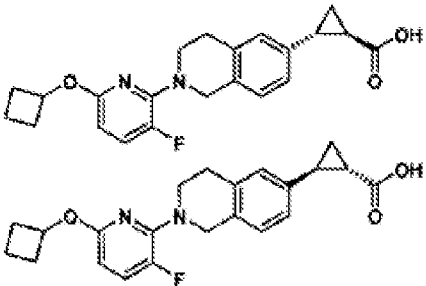
m/z 386 [M+H]⁺ (ES⁺); RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 7,40-7,33 (m, 2H), 7,20 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,14-7,08 (m, 2H), 7,01-6,99 (m, 1 H), 6,99-6,95 (m, 3H), 6,80-6,75 (m, 1 H), 6,65 (t, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,33-6,27 (m, 1 H), 4,34 (s, 2H), 3,50 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,32 (ddd, J = 4,1, 6,4, 9,1 Hz, 1 H), 1,77 (ddd, J = 4,1, 5,3, 8,3 Hz, 1 H), 1,39 (ddd, J = 4,2, 5,3, 9,2 Hz, 1 H), 1,29 (ddd, J = 4,2, 6,4, 8,3 Hz, 1 H)-COOH não observado.

[0524] pEC50 de GPR120 humano: 7,3

[0525] Isômero 2: m/z 386 [M+H]⁺ (ES⁺); RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 7,40-7,33 (m, 2H), 7,20 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,14-7,08 (m, 2H), 7,01-6,98 (m, 1 H), 6,98-6,95 (m, 3H), 6,80-6,74 (m, 1 H), 6,65 (t, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,32-6,28 (m, 1 H), 4,34 (s, 2H), 3,50 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,33 (ddd, J = 4,0, 6,4, 9,2 Hz, 1 H), 1,77 (ddd, J = 4,1, 5,2, 8,3 Hz, 1 H), 1,39 (ddd, J = 4,2, 5,3, 9,2 Hz, 1 H), 1,30 (ddd, J = 4,2, 6,4, 8,3 Hz, 1 H)-COOH não observado.

[0526] pEC50 de GPR120 humano: 7,4

[0527] Os seguintes compostos foram preparados usando materiais de partida adequados num procedimento análogo àquele descrito no Esquema experimental 9.

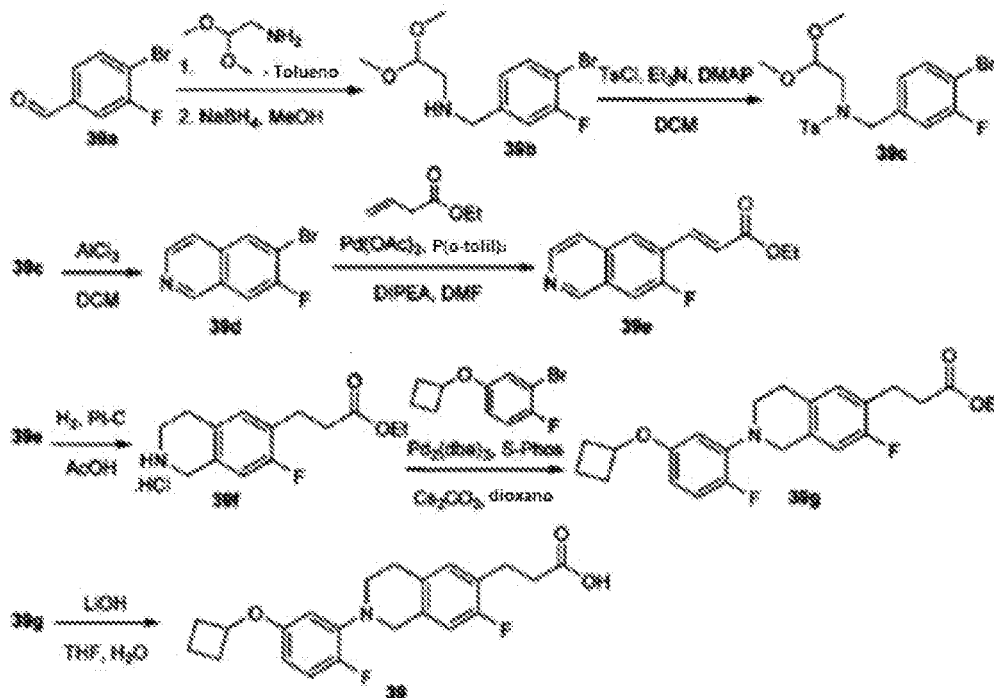
Composto	Estrutura	[M+H] ⁺	RMN	pEC50 de hGPR120
Isômeros de 37		Isômero 1: 383	Isômero 1: (DMSO-d ₆) δ 7,42 (dd, J = 12,8, 8,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,00-6,91 (m, 2H), 6,08 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 4,96	Isômero 1: 7,2
		Isômero 2: 383		Isômero 2: 7,2

	<p>ácido 2-(2-(6-ciclobutoxi-3-fluoropiridin-2-il)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)ciclopropano-1-carboxílico</p>	<p>(quint, J = 7,3 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,71 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,45-2,27 (m, 3H), 2,09-1,93 (m, 2H), 1,83-1,70 (m, 2H), 1,73-1,56 (m, 1H), 1,43-1,32 (m, 1H), 1,34-1,21 (m, 1H), -COOH não observado. Isômero 2: (DMSO-d₆) δ 7,41 (dd, J = 12,8, 8,4 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,98-6,89 (m, 2H), 6,07 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 4,95 (quint, J = 7,3 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,71 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,43-2,21 (m, 3H), 2,09-1,93 (m, 2H), 1,83-1,69 (m, 2H), 1,72-1,55 (m, 1H), 1,36 (dt, J = 9,2, 4,7 Hz, 1H), 1,29-1,20 (m, 1H), -COOH não observado.</p>	
--	---	--	--

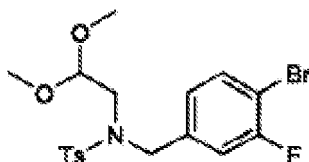
ESQUEMA EXPERIMENTAL 10

[0528] Composto 39 Ácido 3-(2-(5-ciclobutoxi-2-

fluorofenil)-7-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico



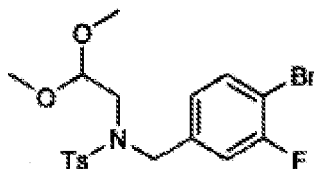
[0529] a) Procedimento para a preparação de 39b



[0530] Uma solução de 4-bromo-3-fluorobenzaldeído 39a (5,0 g, 25 mmol), 2,2-dimetoxietanamina (2,7 ml, 25 mmol) em tolueno anidro (60 ml) foi aquecida durante dois dias a 135°C usando aparelho Dean stark. A mistura de reação foi resfriada até RT, concentrada a vácuo, diluída com MeOH e resfriada até 0°C sob argônio. Boroidreto de sódio (2,8 g, 74 mmol) foi adicionado em porções e a mistura foi agitada durante 30 min a 0°C, então, aquecida até RT e agitada de um dia para o outro. A mistura de reação foi concentrada a vácuo, diluída com água e o produto foi extraído com EtOAc. A solução orgânica foi lavada com salmoura, seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo para produzir N-(4-bromo-3-fluorobenzil)-2,2-

dimetoxietan-1-amina 39b como óleo laranja que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional.

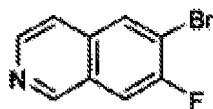
[0531] b) Procedimento para a preparação de 39c



[0532] Trietilamina (6,7 ml, 48 mmol) e DMAP (150 mg, 1,2 mmol) foram adicionados a uma solução de N-(4-bromo-3-fluorobenzil)-2,2-dimetoxietan-1-amina 39b (7,0 g, 24 mmol) em DCM anidro (70 ml), sob argônio a 0°C. Após 10 min, cloreto de tosila (4,8 g, 25 mmol) foi adicionado e a mistura foi aquecida até RT e agitada de um dia para o outro. A mistura foi diluída com DCM e lavada com água e salmoura. A solução orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica (0 a 30% de EtOAc em éter de petróleo) para gerar

N-(4-bromo-3-fluorobenzil)-N-(2,2-dimetoxietil)-4-metilbenzenosulfonamida 39c como um óleo amarelo: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,74-7,69 (m, 2H), 7,45 (dd, J = 8,1, 7,1 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,98 (dd, J = 9,4, 2,0 Hz, 1 H), 6,91 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1 H), 4,41 (s, 2H), 4,35 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,25 (s, 6H), 3,22 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H); ESI-HRMS calculado para C₁₈H₂₁BrFNO₄SNa (M+Na⁺) 468,0251, encontrado 468,0268.

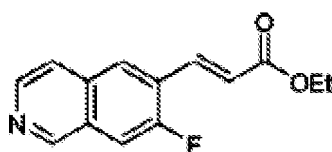
[0533] c) Procedimento para a preparação de 39d



[0534] Uma suspensão de cloreto de alumínio anidro (10,4 g, 78,0 mmol) em DCM anidro (100 ml) foi resfriada até -20°C, sob argônio, antes de uma solução de N-(4-bromo-3-fluorobenzil)-N-(2,2-dimetoxietil)-4-metilbenzenosulfonamida 39c (7,0 g, 16 mmol) em

diclorometano anidro (100 ml) ser adicionada. A mistura foi aquecida até RT e agitada por 2 dias, então, concentrada a vácuo. O resíduo foi resfriada até 0°C e água foi adicionada lentamente, seguido de solução de hidróxido de potássio 2 M (pH > 10). A mistura foi diluída com EtOAc e filtrada através de um bloco de celite. As camadas foram separadas e o produto residual foi extraído da fase aquosa com EtOAc (3x). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com Na₂SO₄, filtradas e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica (0 a 35% de EtOAc em éter de petróleo) para produzir 6-bromo-7-fluoroisoquinolina 39d como um sólido marrom pálido: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,21 (s, 1 H), 8,55 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 8,12 (d, J = 6,5 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 5,8 Hz, 1 H); ESI-HRMS calculado para C₉H₆BrFN (M+H⁺) 225,9668, encontrado 225,9664.

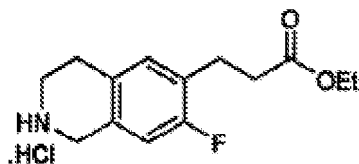
[0535] d) Procedimento para a preparação de 39e



[0536] Um frasco foi carregado com 6-bromo-7-fluoroisoquinolina 39d (1,2 g, 5,3 mmol), Pd(OAc)₂ (30 mg, 0,1 mmol), tris(o-tolil)fosfina (8 mg, 0,3 mmol), DMF anidro (6 ml) e DIPEA (6 ml). O frasco foi evacuado e preenchido com nitrogênio três vezes antes de acrilato de etila (0,69 ml, 6,4 ml) ser adicionado e a mistura foi aquecida de um dia para o outro a 100°C sob argônio. A mistura foi resfriada até RT e água foi adicionada. O produto foi extraído com EtOAc e a solução orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica (0 a 50% de EtOAc em éter de petróleo) para produzir (E)-3-(7-fluoroisoquinolin-6-il)acrilato de etila 39e como um sólido amarelo: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,21 (s, 1 H), 8,55 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,02 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,90 (d, J = 16,2 Hz, 1 H), 7,64 (t, J = 9,0

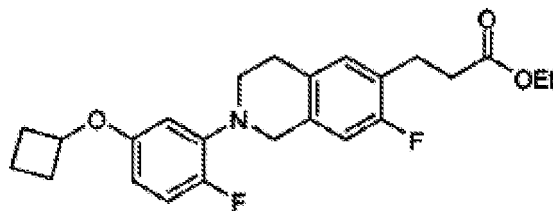
Hz, 2H), 6,76 (d, J = 16,2 Hz, 1 H), 4,31 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ESI-HRMS calculado para C₁₄H₁₃FNO₂ (M+H⁺) 246,0925, encontrado 246,0931.

[0537] e) Procedimento para a preparação de 39f



[0538] Uma mistura de (E)-3-(7-fluoroisoquinolin-6-il)acrilato de etila 39e (1,9 g, 7,8 mmol), ácido acético (38 ml) e Pt-C (0,7 g, 0,2 mmol, 5% em p/p) foi aquecida de um dia para o outro a 70°C sob atmosfera de hidrogênio (balão). A mistura foi resfriada até RT, filtrada através de celite e concentrada a vácuo. O resíduo foi dividido entre EtOAc, adicionou-se solução saturada de NaHCO₃ (100 ml). A solução orgânica foi lavada com salmoura, seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi dissolvido em DCM e tratado com HCl 4 M em solução de dioxano (4,5 ml) a 0°C, então, concentrado a vácuo para produzir cloridrato de 3-(7-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoato de etila 39f como um sólido branco: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,18 (s, 2H), 7,03 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 6,80 (d, J = 9,9 Hz, 1 H), 4,30 (s, 2H), 4,13 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,10 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,60 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H), NH₂⁺ não observado; ESI-HRMS calculado para C₁₄H₁₉FNO₂ (M+H⁺) 252,1394, encontrado 252,1400.

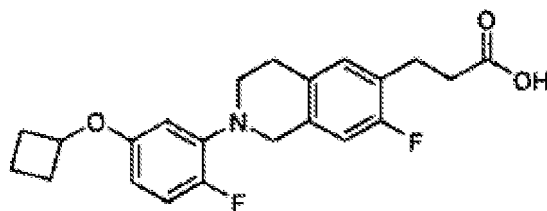
[0539] f) Procedimento para a preparação de 39g



[0540] Um frasco sob argônio foi carregado com cloridrato de 3-(7-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoato de etila

39f (100 mg, 0,4 mmol), CS_2CO_3 (450 mg, 1,4 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (16 mg, 0,017 mmol), SPhos (20 mg, 0,05 mmol), 2-bromo-4-ciclobutoxi-1-fluorobenzeno (115 mg, 0,470 mmol) e dioxano anidro (1,4 ml). O frasco foi lacrado, evacuado e preenchido com argônio três vezes, então, aquecido a 100°C por 48 h. A mistura foi resfriada até RT, filtrada através de celite e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica (1 a 5% de EtOAc em éter de petróleo) para render 3-(2-(5-ciclobutoxi-2-fluorofenil)-7-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoato de etila 39g como um óleo incolor: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,97 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,91 (dd, $J = 12,2, 8,8$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 10,4$ Hz, 1 H), 6,47 (dd, $J = 7,4, 2,9$ Hz, 1H), 6,31 (dt, $J = 8,8, 3,1$ Hz, 1 H), 4,55 (p, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 4,21 (s, 2H), 4,13 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,40 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,91 (dt, $J = 11,5, 6,7$ Hz, 4H), 2,63-2,56 (m, 2H), 2,45-2,33 (m, 2H), 2,19-2,07 (m, 2H), 1,89-1,78 (m, 1 H), 1,72-1,61 (m, 1H), 1,24 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ESI-HRMS calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{NO}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 438,1851, encontrado 438,1854.

[0541] g) Procedimento para a preparação de 39 ácido 3-(2-(5-ciclobutoxi-2-fluorofenil)-7-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico



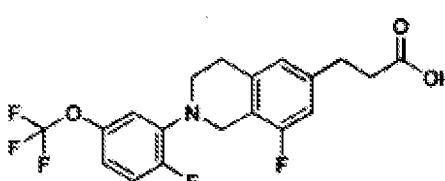
[0542] Uma mistura de 3-(2-(5-ciclobutoxi-2-fluorofenil)-7-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoato de etila 39g (36 mg, 0,087 mmol) e $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1 mg, 0,26 mmol) em THF (0,6 ml) e água (0,3 ml) foi agitada a RT de um dia para o outro. A mistura foi resfriada até 0°C e HCl 1 M (aq.) foi adicionado até a mistura ser acidificada para pH 1. A mistura foi aquecida até RT e o produto foi extraído com EtOAc. A solução orgânica foi lavada com salmoura, seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada a

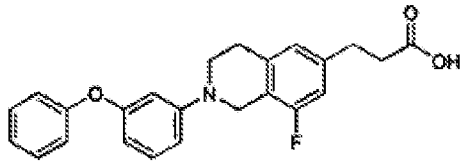
vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica (0 a 30% de EtOAc (com AcOH a 1%) em éter de petróleo) para fornecer ácido 3-(2-(5-ciclobutoxi-2-fluorofenil)-7-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico 39 como um sólido branco: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,97 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 6,92 (dd, $J = 12,2, 8,8$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 6,47 (dd, $J = 7,3, 2,9$ Hz, 1 H), 6,31 (dt, $J = 8,8, 3,1$ Hz, 1 H), 4,55 (p, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 4,22 (s, 2H), 3,40 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,92 (dt, $J = 11,4, 6,7$ Hz, 4H), 2,68 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,44-2,35 (m, 2H), 2,19-2,07 (m, 2H), 1,89-1,78 (m, 1H), 1,74-1,59 (m, 1H), -COOH não observado; ESI-HRMS calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 388,1719, encontrado 388,1715.

[0543] pEC_{50} de GPR120 humano 7,2

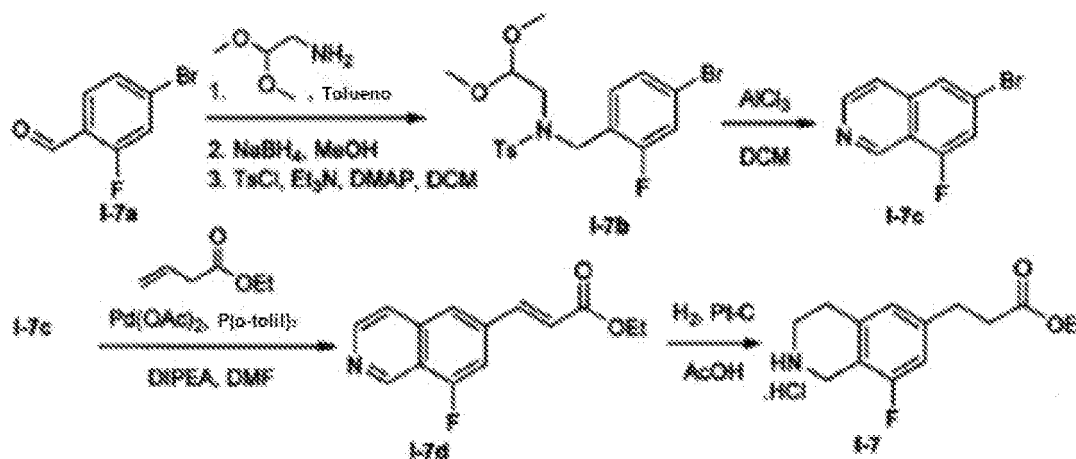
[0544] Os seguintes compostos foram preparados usando materiais de partida adequados num procedimento análogo àquele descrito no Esquema experimental 13.

[0545] Em que os materiais de partida não são descritos na literatura, sua síntese é descrita abaixo.

Composto	Estrutura	$[\text{M}+\text{H}]^+$	RMN	pEC_{50} de hGPR120
40	 <p>ácido 3-(8-fluoro-2-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico</p>	402	(CDCl_3) δ 7,04 (dd, $J = 11,9, 8,8$ Hz, 1H), 6,85 (dd, $J = 7,1, 2,7$ Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,80-6,74 (m, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,41 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,96 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,91 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,64 (t,	7,5

			J = 7,7 Hz, 2H)-COOH não observado	
41	 <p>ácido 3-(8-fluoro-2-(3-fenoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)propanoico</p>	392	<p>(CDCl₃) δ 7,35-7,29 (m, 2H), 7,22 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,11-7,05 (m, 1H), 7,04-7,00 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,78-6,72 (m, 2H), 6,69 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 6,44 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,52 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,97-2,87 (m, 4H), 2,66 (t, J = 7,7 Hz, 2H)-COOH não observado</p>	7,5

Intermediário 7 (I-7)



[0546] Etapa 1: N-(4-Bromo-2-fluorobenzil)-N-(2,2-dimetoxietil)-4-metilbenzo sulfonamida I-7b foi preparado a partir de 4-

bromo-2-fluorobenzaldeído I-7a usando um procedimento essencialmente igual para 39c (Esquema 10): RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,72-7,61 (m, 2H), 7,35-7,23 (m, 4H), 7,16 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 4,45 (s, 2H), 4,38 (t, $J = 5,3$ Hz, 1 H), 3,25 (s, 8H), 2,43 (s, 3H); ESI-HRMS calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{BrFNO}_4\text{SNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 468,0251 encontrado 468,0262.

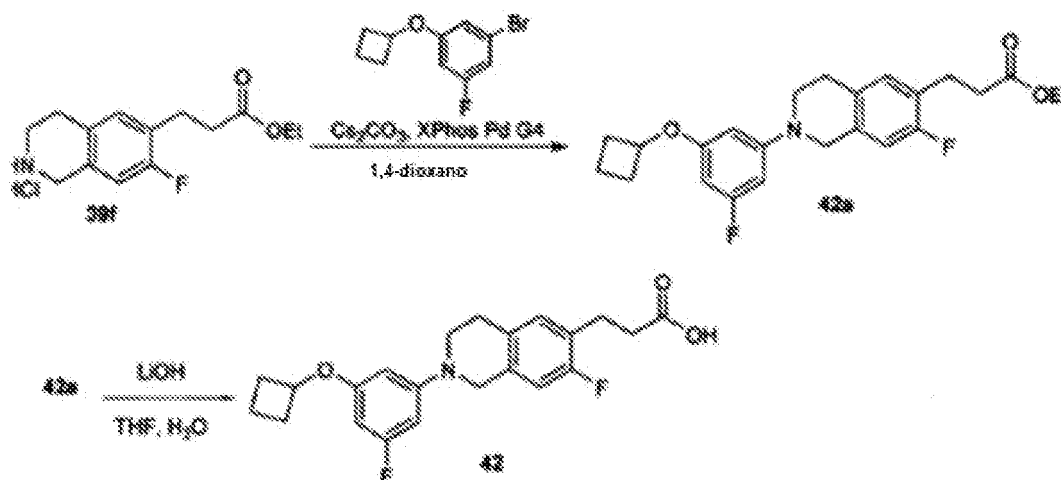
[0547] Etapa 2: 6-Bromo-8-fluoroisoquinolina I-7c foi preparado a partir de N-(4-bromo-2-fluorobenzil)-N-(2,2-dimetoxietil)-4-metilbenzeno sulfonamida I-7b usando um procedimento essencialmente igual para 39d (Esquema 10): RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,48 (s, 1 H), 8,62 (d, $J = 5,8$ Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,57 (dd, $J = 5,8, 1,3$ Hz, 1 H), 7,38 (dd, $J = 9,5, 1,6$ Hz, 1 H); ESI-HRMS calculado para $\text{C}_9\text{H}_6\text{BrFN}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 225,9662 encontrado 225,9672.

[0548] Etapa 3: (E)-3-(8-fluoroisoquinolin-6-il)acrilato de etila I-7d foi preparado a partir de 6-bromo-8-fluoroisoquinolina I-7c usando um procedimento essencialmente igual para 39e (Esquema 10): RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,52 (s, 1 H), 8,65 (d, $J = 5,8$ Hz, 1 H), 7,78 (dd, $J = 16,0, 1,1$ Hz, 1 H), 7,70 (s, 1H), 7,68 (dd, $J = 5,8, 1,3$ Hz, 1 H), 7,42 (dd, $J = 11,1, 1,3$ Hz, 1H), 6,56 (d, $J = 16,0$ Hz, 1 H), 4,31 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,37 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ESI-HRMS calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{FNO}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 246,0925 encontrado 246,0919.

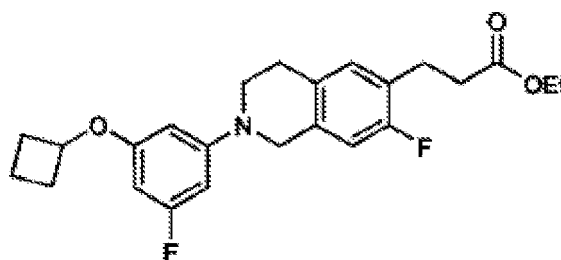
[0549] Etapa 4: Cloridrato de 3-(8-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoato de etila I-7 foi preparado a partir de (E)-3-(8-fluoroisoquinolin-6-il)acrilato de etila I-7d usando um procedimento essencialmente igual para 39f (Esquema 10): m/z 252 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (APCI $^+$); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,27 (br s, 2H), 6,85-6,79 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,13 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,49-3,41 (m, 2H), 3,17 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,90 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,59 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

ESQUEMA EXPERIMENTAL 11

[0550] Composto 42 Ácido 3-(2-(3-ciclobutoxi-5-fluorofenil)-7-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico



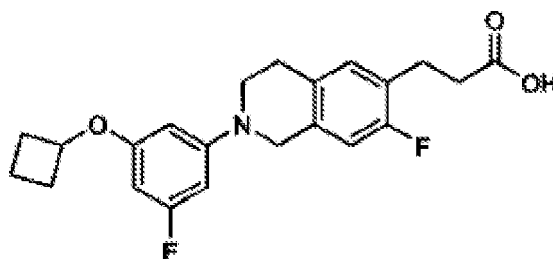
[0551] a) Procedimento para a preparação de 42a



[0552] Um frasco, sob argônio, foi carregado com cloridrato de 3-(7-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoato de etila 39f (125 mg, 0,43 mmol), CS_2CO_3 (425 mg, 1,3 mmol), Xphos Pd G4 (10 mg, 0,03 mmol), 1-bromo-3-ciclobutoxi-5-fluorobenzeno (120 mg, 0,50 mmol) e dioxano anidro (2,2 ml). O frasco foi lacrado, evacuado e preenchido com argônio três vezes e aquecido a 100°C . Após 22 h, a mistura foi resfriada até RT, filtrada através de celite e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica (0 a 10% de EtOAc (com AcOH a 1%) em éter de petróleo) para produzir 3-(2-(3-ciclobutoxi-5-fluorofenil)-7-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoato de etila 42a como um sólido amorfo: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,97 (dd, $J = 12,4, 5,8$ Hz, 1 H), 6,80 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 6,22 (dt, $J = 12,1, 2,2$ Hz, 1 H), 6,16 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 5,98 (dt, $J = 10,5, 2,1$ Hz, 1H), 4,64-4,55 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,13 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,49 (t, J

= 5,9 Hz, 2H), 2,90 (dt, J = 11,5, 6,7 Hz, 4H), 2,61 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,47-2,38 (m, 2H), 2,21-2,10 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,74-1,63 (m, 1H), 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ESI-HRMS calculado para $C_{24}H_{28}F_2NO_3$ ($M+H^+$) 416,2032 encontrado 416,2037.

[0553] b) Procedimento para a preparação de 42
Ácido 3-(2-(3-ciclobutoxi-5-fluorofenil)-7-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico

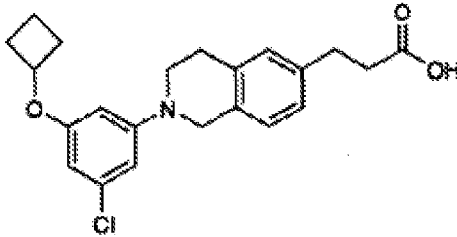


[0554] Ácido 3-(2-(3-ciclobutoxi-5-fluorofenil)-7-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico 42 foi preparado a partir de 3-(2-(3-ciclobutoxi-5-fluorofenil)-7-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoato de etila 42a usando um procedimento essencialmente igual para o composto 39: RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,99 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 10,2 Hz, 1 H), 6,22 (d, J = 12,1 Hz, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 6,02-5,95 (m, 1 H), 4,60 (p, J = 7,2 Hz, 1 H), 4,31 (s, 2H), 3,50 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,68 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,48-2,38 (m, 2H), 2,22-2,09 (m, 2H), 1,91-1,80 (m, 1H), 1,75-1,61 (m, 1 H), -COOH não observado; ESI-HRMS calculado para $C_{22}H_{24}F_2NO_3$ ($M+H^+$) 388,1719 encontrado 388,1715.

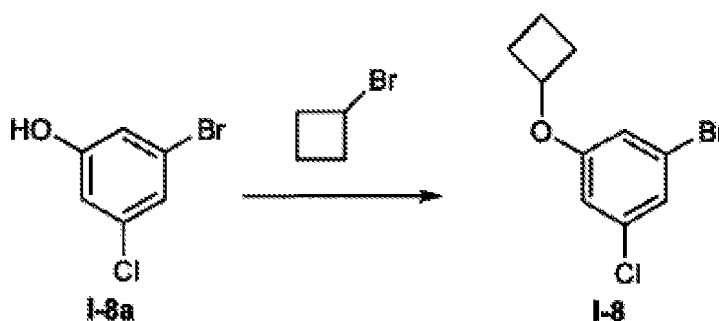
[0555] pEC_{50} de GPR120 humano 6,5

[0556] Os seguintes compostos foram preparados usando materiais de partida adequados num procedimento análogo àquele descrito no Esquema experimental 11.

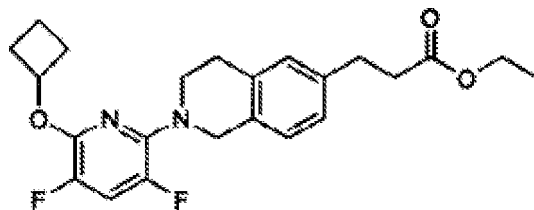
[0557] Em que os materiais de partida não são descritos na literatura, sua síntese é descrita abaixo.

Composto	Estrutura	[M+H] +	RMN	pEC50 de hGPR 120
43	 <p>ácido 3-(2-(3-cloro-5-ciclobutoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)propanoico</p>	386	(CDCl ₃) δ 7,10-6,99 (m, 3H), 6,51 (appt, J = 1,9 Hz, 1H), 6,27 (app t, J = 2,2 Hz, 1H), 6,23 (app t, J = 1,9 Hz, 1H), 4,65-4,56 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,50 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,96-2,90 (m, 4H), 2,68 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,48-2,39 (m, 2H), 2,22-2,08 (m, 2H), 1,91-1,80 (m, 1H), 1,75-1,61 (m, 1H), -COOH não observado.	7,7

INTERMEDIÁRIO 8 (I-8)

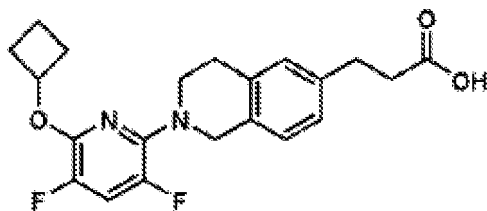


[0558] Um frasco foi carregado com K₂CO₃ (2,07 g,



[0561] Um frasco foi carregado com cloridrato de 3-(1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoato de etila 28c (103 mg, 0,38 mmol), CS_2CO_3 (259 mg, 0,79 mmol), 2-ciclobutoxi-3,5,6-trifluoropiridina 1-9 (116 mg, 0,57 mmol) e DMF (1 ml). A mistura foi aquecida a 100°C por 20 h. A reação foi resfriada até RT e filtrada através de um tampão de sílica (eluente EtOAc). O filtrado foi diluído com água e o produto foi extraído com EtOAc (3 x). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com Na_2SO_4 , filtradas e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica (0 a 5% de EtOAc em éter de petróleo) para produzir 3-(2-(6-ciclobutoxi-3,5-difluoropiridin-2-il)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoato de etila 44a como um óleo incolor: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,12 (dd, $J = 11,0, 8,9$ Hz, 1 H), 7,08-6,96 (m, 3H), 5,16-5,05 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,13 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,69 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,97-2,88 (m, 4H), 2,63-2,58 (m, 2H), 2,47-2,38 (m, 2H), 2,25-2,13 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,75-1,63 (m, 1H), 1,24 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H);

[0562] b) Procedimento para a preparação de 44 ácido 3-(2-(6-ciclobutoxi-3,5-difluoropiridin-2-il)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico

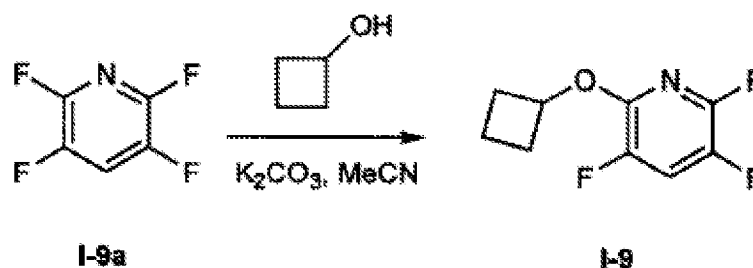


[0563] Ácido 3-(2-(6-ciclobutoxi-3,5-difluoropiridin-2-il)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico 44 foi preparado a partir de 3-(2-(6-ciclobutoxi-3,5-difluoropiridin-2-il)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoato de etila 44a

il)propanoato de etila 44a usando um procedimento essencialmente igual para o composto 29. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (0 a 25% (0,01% de AcOH em EtOAc) em éter de petróleo) para produzir ácido 3-(2-(6-ciclobutoxi-3,5-difluoropiridin-2-il)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico 44 como um sólido branco: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,13 (dd, $J = 11,0, 8,9$ Hz, 1 H), 7,09-6,97 (m, 3H), 5,16-5,05 (m, 1 H), 4,55 (s, 2H), 3,70 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,95-2,89 (m, 4H), 2,71-2,64 (m, 2H), 2,46-2,37 (m, 2H), 2,25-2,13 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,75-1,62 (m, 1 H)-COOH não observado; ESI-HRMS calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 389,1671, encontrado 389,1671

[0564] pEC_{50} de GPR120 humano 7,6

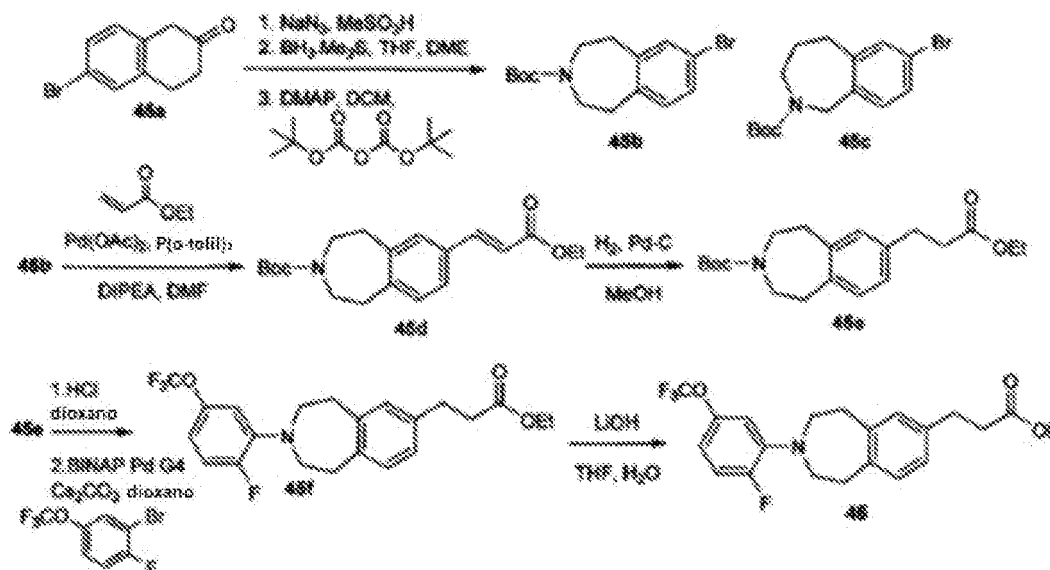
INTERMEDIÁRIO 9 (I-9)



[0565] Um frasco foi carregado com K_2CO_3 (1,10 g, 7,94 mmol), MeCN (10 ml), 2,3,5,6-tetrafluoropiridina I-9a (0,66 ml, 6,6 mmol), ciclobutanol (0,52 ml, 6,6 mmol) e a mistura foi agitada a RT por 18 h. Uma porção adicional de ciclobutanol (0,4 ml, 5,1 mmol) foi adicionada e a mistura foi aquecida a 120°C por 3 dias. A reação foi resfriada até RT, filtrada através de um tampão de sílica (eluente EtOAc) e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica (éter de petróleo) para produzir 2-ciclobutoxi-3,5,6-trifluoropiridina I-9 como um óleo incolor: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,36 (td, $J = 8,1, 7,2$ Hz, 1H), 5,17-5,09 (m, 1H), 2,53-2,43 (m, 2H), 2,25-2,12 (m, 2H), 1,92-1,81 (m, 1 H), 1,75-1,62 (m, 1 H)

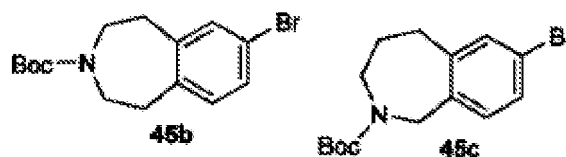
ESQUEMA EXPERIMENTAL 13

[0566] Composto 45 ácido 3-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)propanoico



[0567] a) Procedimento para a preparação de 45b e

45c



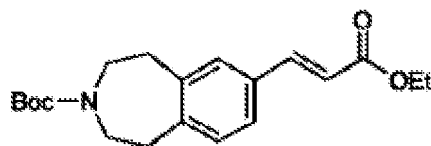
[0568] Etapa 1a: NaN_3 (0,36 g, 5,6 mmol) foi cuidadosamente adicionado a uma solução de 6-bromo-3,4-di-hidronaftalen-2(1H)-ona 45a (1,0 g, 4,4 mmol) em ácido metanosulfônico (5 ml) a 0°C . A mistura de reação foi aquecida até RT de um dia para o outro. A mistura foi despejada numa mistura de KOH 1 M e gelo e o produto foi extraído com EtOAc . A solução orgânica foi lavada com salmoura, seca com Na_2SO_4 e filtrada. A solução foi concentrada a vácuo para fornecer uma mistura a 1:1 de 7-bromo-1,3,4,5-tetra-hidro-2H-benzo[d]azepin-2-ona e 7-bromo-1,2,4,5-tetra-hidro-3H-benzo[c]azepin-3-ona que foi tomada sem purificação.

[0569] Etapa 1b: O complexo de borano.dimetilsulfeto (1 M, 8,9 ml, 8,9 mmol) foi adicionado por gotejamento a uma solução da mistura obtida na etapa 1a em DME (5 ml) a 0°C . A mistura foi aquecida a refluxo, sob argônio de um dia para o outro, então, resfriada até

0°C. A reação foi bruscamente arrefecida mediante a adição de MeOH e a solução foi concentrada a vácuo para produzir uma mistura de 7-bromo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[d]azepina e 7-bromo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[c]azepina que foi tomada para a etapa seguinte sem purificação.

[0570] Etapa 1c: A mistura a partir da etapa 1 b foi dissolvida em DCM anidro (10 ml) e a solução foi resfriada até 0°C antes da adição sequencial de Et₃N (1,2 g, 12 mmol), DMAP (57 mg, 0,47 mmol) e dicarbonato de di-terc-butila (1,3 g, 6,1 mmol). A mistura foi agitada a RT de um dia para o outro, então, o produto foi extraído com DCM. A solução orgânica foi lavada com HCl 1 M e salmoura, seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica (0 a 10% de EtOAc em éter de petróleo) para render 7-bromo-1,2,4,5-tetra-hidro-3H-benzo[d]azepina-3-carboxilato de terc-butila 45b e 7-bromo-1,3,4,5-tetra-hidro-2H-benzo[c]azepina-2-carboxilato de terc-butila 45c como óleos transparentes: 45b: RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,27-7,23 (m, 2H), 6,98 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 3,53 (q, J = 5,4 Hz, 4H), 2,88-2,79 (m, 4H), 1,47 (s, 9H); ESI-HRMS calculado para C₁₅H₂₀BrNNaO₂ (M+Na⁺) 348,0570 encontrado 348,0572. 45c: RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,32 (br s, 1 H), 7,30-7,25 (m, 2H), 4,35 (br s, 2H), 3,70 (br s, 2H), 2,96-2,89 (m, 2H), 1,78 (s, 2H), 1,41 (s, 9H), 3,73-3,61 (m, 2H), 2,93-2,87 (m, 2H), 1,81-1,70 (m, 2H), 1,38 (s, 9H); ESI-HRMS calculado para C₁₅H₂₀BrNNaO₂ (M+Na⁺) 348,0570, encontrado 348,0558.

[0571] d) Procedimento para a preparação de 45d

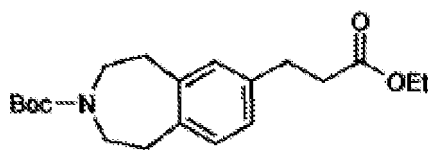


[0572] 7-bromo-1,2,4,5-tetra-hidro-3H-

benzo[d]azepina-3-carboxilato de terc-butila 45b (170 mg, 0,52 mmol), acetato de paládio (II) (2,9 mg, 2,5% em mol) e tri-*o*-tolilfosfina (7,9 mg, 5,0% em mol) foram colocados num frasco lacrado, que foi, então, evacuado e preenchido

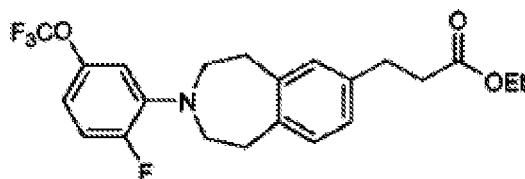
com argônio três vezes. Acrilato de etila (63 mg, 0,63 mmol) e uma solução de DMF: DIPEA (1:1, 2 ml) foram adicionados e a mistura foi aquecida num reator de micro-ondas a 120°C por 30 minutos. A reação foi resfriada até RT e água foi adicionada. O produto foi extraído com éter dietílico. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com HCl 1 M, salmoura, secas com Na₂SO₄, filtradas e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica (0 a 20% de EtOAc em éter de petróleo) para produzir (E)-7-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-1,2,4,5-tetra-hidro-3H-benzo[c]azepina-3-carboxilato de terc-butila 45d como um óleo transparente: RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,66 (d, J = 16,0 Hz, 1 H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,15 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,28 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,58 (d, J = 6,6 Hz, 4H), 2,98-2,84 (m, 4H), 1,47 (d, J = 7,2 Hz, 9H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ESI-HRMS calculado para C₂₀H₂₇NNaO₄ (M+Na⁺) 368,1832, encontrado 368,1846.

[0573] e) Procedimento para a preparação de 45e



[0574] Pd/C (110 mg, 10% em mol) foi adicionado a uma solução de (E)-7-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-1,3,4,5-tetra-hidro-3H-benzo[d]azepina-3-carboxilato de terc-butila 45d (712 mg, 2,06 mmol) em MeOH (5 ml). A mistura foi purgada com argônio por 15 minutos e agitada sob uma atmosfera de hidrogênio por 16 h. A mistura foi filtrada através de um bloco de celite e o filtrado foi concentrado a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica (0 a 20% de EtOAc/éter de petróleo) para produzir 7-(3-etoxi-3-oxopropil)-1,2,4,5-tetra-hidro-3H-benzo[d]azepina-3-carboxilato de terc-butila 45e como um óleo transparente: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,04-6,99 (m, 1H), 6,97-6,92 (m, 2H), 4,12 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,52 (s amplo, 4H), 2,91-2,80 (m, 6H), 2,61-2,56 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ESI-HRMS calculado para C₂₀H₂₉NNaO₄ (M+Na⁺) 370,1989, encontrado 370,1999

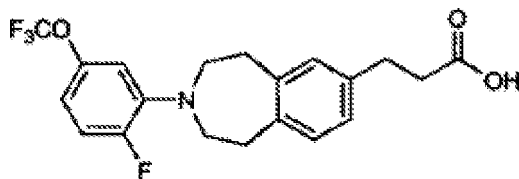
[0575] f) Procedimento para a preparação de 45f



[0576] Etapa 1. 7-(3-etoxi-3-oxopropil)-1,2,4,5-tetra-hidro-3H-benzo[d]azepina-3-carboxilato de terc-butila 45e (570 mg, 1,6 mmol) foi adicionado a uma solução de HCl em 1,4-dioxano (4 M, 10 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h e, então, concentrada a vácuo para produzir cloridrato de 3-(2,3,4,5-tetra-hidro-1 H-benzo[d]azepin-7-il)propanoato de etila, que foi tomada para a etapa seguinte sem purificação.

[0577] Etapa 2. Um frasco sob argônio foi carregado com cloridrato de 3-(2,3,4,5-tetra-hidro-1 H-benzo[d]azepin-7-il)propanoato de etila (30 mg, 0,11 mmol), 2-bromo-1-fluoro-4-(trifluorometoxi)benzeno (41 mg, 0,16 mmol), carbonato de céσιο (121 mg, 0,37 mmol), pré-catalisador Pd-BINAP G4 (5 mg, 4% em mol) e dioxano anidro (2 ml). O frasco foi lacrado, evacuado e preenchido com argônio três vezes, então, aquecido a 100°C por 48 h. A reação foi resfriada e água foi adicionada. O produto foi extraído com EtOAc (3x). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secas com Na₂SO₄, filtradas e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica (5% de EtOAc em éter de petróleo) para produzir 3-(3-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[clazepin-7-il)propanoato de etila 45f como um óleo transparente: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,08-7,02 (m, 1 H), 7,01-6,96 (m, 3H), 6,79-6,74 (m, 1 H), 6,74-6,68 (m, 1 H), 4,14 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,35-3,29 (m, 4H), 3,06-3,00 (m, 4H), 2,94-2,88 (m, 2H), 2,64-2,58 (m, 2H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ESI-HRMS calculado para C₂₂H₂₄F₄NO₃ (M+H⁺) 426,1687, encontrado 426,1678.

[0578] f) Procedimento para a preparação de 45 ácido 3-(3-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)propanoico



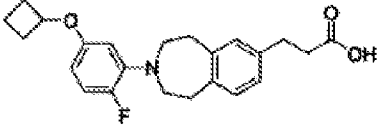
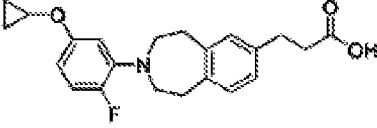
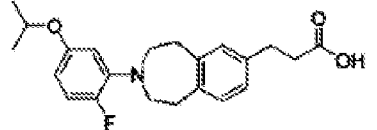
[0579] Uma solução de hidróxido de lítio aquoso (0,6 M, 0,5 ml) foi adicionada a uma solução de 3-(3-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1 H-benzo[d]azepin-7-il)propanoato de etila 45f (8 mg, 0,02 mmol) em THF (1 ml) e a mistura foi agitada por 16 h a RT. HCl 1 M foi adicionado até que a mistura fosse acidificada para pH 3. O produto foi extraído com EtOAc (3 x) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secas com Na₂SO₄, filtradas e concentradas a vácuo para produzir ácido 3-(3-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)propanoico como um sólido amorfo: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,07 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,04-6,96 (m, 3H), 6,79-6,74 (m, 1 H), 6-74-6,68 (m, 1 H), 3,36-3,29 (m, 4H), 3,07-3,00 (m, 4H), 2,93 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,68 (t, J = 7,8 Hz, 2H), COOH não observado; ESI-HRMS calculado para C₂₀H₂₀F₄NO₃ (M+H⁺) 398,1374, encontrado 398,1383

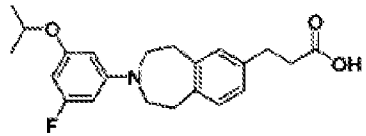
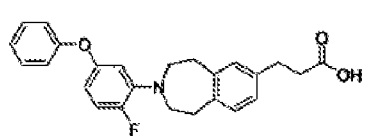
[0580] pEC₅₀ de GPR120 humano 7,6

[0581] Os seguintes compostos foram preparados usando materiais de partida adequados num procedimento análogo àquele descrito no Esquema experimental 13.

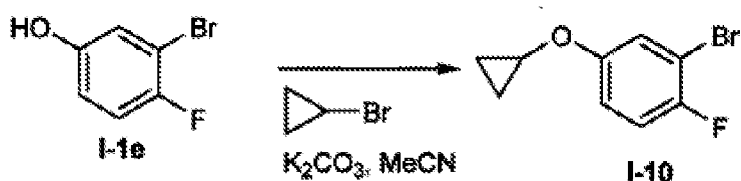
[0582] Em que os materiais de partida não são descritos na literatura, sua síntese é descrita abaixo.

Com- posto	Estrutura	[M+H] +	RMN	pEC ₅₀ de hGPR1 20

46	 <p>ácido 3-(3-(5-ciclobutoxi-2-fluorofenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)propanoico</p>	384	(CDCl ₃) δ 7,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,01-6,97 (m, 2H), 6,92-6,86 (m, 1H), 6,46-6,41 (m, 1H), 6,30-6,24 (m, 1H), 4,59-4,50 (m, 1H), 3,31-3,25 (m, 4H), 3,06-3,00 (m, 4H), 2,96-2,90 (m, 2H), 2,72-2,65 (m, 2H), 2,45-2,36 (m, 2H), 2,20-2,08 (m, 2H), 1,88-1,80 (m, 1H), 1,70-1,60 (m, 1H), COOH não observado	7,1
47	 <p>ácido 3-(3-(5-ciclopropoxi-2-fluorofenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1 H-benzo[d]azepin-7-il)propanoico</p>	370	(CDCl ₃) δ 7,08-7,03 (m, 1H), 7,03-6,89 (m, 3H), 6,62-6,56 (m, 2H), 3,69-3,63 (m, 1H), 3,32-3,24 (m, 4H), 3,06-2,99 (m, 4H), 2,92 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,71-2,63 (m, 2H), 0,74 (d, J = 4,5 Hz, 4H) COOH não observado	6,8
48	 <p>ácido 3-(3-(2-fluoro-5-isopropoxifenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1 H-benzo[d]azepin-7-il)propanoico</p>	372	(CDCl ₃) δ 7,09-7,04 (m, 1H), 7,02-6,96 (m, 2H), 6,94-6,87 (m, 1H), 6,52-6,46 (m, 1H), 6,41-6,35 (m, 1H), 4,48-4,37 (m, 1H), 3,32-3,24 (m, 4H), 1,00-0,90 (m, 6H)	6,7

	benzo[d]azepin-7-il)propanoico		3,07-2,99 (m, 4H), 2,93 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,72-2,65 (m, 2H), 1,31 (d, J = 5,8 Hz, 6H), COOH não observado	
49	 ácido 3-(3-(3-fluoro-5-isopropoxifenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1 H-benzo[d]azepin-7-il)propanoico	372	(CDCl ₃) δ 7,05-7,00 (m, 1H), 6,98-6,93 (m, 2H), 6,20-6,13 (m, 2H), 6,05-5,99 (m, 1H), 4,54-4,44 (m, 1H), 3,63-3,56 (m, 4H), 2,97-2,87 (m, 6H), 2,71-2,63 (m, 2H), 1,34 (d, J = 6,1 Hz, 6H), COOH não observado.	6,4
50	 ácido 3-(3-(2-fluoro-5-fenoxifenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1 H-benzo[d]azepin-7-il)propanoico,	406	(CDCl ₃) δ 7,35-7,27 (m, 2H), 7,11-6,92 (m, 7H), 6,68-6,61 (m, 1H), 6,53-6,45 (m, 1H), 3,34-3,24 (m, 4H), 3,08-2,97 (m, 4H), 2,92 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,68 (t, J = 7,8 Hz, 2H), COOH não observado	7,6

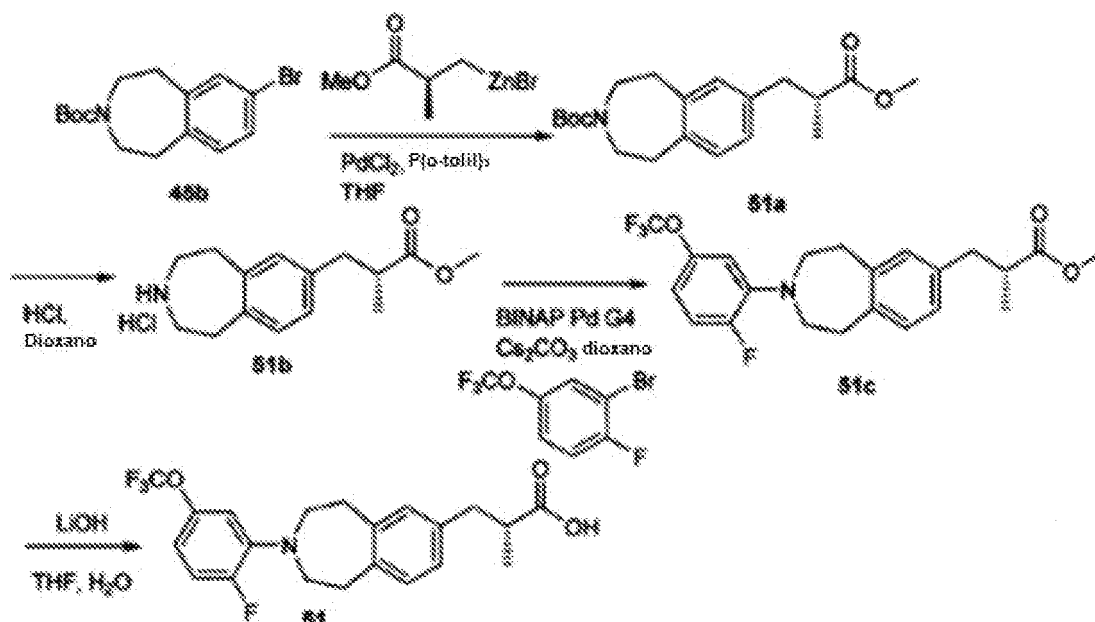
INTERMEDIÁRIO 10 (I-10)



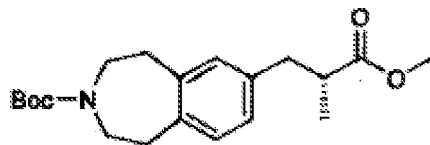
[0583] Bromociclopropano (0,94 g, 7,8 mmol) foi adicionado a uma solução de 3-bromo-4-fluorofenol I-1e (1 g, 5,2 mmol) e carbonato de potássio (904 mg, 6,54 mmol) em MeCN anidro (5 ml). A mistura resultante foi aquecida a refluxo por 16 h. A mistura foi concentrada a vácuo e água foi adicionada. O produto foi extraído com EtOAc (3x). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com Na₂SO₄, filtradas e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica (0 a 20% de EtOAc em éter de petróleo) para gerar 2-bromo-4-ciclopropoxi-1-fluorobenzeno I-10 como um óleo transparente: m/z 229,9 [M⁷⁹Br] e 231,9 [M⁸¹Br] (ES⁺); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25-7,21 (m, 1H), 7,05-6,98 (m, 1 H), 6,94-6,88 (m, 1 H), 3,71-3,65 (m, 1 H), 0,82-0,71 (m, 4H);

ESQUEMA EXPERIMENTAL 14

[0584] Composto 51 Ácido (R)-3-(3-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-2-metilpropanoico



[0585] a) Procedimento para a preparação de 51a

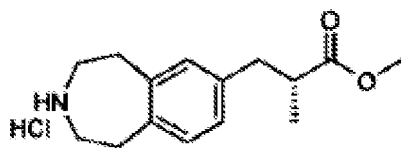


[0586] 7-bromo-1,2,4,5-tetra-hidro-3H-

benzo[d]azepina-3-carboxilato de terc-butila 45b (130 mg, 0,4 mmol), PdCl₂ (3,5 mg, 0,020 mmol), tri-O-tolilfosfina (12 mg, 0,040 mmol) e THF anidro (2,0 ml) foram adicionados a um frasco lacrado. O frasco foi evacuado e preenchido com argônio 3 vezes. Uma solução de brometo de (S)-(3-metoxi-2-metil-3-oxopropil)zinco(II) em THF (0,5 M, 1,6 ml, 0,8 mmol) foi adicionada e a mistura foi aquecida a refluxo. Após 3 h, a mistura de reação foi resfriada até RT, filtrada através de celite e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica (1 a 15% de EtOAc em éter de petróleo) para produzir (R)-7-(3-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-1,2,4,5-tetra-hidro-3H-

benzo[d]azepina-3-carboxilato de terc-butila 51a como um óleo amarelo claro. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,02 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,94-6,87 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,58-3,48 (m, 4H), 2,98 (dd, J = 13,4, 6,7 Hz, 1 H), 2,90-2,80 (m, 4H), 2,76-2,66 (m, 1 H), 2,60 (dd, J = 13,4, 7,8 Hz, 1 H), 1,48 (s, 9H), 1,15 (d, J = 6,9 Hz, 3H); ESI-HRMS calculado para C₂₀H₂₉NO₄Na (M+Na⁺) 370,1994, encontrado 370,1991.

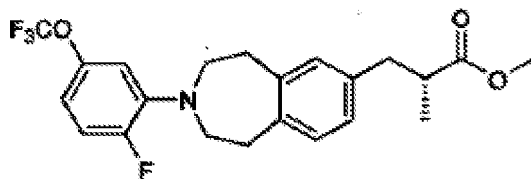
[0587] b) Procedimento para a preparação de 51b



[0588] Uma solução de HCl em dioxano (4 M, 0,51 ml, 2,04 mmol) foi adicionada a uma solução de (R)-7-(3-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-1,2,4,5-tetra-hidro-3H-benzo[d]azepina-3-carboxilato de terc-butila 51a (71 mg, 0,20 mmol) em dioxano anidro (0,5 ml) a 0°C. A mistura de reação foi aquecida até RT por 16 h. A mistura de reação foi concentrada a vácuo para produzir cloridrato de (R)-2-metil-3-(2,3,4,5-tetra-hidro-1--benzo[d]azepin-7-

il)propanoato de metila 51b como um sólido branco: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,97 (s, 2H), 7,06 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,01-6,97 (m, 1 H), 6,96-6,92 (m, 1 H), 3,64 (s, 3H), 3,43-3,29 (m, 4H), 3,28-3,14 (m, 4H), 2,98 (dd, $J = 13,3$, 6,9 Hz, 1 H), 2,76-2,66 (m, 1 H), 2,62 (dd, $J = 13,3$, 7,5 Hz, 1 H), 1,15 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H); ESI-HRMS calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 248,1645, encontrado 248,1656.

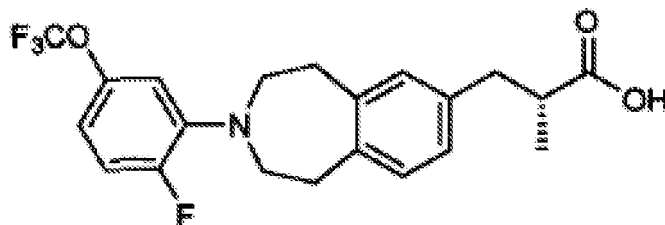
[0589] c) Procedimento para a preparação de 51c



[0590] Um frasco sob argônio foi carregado com cloridrato de (R)-2-metil-3-(2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)propanoato de metila 51b (53 mg, 0,19 mmol), 2-bromo-1-fluoro-4-(trifluorometoxi)benzeno (68 mg, 0,26 mmol) carbonato de céσιο (186 mg, 0,57 mmol), pré-catalisador Pd-BINAP G4 (7 mg, 4% em mol) e dioxano anidro (2 ml). O frasco foi lacrado, evacuado e preenchido com argônio três vezes, então, aquecido a 100°C por 48 h. A reação foi resfriada e água foi adicionada. O produto foi extraído com EtOAc (3x). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com Na_2SO_4 , filtradas e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica (0 a 10% de EtOAc em éter de petróleo) para produzir (R)-3-(3-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1-benzo[d]azepin-7-il)-2-metilpropanoato de metila 51c como um óleo incolor: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,05 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 12,2$, 8,8 Hz, 1H), 6,96-6,92 (m, 2H), 6,76 (dd, $J = 7,3$, 2,6 Hz, 1 H), 6,74-6,69 (m, 1 H), 3,65 (s, 3H), 3,32 (dd, $J = 5,2$, 2,8 Hz, 4H), 3,06-2,96 (m, 5H), 2,78-2,68 (m, 1 H), 2,61 (dd, $J = 13,4$, 7,8 Hz, 1 H), 1,16 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H); ESI-HRMS calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 448,1506, encontrado 448,1510.

[0591] d) Procedimento para a preparação de 51

ácido (R)-3-(3-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-2-metilpropanoico

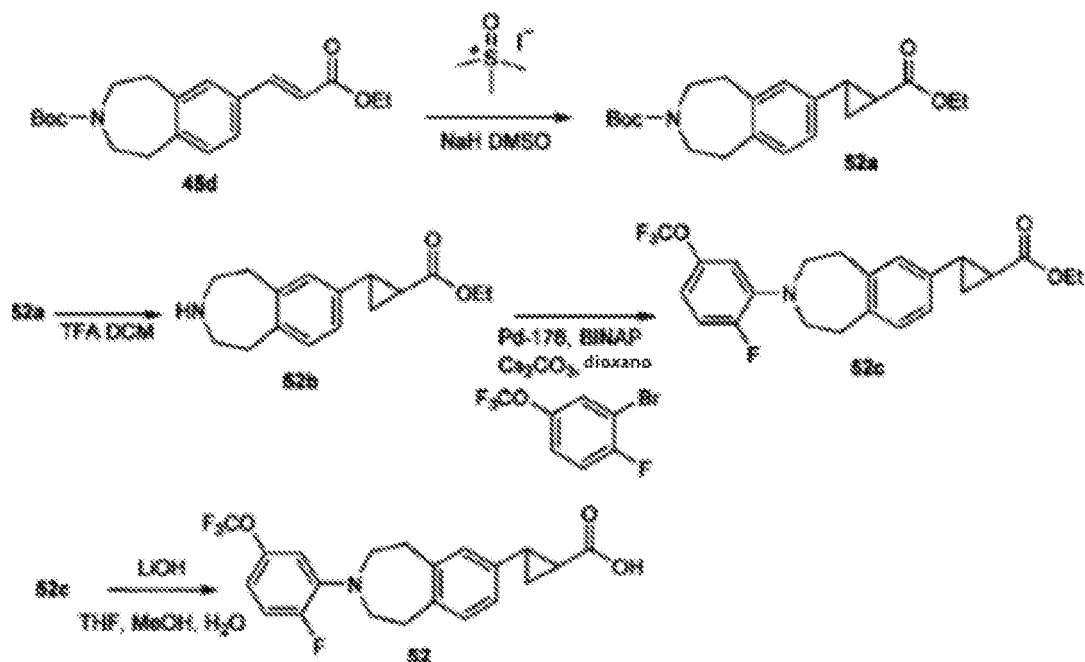


[0592] Ácido (R)-3-(3-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-2-metilpropanoico 51 foi preparado a partir de (R)-3-(3-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-2-metilpropanoato de metila 51c usando um procedimento essencialmente igual para o composto 45: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,06 (d, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 7,03-6,94 (m, 3H), 6,76 (dd, $J = 7,2, 2,6$ Hz, 1 H), 6,74-6,68 (m, 1 H), 3,36-3,27 (m, 4H), 3,08-2,99 (m, 5H), 2,81-2,71 (m, 1 H), 2,66-2,58 (m, 1H), 1,19 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), COOH não observado; ESI-HRMS calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_4\text{NO}_3(\text{M}+\text{Na}^+)$ 412,1530, encontrado 412,1535

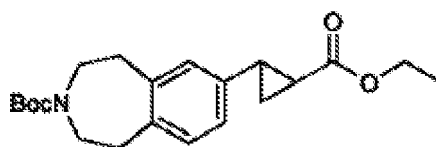
[0593] pEC_{50} de GPR120 humano 6,3

ESQUEMA EXPERIMENTAL 15

[0594] Composto 52 ácido 2-(3-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)ciclopropanocarboxílico



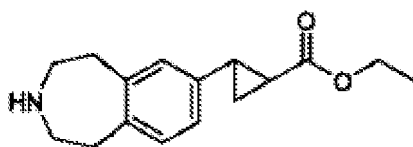
[0595] a) Procedimento para a preparação de 52a



[0596] A uma solução de iodeto de trimetilsulfoxônio (0,22 g, 1,0 mmol) em DMSO (5 ml) foi adicionado hidreto de sódio (0,04 g, 0,89 mmol) em porções. A reação foi agitada a RT por 1 h. Uma solução de (E)-7-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-1,2,4,5-tetra-hidro-3H-benzo[d]azepina-3-carboxilato de terc-butila 45d (0,22 g, 0,64 mmol) em DMSO (5 ml) foi adicionada por gotejamento e a reação foi agitada a RT por 20 h. Num frasco separado, hidreto de sódio (0,05 g, 1,3 mmol) foi adicionado em porções a uma solução de iodeto de trimetilsulfoxônio (0,31 g, 1,4 mmol) em DMSO (5 ml). Esta mistura foi agitada por 1 h antes da adição à mistura de reação por gotejamento. A mistura resultante foi agitada a RT por 20 h. Salmoura (20% em p/p, 100 ml) foi adicionada e o produto foi extraído com TBME (4 x 50 ml). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20% em p/p, 70 ml),

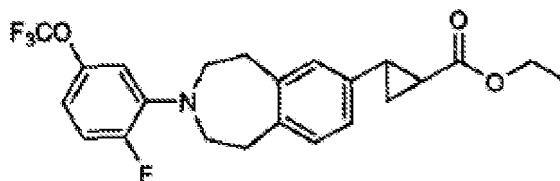
secas com MgSO_4 , filtradas e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica (0 a 20% de EtOAc/iso-hexano) para produzir 7-(2-(etoxicarbonil)ciclopropil)-4,5-di-hidro-1 H-benzo[d]azepina-3(2H)-carboxilato de terc-butila 52a como um óleo incolor: m/z 260 $[\text{M}-\text{CO}_2^t\text{Bu}]$ (ES^+); RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,04 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,92-6,85 (m, 2H), 4,18 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,55 (s, 4H), 2,87 (s, 4H), 2,49 (ddd, $J = 9,2, 6,5, 4,1$ Hz, 1 H), 1,96-1,85 (m, 1 H), 1,62-1,56 (m, 1 H), 1,50 (s, 9H), 1,31-1,28 (m, 4H).

[0597] b) Procedimento para a preparação de 52b



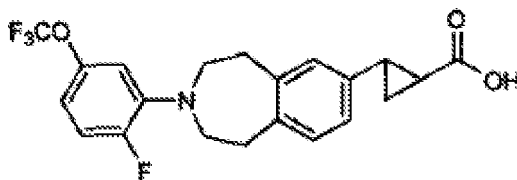
[0598] A uma solução de 7-(2-(etoxicarbonil)ciclopropil)-4,5-di-hidro-1H-benzo[d]azepina-3(2H)-carboxilato de terc-butila 52a (0,124 g, 0,345 mmol) em DCM (5 ml) foi adicionado TFA (0,266 ml, 3,45 mmol). A mistura resultante foi agitada a RT por 1 h. A mistura de reação foi diluída com MeOH (20 ml) e resina MP-carbonato (4,1 g, 2,98 mmol/g) foi adicionada e a mistura foi agitada por 15 min. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para render 2-(2,3,4,5-tetra-hidro-1 H-benzo[d]azepin-7-il)ciclopropanocarboxilato de etila 52b como um óleo incolor: m/z 260 $[\text{M}+\text{H}^+]$ (ES^+); RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,09-7,04 (m, 1 H), 6,93-6,88 (m, 2H), 4,28 (s, 1 H), 4,19 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,21-3,10 (m, 4H), 3,10-3,03 (m, 4H), 2,49 (ddd, $J = 9,1, 6,5, 4,1$ Hz, 1 H), 1,90 (ddd, $J = 8,4, 5,3, 4,1$ Hz, 1 H), 1,60 (ddd, $J = 9,2, 5,3, 4,6$ Hz, 1 H), 1,34-1,26 (m, 4H).

[0599] c) Procedimento para a preparação de 52c



[0600] Um frasco foi carregado com carbonato de céσιο (85 mg, 0,26 mmol), BINAP (3 mg, 5 μ mol) e Pd-176 (4,35 mg, 5,21 μ mol). O frasco foi lacrado, evacuado e preenchido com nitrogênio três vezes. Uma solução de 2-(2,3,4,5-tetra-hidro-1 H-benzo[d]azepin-7-il)ciclopropanocarboxilato de etila 52b (0,045 g, 0,174 mmol) e 2-bromo-1-fluoro-4-(trifluorometoxi)benzeno (49,4 mg, 0,191 mmol) em dioxano (2 ml) foi adicionado e o frasco foi evacuado e preenchido com nitrogênio três vezes. A reação foi aquecida a 90°C por 16 h. Uma porção adicional de Pd-176 (4 mg, 5 μ mol) e carbonato de céσιο (85 mg, 0,26 mmol) foi adicionada e a mistura foi aquecida a 100°C por 20 h. A reação foi resfriada e água (2 ml) foi adicionada. O produto foi extraído com DCM (3 x 5 ml). As fases orgânicas combinadas foram passadas através de uma membrana hidrofóbica e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica (0 a 10% de EtOAc/iso-hexano) para produzir 2-(3-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1 H-benzo[d]azepin-7-il)ciclopropanocarboxilato de etila 52c como um óleo incolor: m/z 438 [M+H]⁺ (ES⁺); RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,11-7,06 (m, 1H), 7,03 (dd, J = 12,1, 8,8 Hz, 1H), 6,93-6,89 (m, 2H), 6,80-6,77 (m, 1H), 6,76-6,71 (m, 1H), 4,20 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,39-3,29 (m, 4H), 3,09-3,00 (m, 4H), 2,51 (ddd, J = 9,2, 6,5, 4,2 Hz, 1 H), 1,91 (ddd, J = 8,4, 5,3, 4,2 Hz, 1 H), 1,61 (ddd, J = 9,2, 5,3, 4,5 Hz, 1 H), 1,34-1,31 (m, 1 H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

[0601] d) Procedimento para a preparação de 52 ácido
2-(3-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)ciclopropanocarboxílico



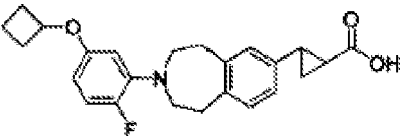
[0602] A um solução de 2-(3-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1 H-benzo[d]azepin-7-

il)ciclopropanocarboxilato de etila 52c (0,03 g, 0,069 mmol) em THF (2 ml) e MeOH (1 ml) foi adicionada uma solução de hidróxido de lítio (4,93 mg, 0,206 mmol) em água (1 ml). A mistura resultante foi agitada a 40°C por 2 h. A reação foi resfriada e concentrada a vácuo. Água (5 ml) foi adicionada e o pH foi ajustado para 1 com HCl 1 M (0,5 ml). O produto bruto foi extraído com DCM (2 x 5 ml). As fases orgânicas combinadas foram passadas através de uma frita hidrofóbica e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em modo flash de fase reversa (C18, 15 a 75% de MeCN em água, ácido fórmico a 0,1%) para produzir ácido 2-(3-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)ciclopropanocarboxílico 52 como um óleo incolor: m/z 410,3 [M+H]⁺ (ES⁺); RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,28 (s, 1 H), 7,24 (dd, J = 8,8, 12,7 Hz, 1 H), 7,07 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,99-6,93 (m, 2H), 6,92 (dd, J = 2,0, 7,7 Hz, 1 H), 6,89-6,83 (m, 1 H), 3,31-3,25 (m, 4H), 2,99-2,94 (m, 4H), 2,33 (ddd, J = 4,0, 6,5, 9,2 Hz, 1H), 1,77 (ddd, J = 4,0, 5,3, 8,3 Hz, 1H), 1,39 (ddd, J = 4,2, 5,3, 9,2 Hz, 1 H), 1,31 (ddd, J = 4,2, 6,5, 8,3 Hz, 1 H);

[0603] pEC₅₀ de GPR120 humano 6,9

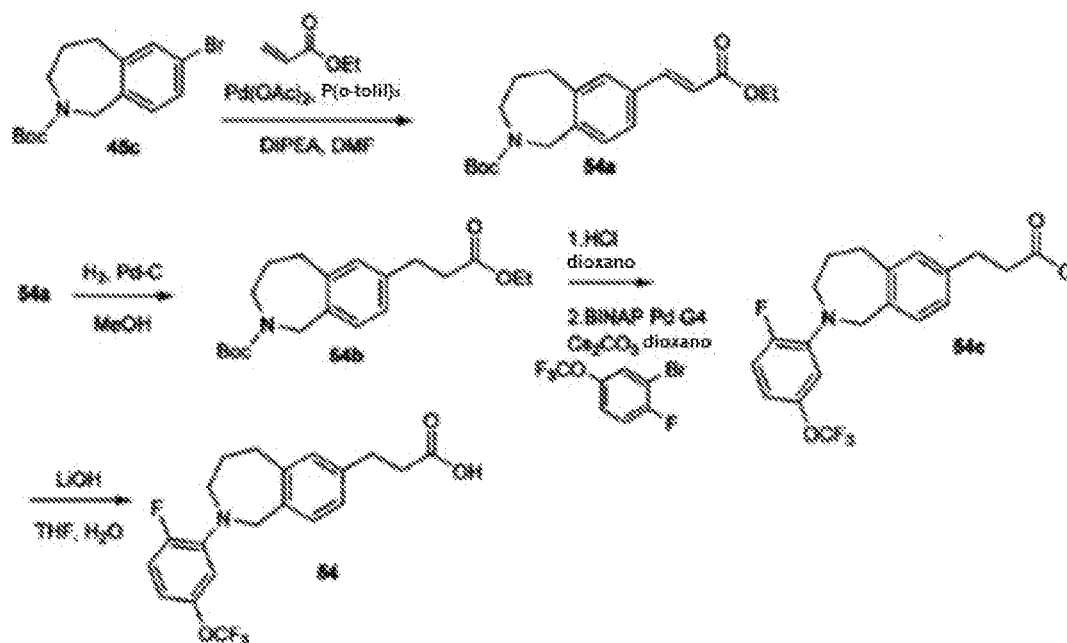
[0604] Os seguintes compostos foram preparados usando materiais de partida adequados num procedimento análogo àquele descrito no Esquema experimental 15.

Composto	Estrutura	[M+H] ⁺	RMN	pEC ₅₀ de hGPR120

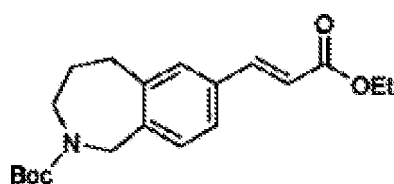
53	 <p>ácido 3-(3-(5-ciclobutoxi-2-fluorofenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1 H-benzo[d]azepin-7-il)propanoico</p>	396	<p>(DMSO-d₆) δ 12,30 (s, 1H), 7,06 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,03-6,94 (m, 2H), 6,91 (dd, J = 2,0, 7,7 Hz, 1H), 6,43 (dd, J = 3,0, 7,6 Hz, 1H), 6,32 (dt, J = 3,1, 8,8 Hz, 1H), 4,61 (p, J = 7,2 Hz, 1H), 3,25-3,14(m, 4H), 3,02-2,88 (m, 4H), 2,43-2,29 (m, 3H), 2,08-1,94 (m, 2H), 1,76 (ddd, J = 4,1, 5,3, 8,4 Hz, 2H), 1,69-1,56(m, 1H), 1,39 (ddd, J= 4,2, 5,3, 9,3 Hz, 1H), 1,31 (ddd, J =4,2, 6,4, 8,3 Hz, 1H).</p>	7,0
----	--	-----	--	-----

ESQUEMA EXPERIMENTAL 16

[0605] Composto 54 Ácido 3-(2-(2-Fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1 H-benzo[c]azepin-7-il)propanoico

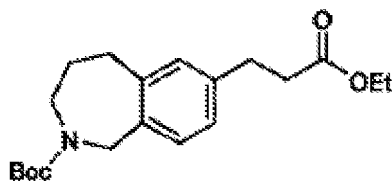


[0606] a) Procedimento para a preparação de 54a



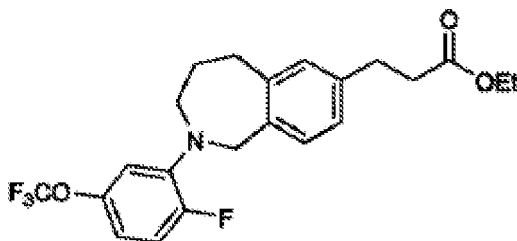
[0607] (E)-7-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-1,3,4,5-tetra-hidro-2H-benzo[c]azepina-2-carboxilato de terc-butila 54a foi preparado a partir de 7-bromo-1,3,4,5-tetra-hidro-2H-benzo[c]azepina-2-carboxilato de terc-butila 45c usando um procedimento essencialmente igual para o composto 45d: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,67-7,61 (m, 1 H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,21-7,17 (m, 1 H), 6,45-6,38 (m, 1 H), 4,42 (s, 1 H), 4,37 (s, 1H), 4,26 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,75-3,64 (m, 2H), 2,98-2,92 (m, 2H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ESI-HRMS calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NNaO}_4$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 368,1832, encontrado 368,1846.

[0608] b) Procedimento para a preparação de 54b



[0609] Pd/C (14,6 mg, 10% em mol) foi adicionado a uma solução de (E)-7-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-1,3,4,5-tetra-hidro-2H-benzo[c]azepina-2-carboxilato de terc-butila 54a (112 mg, 0,32 mmol) em EtOAc (5 ml) . A mistura foi purgada com argônio por 15 minutos e agitada sob uma atmosfera de hidrogênio por 16 h. A mistura foi filtrada através de um bloco de celite e o filtrado foi concentrado a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica (0 a 20% de EtOAc em éter de petróleo) para produzir 7-(3-etoxi-3-oxopropil)-1,2,4,5-tetra-hidro-3H-benzo[d]azepina-3-carboxilato de terc-butila 54b como um óleo incolor: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,04-6,99 (m, 1 H), 6,97-6,92 (m, 2H), 4,12 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,52 (s, 4H), 2,91-2,80 (m, 6H), 2,61-2,56 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,23 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); ESI-HRMS calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NNaO}_4$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 370,1989 encontrado 370,1999

[0610] c) Procedimento para a preparação de 54c

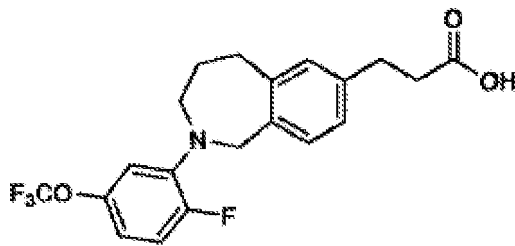


[0611] Etapa 1. 7-(3-etoxi-3-oxopropil)-1,3,4,5-tetra-hidro-2H-benzo[c]azepina-2-carboxilato de terc-butila 54b (60 mg, 0,17 mmol) foi adicionado a uma solução de HCl em dioxano (4 M, 2 ml). A mistura foi agitada a RT por 16 h e, então, concentrada a vácuo para produzir cloridrato de 3-(2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[c]azepin-7-il)propanoato de etila, que foi tomada para a etapa seguinte sem purificação.

[0612] Etapa 2. Um frasco sob argônio foi carregado

com cloridrato de 3-(2,3,4,5-tetra-hidro-1 H-benzo[c]azepin-7-il)propanoato de etila (20 mg, 0,07 mmol), 2-bromo-1-fluoro-4-(trifluorometoxi)benzeno (27 mg, 0,11 mmol), carbonato de céσιο (68 mg, 0,21 mmol), pré-catalisador Pd-BINAP G4 (3 mg, 4% em mol) e dioxano anidro (2 ml). O frasco foi lacrado, evacuado e preenchido com argônio três vezes, então, aquecido a 100°C por 48 h. A reação foi resfriada e água foi adicionada. O produto foi extraído com EtOAc (3x). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secas com Na₂SO₄, filtradas e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica (0 a 10% de EtOAc em éter de petróleo) para produzir 3-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[c]azepin-7-il)propanoato de etila 54c como um óleo incolor: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,15-7,11 (m, 1 H), 7,00-6,89 (m, 3H), 6,72-6,67 (m, 1 H), 6,57-6,52 (m, 1 H), 4,47 (s, 2H), 4,14-4,07 (m, 2H), 3,69-3,63 (m, 2H), 3,01-2,95 (m, 2H), 2,91-2,85 (m, 2H), 2,61-2,55 (m, 2H), 1,97-1,89 (m, 2H), 1,20 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ESI-HRMS calculado para C₂₂H₂₄F₄NO₃ (M+H⁺) 426,1687, encontrado 426,1676

[0613] d) Procedimento para a preparação de 54
 Ácido 3-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[c]azepin-7-il)propanoico

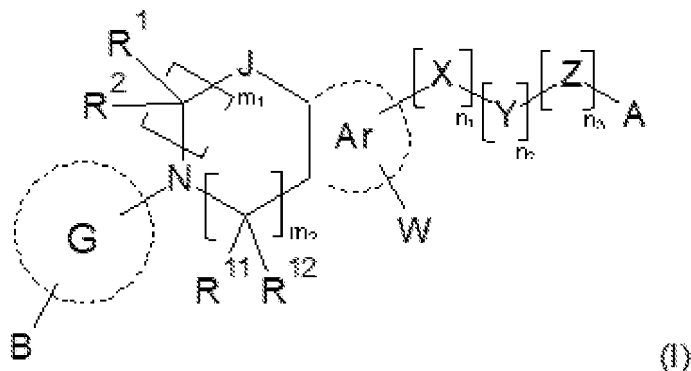


[0614] Ácido 3-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[c]azepin-7-il)propanoico 54 foi preparado a partir de 3-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[c]azepin-7-il)propanoato de etila 54c usando um procedimento essencialmente igual para o composto 45: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,14 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 7,00-6,89 (m, 3H), 6,73-6,68 (m, 1 H), 6,58-6,53 (m, 1 H), 4,47 (s, 2H), 3,69-

3,63 (m, 2H), 3,01-2,96 (m, 2H), 2,89 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,96-2,61 (m, 2H), 1,98-1,90 (m, 2H); ESI-HRMS calculado para for ${}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{NO}_3$ (M+H⁺) 398,1374 encontrado 398,1391 pEC₅₀ de GPR120 humano 6,7.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I):



caracterizado pelo fato de que Ar é uma arila com 6 membros, heteroarila com 5 ou 6 membros ou cicloalquila com 5 ou 6 membros;

m_1 é 1 e m_2 é 2 ou m_1 é 2 e m_2 é 1;

J é $-C(R^{21}R^{22})-$, $-O-$, $-N(R^{21})-$ ou $-S-$ com a condição de que quando J é $-O-$,

$-N(R^{21})-$ ou $-S-$, m_1 é 2;

X é $-O-$, $-S-$ ou $-C(R^{31}R^{32})-$, Y é $-O-$ ou $-C(R^{41}R^{42})-$, Z é $-C(R^{51}R^{52})-$ e n_1 , n_2 e n_3 são independentemente selecionados a partir de 0 ou 1, com a condição de que pelo menos um dentre n_1 , n_2 e n_3 precisa ser 1 e pelo menos um dentre X, Y ou Z precisa ser $-C(R^{31}R^{32})-$, $-C(R^{41}R^{42})-$ ou $-C(R^{51}R^{52})-$, respectivamente.

quando X e Y são $-C(R^{31}R^{32})-$ e $-C(R^{41}R^{42})-$, respectivamente, R^{31} e R^{41} podem ser combinados para formar, juntamente com X e Y, um anel (C₃-C₅)cicloalquila que pode ser opcionalmente substituído por (C₁-C₃)alquila ou halo;

quando Y e Z são $-C(R^{41}R^{42})-$ e $-C(R^{51}R^{52})-$, respectivamente, R^{41} e R^{51} podem ser combinados para formar, juntamente com Y e Z, um anel (C₃-C₅)cicloalquila que pode ser opcionalmente substituído por (C₁-C₃)alquila ou halo;

quando X, Y e Z são $-C(R^{31}R^{32})-$, $-C(R^{41}R^{42})-$ e $-C(R^{51}R^{52})-$, respectivamente, R^{31} e R^{51} podem formar, juntamente com X, Y e Z, um anel (C₄-C₇)cicloalquila que pode ser opcionalmente substituído por (C₁-C₃)alquila ou halo;

R^1 , R^2 , R^{11} , R^{12} , R^{21} , R^{22} , R^{31} , R^{32} , R^{41} , R^{42} , R^{51} e R^{52} são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, halo ou (C₁-C₃)alquila opcionalmente substituído por halo;

A é $-CO_2H$, $-CO_2R^3$, $-CH_2OH$, tetrazolila, 3-hidroxiisoxazol-5-ila ou um bioisómero de ácido;

R^3 é (C₁-C₆)alquila ou (C₁-C₆)cicloalquila;

Ar é opcionalmente substituído 1, 2 ou 3 vezes por W, em que W é (C₁-C₁₀)alquila, (C₂-C₁₀)alquenila, (C₂-C₁₀)alquinila, (C₁-C₁₀)alcoxi, (C₂-C₁₀)dialquilamino, (C₁-C₁₀)alquiltio, (C₂-C₁₀)heteroalquila, (C₃-C₁₀)cicloalquila, (C₃-C₁₀)heterocicloalquila, halo, (C₁-C₁₀)haloalquila, (C₁-C₁₀)per-haloalquila, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída ou arilalquila opcionalmente substituída, e quando Ar é substituído por uma pluralidade de substituintes, cada substituinte é selecionado independentemente;

G é uma arila com 6 a 10 membros opcionalmente substituída, heteroarila com 5 a 10 membros ou sistema de anel arila ou heteroarila fundido;

G é opcionalmente substituído uma ou mais vezes por B, em que B é (C₁-C₁₀)alquila, (C₂-C₁₀)alquenila, (C₂-C₁₀)alquinila, (C₁-C₁₀)alcoxi, (C₂-C₁₀)dialquilamino, (C₁-C₁₀)alquiltio, (C₂-C₁₀)heteroalquila, (C₃-C₁₀)cicloalquila, (C₃-C₁₀)heterocicloalquila, halo, (C₁-C₁₀)haloalquila, (C₁-C₁₀)per-haloalquila, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, arilalquila opcionalmente substituída, ciano ou E-M, em que E é $-O-$, $-S-$ ou $-N(R^4)-$ e M é (C₁-C₇)alquila opcionalmente substituída, (C₃-C₇)cicloalquila, fluoro(C₁-C₃)alquila, um grupo heterocíclico com 5 a 10 membros ou um grupo arila com 6 a 10 membros opcionalmente substituído, e

quando G é substituído por uma pluralidade de substituintes, cada substituinte é selecionado independentemente;

R^4 é hidrogênio, deutério, ou (C₁-C₃)alquila opcionalmente substituída por halo;

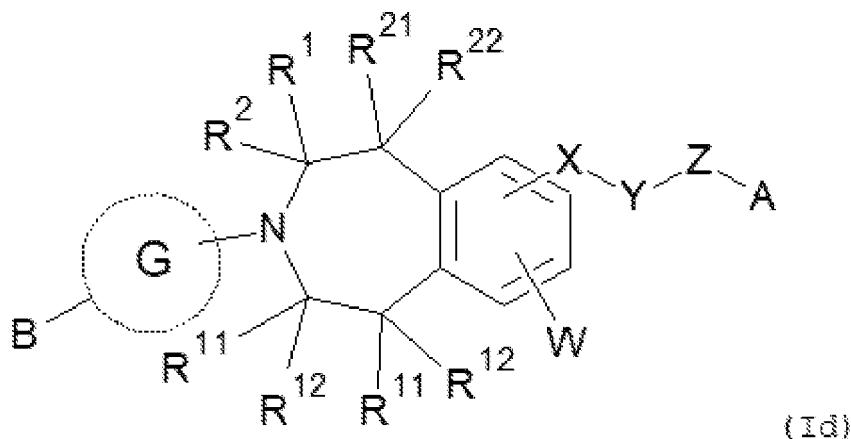
ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável (por exemplo, hidrato) do mesmo ou N-óxido ou pró-fármaco correspondente (por exemplo, pró-fármaco de éster).

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que J é -C(R²¹R²²)-.

3. Composto, de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, **caracterizado** pelo fato de que R¹, R², R¹¹, R¹², R²¹ e R²² são hidrogênio.

4. Composto, de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, **caracterizado** pelo fato de que Ar é arila com 6 membros.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado** pelo fato de que é um composto de fórmula (Id):



R¹, R², R¹¹, R¹², R²¹ e R²² são independentemente selecionados a partir de hidrogênio e (C₁-C₃)alquila;

X é -O-, -S- ou -C(R³R³²)-, Y é -O- ou -C(R⁴¹R⁴²)-, Z é -C(R⁵¹R⁵²)- e n₁, n₂ e n₃ são independentemente selecionados a partir de 0 ou 1,

com a condição de que pelo menos um dentre n_1 , n_2 e n_3 precisa ser 1 e pelo menos um dentre X, Y ou Z precisa ser $-C(R^{31}R^{32})-$, $-C(R^{41}R^{42})-$ ou $-C(R^{51}R^{52})-$, respectivamente.

quando X e Y são $-C(R^{31}R^{32})-$ e $-C(R^{41}R^{42})-$, respectivamente, R^{31} e R^{41} podem ser combinados para formar, juntamente com X e Y, um anel (C₃-C₆)cicloalquila que pode ser opcionalmente substituído por (C₁-C₃)alquila ou halo;

quando Y e Z são $-C(R^{41}R^{42})-$ e $-C(R^{51}R^{52})-$, respectivamente, R^{41} e R^{51} podem ser combinados para formar, juntamente com Y e Z, um anel (C₃-C₆)cicloalquila que pode ser opcionalmente substituído por (C₁-C₃)alquila ou halo;

quando X, Y e Z são $-C(R^{31}R^{32})-$, $-C(R^{41}R^{42})-$ e $-C(R^{51}R^{52})-$, respectivamente, R^{31} e R^{51} podem formar, juntamente com X, Y e Z, um anel (C₄-C₇)cicloalquila que pode ser opcionalmente substituído por (C₁-C₃)alquila ou halo;

R^{31} , R^{32} , R^{41} , R^{42} , R^{51} e R^{52} são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, halo, ou (C₁-C₃)alquila opcionalmente substituída por halo;

A é $-CO_2H$, $-CO_2R^3$, $-CH_2OH$, tetrazolila, 3-hidroxiisoxazol-5-ila ou um bioisóstero de ácido;

R^3 é (C₁-C₆)alquila ou (C₃-C₆)cicloalquila;

o anel fenila é opcionalmente substituído 1, 2 ou 3 vezes por W, em que W é (C₁-C₁₀)alquila, (C₂-C₁₀)alquenila, (C₂-C₁₀)alquinila, (C₁-C₁₀)alcoxi, (C₂-C₁₀)dialquilamino, (C₁-C₁₀)alquiltio, (C₂-C₁₀)heteroalquila, (C₃-C₁₀)cicloalquila, (C₃-C₁₀)heterocicloalquila, halo, (C₁-C₁₀)haloalquila, (C₁-C₁₀)per-haloalquila, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, ou arilalquila opcionalmente substituída e em que quando o anel fenila é substituído por uma pluralidade de substituintes, cada substituinte é selecionado independentemente;

G é uma arila com 6 a 10 membros opcionalmente

substituída, heteroarila com 5 a 10 membros ou sistema de anel arila ou heteroarila fundido;

G é opcionalmente substituído uma ou mais vezes por B, em que B é (C₁-C₁₀)alquila, (C₂-C₁₀)alquenila, (C₂-C₁₀)alquinila, (C₁-C₁₀)alcoxi, (C₂-C₁₀)dialquilamino, (C₁-C₁₀)alquiltio, (C₂-C₁₀)heteroalquila, (C₃-C₁₀)cicloalquila, (C₃-C₁₀)heterocicloalquila, halo, (C₁-C₁₀)haloalquila, (C₁-C₁₀)per-haloalquila, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, arilalquila opcionalmente substituída, ciano ou E-M, em que E é -O-, -S- ou -N(R⁴)- e M é (C₁-C₇)alquila opcionalmente substituída, (C₃-C₇)cicloalquila, fluoro(C₁-C₃)alquila, um grupo heterocíclico com 5 a 10 membros ou um grupo arila com 6 a 10 membros opcionalmente substituído, e quando G é substituído por uma pluralidade de substituintes, cada substituinte é selecionado independentemente;


R⁴ é hidrogênio, deutério, ou (C₁-C₃)alquila opcionalmente substituída por halo;

ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável (por exemplo, hidrato) do mesmo ou N-óxido ou pró-fármaco correspondente (por exemplo, pró-fármaco de éster).

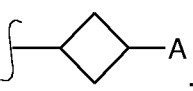
6. Composto, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado** pelo fato de que R¹, R², R¹¹, R¹², R²¹ e R²² são hidrogênio.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 5 ou 6, **caracterizado** pelo fato de que n₁ é 0, Y é -C(R⁴¹R⁴²)- e Z é -C(R⁵¹R⁵²)-.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 5 ou 6, **caracterizado** pelo fato de que X e Y são -C(R³¹R³²)- e -C(R⁴¹R⁴²)-, respectivamente, e R³¹ e R⁴¹ são combinados para formar, juntamente com X e

Y, um anel ciclopropila, por exemplo .

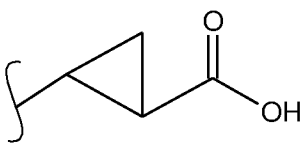
9. Composto, de acordo com a reivindicação 5 ou 6, **caracterizado** pelo fato de que X, Y e Z são -C(R³¹R³²)-, -C(R⁴¹R⁴²)- e -C(R⁵¹R⁵²)- respectivamente, e R³¹ e R⁵¹ formam, juntamente com X, Y e Z,

um anel ciclobutila, por exemplo .

10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 9, **caracterizado** pelo fato de que A é $-\text{CO}_2\text{H}$.

11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 10, **caracterizado** pelo fato de que X-Y-Z-A é conectado ao anel fenila na posição 2 ou 3.

12. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 8 ou 10 a 11, **caracterizado** pelo fato de que X-Y-Z-A

é $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$ ou .

11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 10, **caracterizado** pelo fato de que W é (C_1-C_6) alquila opcionalmente substituída, (C_3-C_6) cicloalquila, halo ou (C_1-C_6) alcoxi opcionalmente substituído.

12. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 10, **caracterizado** pelo fato de que o anel fenila não é substituído por W.

13. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 12, **caracterizado** pelo fato de que G é uma heteroarila com 6 membros ou arila com 6 membros opcionalmente substituída.

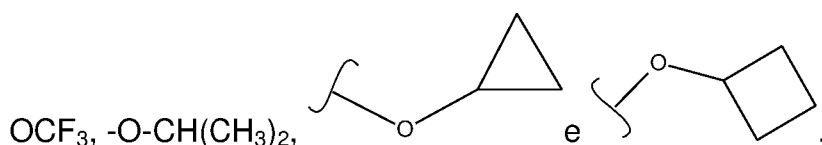
14. Composto, de acordo com a reivindicação 13, **caracterizado** pelo fato de que G é fenila opcionalmente substituída.

15. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 14, **caracterizado** pelo fato de que G é substituído 1, 2 ou 3 vezes por B.

16. Composto, de acordo com a reivindicação 15, **caracterizado** pelo fato de que B é selecionado a partir de halo e E-M, em que E é $-\text{O}-$ e M é (C_1-C_7) alquila opcionalmente substituída, (C_3-C_7) cicloalquila,

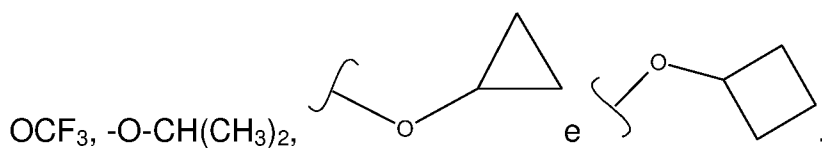
fluoro(C₁-C₃)alquila ou um grupo arila com 6 a 10 membros opcionalmente substituído.

17. Composto, de acordo com a reivindicação 16, **caracterizado** pelo fato de que B é selecionado a partir de fluoro, fenóxi, -



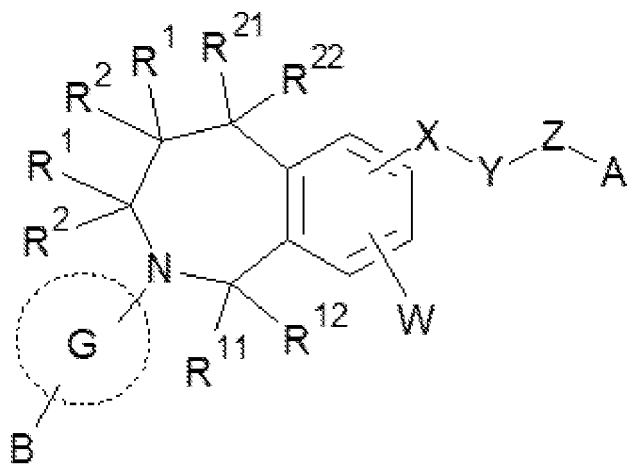
18. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 17, **caracterizado** pelo fato de que G é fenila substituída por fluoro na posição 2 ou 3.

19. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 17, **caracterizado** pelo fato de que G é fenila substituída por B na posição 5, em que B é selecionado do grupo que consiste em fenóxi, -



20. Composto, de acordo com a reivindicação 19, **caracterizado** pelo fato de que B é fenóxi.

21. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizado** pelo fato de que é um composto de fórmula (Ie):



(Ie)

R^1 , R^2 , R^{11} , R^{12} , R^{21} e R^{22} são independentemente selecionados a partir de hidrogênio e (C₁-C₃)alquila;

X é -O-, -S- ou -C(R³ R³²)-, Y é -O- ou -C(R⁴¹ R⁴²)-, Z é -C(R⁵¹ R⁵²)- e n_1 , n_2 e n_3 são independentemente selecionados a partir de 0 ou 1, com a condição de que pelo menos um dentre n_1 , n_2 e n_3 precisa ser 1 e pelo menos um dentre X, Y ou Z precisa ser -C(R³¹ R³²)-, -C(R⁴¹ R⁴²)- ou -C(R⁵¹ R⁵²)-, respectivamente.

quando X e Y são -C(R³¹ R³²)- e -C(R⁴¹ R⁴²)-, respectivamente, R^{31} e R^{41} podem ser combinados para formar, juntamente com X e Y, um anel (C₃-C₆)cicloalquila que pode ser opcionalmente substituído por (C₁-C₃)alquila ou halo;

quando Y e Z são -C(R⁴¹ R⁴²)- e -C(R⁵¹ R⁵²)-, respectivamente, R^{41} e R^{51} podem ser combinados para formar, juntamente com Y e Z, um anel (C₃-C₆)cicloalquila que pode ser opcionalmente substituído por (C₁-C₃)alquila ou halo;

quando X, Y e Z são -C(R³¹ R³²)-, -C(R⁴¹ R⁴²)- e -C(R⁵¹ R⁵²)-, respectivamente, R^{31} e R^{51} podem formar, juntamente com X, Y e Z, um anel (C₄-C₇)cicloalquila que pode ser opcionalmente substituído por (C₁-C₃)alquila ou halo;

R^{31} , R^{32} , R^{41} , R^{42} , R^{51} e R^{52} são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, halo, ou (C₁-C₃)alquila opcionalmente substituída por halo;

A é -CO₂H, -CO₂R³, -CH₂OH, tetrazolila, 3-hidroxi-isoxazol-5-ila ou um bioisótero de ácido;

R^3 é (C₁-C₆)alquila ou (C₃-C₆)cicloalquila;

o anel fenila é opcionalmente substituído 1, 2 ou 3 vezes por W, em que W é (C₁-C₁₀)alquila, (C₂-C₁₀)alquenila, (C₂-C₁₀)alquinila, (C₁-C₁₀)alcoxi, (C₂-C₁₀)dialquilamino, (C₁-C₁₀)alquiltio, (C₂-C₁₀)heteroalquila, (C₃-C₁₀)cicloalquila, (C₃-C₁₀)heterocicloalquila, halo, (C₁-C₁₀)haloalquila, (C₁-C₁₀)per-haloalquila, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente

substituída, ou arilalquila opcionalmente substituída e em que quando o anel fenila é substituído por uma pluralidade de substituintes, cada substituinte é selecionado independentemente;

G é uma arila com 6 a 10 membros opcionalmente substituída, heteroarila com 5 a 10 membros ou sistema de anel arila ou heteroarila fundido;

G é opcionalmente substituído uma ou mais vezes por B, em que B é (C₁-C₁₀)alquila, (C₂-C₁₀)alquenila, (C₂-C₁₀)alquinila, (C₁-C₁₀)alcoxi, (C₂-C₁₀)dialquilamino, (C₁-C₁₀)alquiltio, (C₂-C₁₀)heteroalquila, (C₃-C₁₀)cicloalquila, (C₃-C₁₀)heterocicloalquila, halo, (C₁-C₁₀)haloalquila, (C₁-C₁₀)per-haloalquila, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, arilalquila opcionalmente substituída, ciano ou E-M, em que E é -O-, -S- ou -N(R⁴)- e M é (C₁-C₇)alquila opcionalmente substituída, (C₃-C₇)cicloalquila, fluoro(C₁-C₃)alquila, um grupo heterocíclico com 5 a 10 membros ou um grupo arila com 6 a 10 membros opcionalmente substituído, e em que quando G é substituído por uma pluralidade de substituintes, cada substituinte é selecionado independentemente;

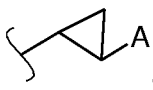
R⁴ é hidrogênio, deutério, ou (C₁-C₃)alquila opcionalmente substituída por halo;

ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável (por exemplo, hidrato) do mesmo ou N-óxido ou pró-fármaco correspondente (por exemplo, pró-fármaco de éster).

22. Composto, de acordo com a reivindicação 21, **caracterizado** pelo fato de que R¹, R², R¹¹, R¹², R²¹ e R²² são hidrogênio.

23. Composto, de acordo com a reivindicação 21 ou 22, **caracterizado** pelo fato de que n₁ é 0, Y é -C(R⁴¹R⁴²)- e Z é -C(R⁵¹R⁵²)-.

24. Composto, de acordo com a reivindicação 21 ou 22, **caracterizado** pelo fato de que X e Y são -C(R³¹R³²)- e -C(R⁴¹R⁴²)-, respectivamente, e R³¹ e R⁴¹ são combinados para formar, juntamente com X e

Y, um anel ciclopropila, por exemplo .

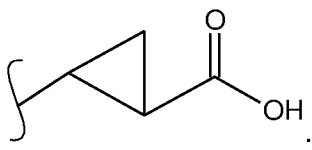
25. Composto, de acordo com a reivindicação 21 ou 22, **caracterizado** pelo fato de que X, Y e Z são $-C(R^{31}R^{32})-$, $-C(R^{41}R^{42})-$ e $-C(R^{51}R^{52})-$ respectivamente, e R^{31} e R^{51} formam, juntamente com X, Y e Z,

um anel ciclobutila, por exemplo .

26. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 a 25, **caracterizado** pelo fato de que A é $-CO_2H$.

27. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 a 26, **caracterizado** pelo fato de que X-Y-Z-A é conectado ao anel fenila na posição 2 ou 3.

28. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 a 24 ou 26 a 27, **caracterizado** pelo fato de que X-Y-Z-A

é $-CH_2-CH_2-COOH$, $-CH_2CH(CH_3)COOH$ ou .

29. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 a 28, **caracterizado** pelo fato de que W é (C_1-C_6) alquila opcionalmente substituída, (C_3-C_6) cicloalquila, halo ou (C_1-C_6) alcoxi opcionalmente substituído.

30. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 a 28, **caracterizado** pelo fato de que o anel fenila não é substituído por W.

31. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 a 30, **caracterizado** pelo fato de que G é uma heteroarila com 6 membros ou arila com 6 membros opcionalmente substituída.

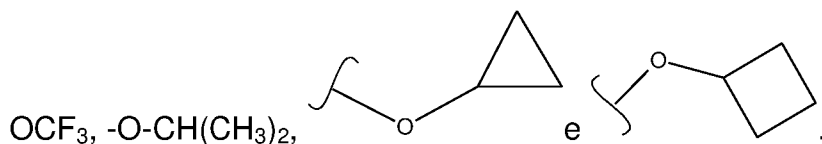
32. Composto, de acordo com a reivindicação 31, **caracterizado** pelo fato de que G é fenila opcionalmente substituída.

33. Composto, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 21 a 32, **caracterizado** pelo fato de que G é substituído 1, 2 ou 3 vezes por B.

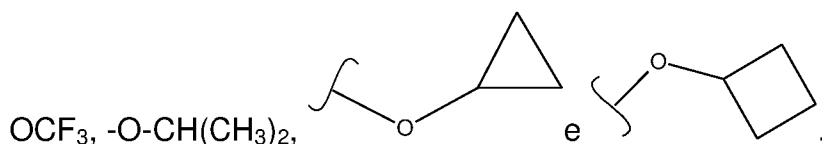
34. Composto, de acordo com a reivindicação 33, **caracterizado** pelo fato de que B é selecionado a partir de halo e E-M, em que E é -O- e M é (C₁-C₇)alquila opcionalmente substituída, (C₃-C₇)cicloalquila, fluoro(C₁-C₃)alquila ou um grupo arila com 6 a 10 membros opcionalmente substituído.

35. Composto, de acordo com a reivindicação 34, **caracterizado** pelo fato de que B é selecionado a partir de fluoro, fenóxi, -



36. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 a 35, **caracterizado** pelo fato de que G é fenila substituída por fluoro na posição 2 ou 3.

37. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 a 35, **caracterizado** pelo fato de que G é fenila substituída por B na posição 5, em que B é selecionado do grupo que consiste em fenóxi, -



38. Composto, de acordo com a reivindicação 37, **caracterizado** pelo fato de que B é -OCF₃.

39. Composto, de acordo com a reivindicação 1, sendo que o composto é caracterizado pelo fato de que é selecionado dentre o grupo que consiste em:

ácido 3-(3-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)propanoico,

ácido 3-(3-(5-ciclobutoxi-2-fluorofenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)propanoico,

ácido 3-(3-(5-ciclopropoxi-2-fluorofenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)propanoico,

ácido 3-(3-(3-fluoro-5-isopropoxifenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)propanoico,

ácido 3-(3-(2-fluoro-5-isopropoxifenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)propanoico,

ácido 3-(3-(2-fluoro-5-fenoxifenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)propanoico

ácido (*R*)-3-(3-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-2-metilpropanoico,

ácido 2-(3-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)ciclopropanocarboxílico,

ácido 3-(3-(5-ciclobutoxi-2-fluorofenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)propanoico e

ácido 3-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[c]azepin-7-il)propanoico;

ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos.

40. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado** pelo fato de que é para uso como um medicamento.

41. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 39, **caracterizado** pelo fato de que é para uso no tratamento de uma doença ou afecção associada à atividade de GPR120.

42. Composto para uso, de acordo com a reivindicação 41, **caracterizado** pelo fato de que a doença ou afecção associada à atividade de GPR120 é selecionada a partir do grupo que consiste em diabetes tipo 1 ou 2, obesidade, hiperglicemia, intolerância à glicose, resistência à insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensão, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólica, síndrome X, doença cardiovascular, aterosclerose, doença renal, cetoacidose,

distúrbios trombóticos, nefropatia, neuropatia diabética, retinopatia diabética, retinopatia diabética, disfunção sexual, edema.

43. Método para tratar um sujeito que sofre de ou é suscetível a uma doença ou afecção associada à atividade de GPR120 **caracterizado** pelo fato de que o método compreende administrar ao sujeito uma quantidade terapêutica ou profilaticamente eficaz de um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 39.

44. Método, de acordo com a reivindicação 43, **caracterizado** pelo fato de que a doença ou afecção associada à atividade de GPR120 é selecionada a partir do grupo que consiste em diabetes tipo 1 ou 2, obesidade, hiperglicemia, intolerância à glicose, resistência à insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensão, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólica, síndrome X, doença cardiovascular, aterosclerose, doença renal, cetoacidose, distúrbios trombóticos, nefropatia, neuropatia diabética, retinopatia diabética, retinopatia diabética, disfunção sexual, dermatopatia, dispepsia, hipoglicemia, hipertensão, câncer, NASH e edema.

45. Método para modular a concentração de insulina circulante num sujeito **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar ao sujeito uma quantidade terapêutica ou profilaticamente eficaz de um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 39.

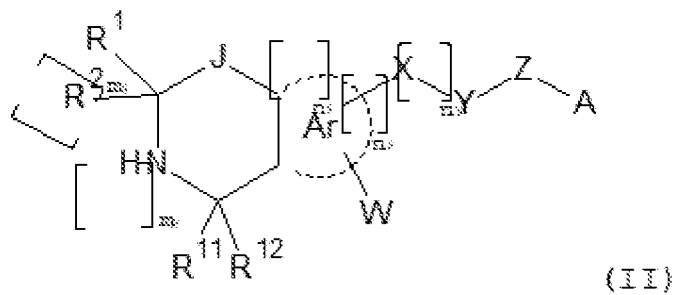
46. Composição farmacêutica **caracterizada** pelo fato de que compreende um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 39, e um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

47. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 46, **caracterizada** pelo fato de que a composição compreende adicionalmente um ou mais compostos terapêuticamente ativos adicionais úteis no tratamento de diabetes tipo 2, obesidade, hiperglicemia, intolerância à glicose, resistência à insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensão, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia,

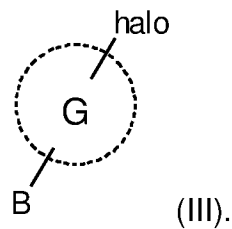
dislipidemia, síndrome metabólica, síndrome X, doença cardiovascular, aterosclerose, doença renal, cetoacidose, distúrbios trombóticos, nefropatia, neuropatia diabética, retinopatia diabética, retinopatia diabética, disfunção sexual, dermatopatia, dispepsia, hipoglicemia, câncer, NASH e edema.

48. Processo para a preparação de um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 39, **caracterizado** pelo fato de que compreende:

reagir um composto de fórmula (II)



com um composto de fórmula (III)



RESUMO**“DERIVADOS DE TETRA-HIDRO-BENZO[D]AZEPINA COMO
MODULADORES GPR120”**

Trata-se de compostos de tetra-hidroisoquinolina e tetra-hidrobenzazepina inovadores de fórmula (I) com a capacidade para modular o receptor acoplado à proteína G GPR120, composições que compreendem os compostos e métodos para seu uso para controlar os níveis de insulina *in vivo* e para o tratamento de afecções, tais como diabetes, inflamação, obesidade e doenças metabólicas. (I)

