

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

(21) **PI0611784-8 A2**

(22) Data de Depósito: 06/06/2006
(43) Data da Publicação: 28/09/2010
(RPI 2073)



(51) *Int.Cl.:*

C07C 235/56
C07C 317/22
C07C 255/54
C07D 215/26
C07D 251/14
C07D 213/65
A61K 31/165
A61K 31/41
A61K 31/44
A61K 31/47
A61P 3/00

(54) Título: **COMPOSTOS, PROCESSO PARA A SUA MANUFATURA, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS COMPREENDEM E UTILIZAÇÃO DESSES COMPOSTOS**

(30) Prioridade Unionista: 14/06/2005 EP 05105176.1

(73) Titular(es): F.Hoffmann-La Roche AG

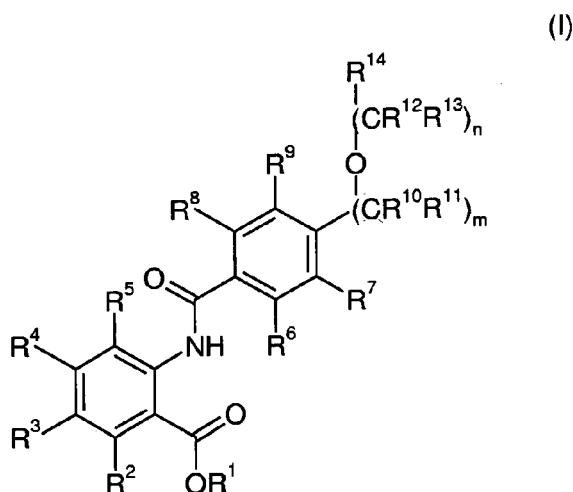
(72) Inventor(es): Constantinos Panousis, Henrietta Dehmlow, Jens-Uwe Peters, Nicole A. Kratochwil, Robert Narquizian, Uwe Grether

(74) Procurador(es): Vieira de Mello, Werneck Alves - Advogados S/C

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006062926 de 06/06/2006

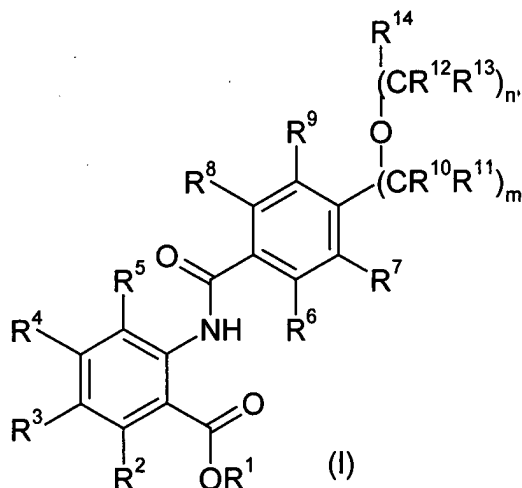
(87) Publicação Internacional: WO 2006/134040 de 21/12/2006

(57) Resumo: COMPOSTOS, PROCESSO PARA A SUA MANUFATURA, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS COMPREENDEM E UTILIZAÇÃO DESSES COMPOSTOS. A invenção relaciona-se com novos derivados de ácido antranílico da fórmula (I) em que R^1 a R^{14} , m e n são tais como definidos na descrição e nas reivindicações, bem como os seus sais e ésteres fisiologicamente aceitáveis. Estes compostos são agonistas de HM74A e podem ser usados como medicamentos.



COMPOSTOS, PROCESSO PARA A SUA MANUFATURA, COMPOSIÇÕES
FARMACÊUTICAS QUE OS COMPREENDEM E UTILIZAÇÃO DESSES
COMPOSTOS

A invenção relaciona-se com novos deriva-
 5 dos de ácido antranílico da fórmula (I)



em que

R¹ é hidrogênio ou alquila inferior;

10 R², R³, R⁴ e R⁵, independentemente uns dos outros, são hidrogênio, halogênio, alquila inferior ou fluoro-alquila inferior, com a condição de que R⁴ não seja bromo;

15 R⁶, R⁷, R⁸ e R⁹, independentemente uns dos outros, são hidrogênio, alquila inferior, alcoxila inferior, cicloalquila, halogênio, alcoxila inferior-alquila inferior, fluoro-alquila inferior, fluoro-alcoxila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior ou ciano;

20 R¹⁰, R¹¹, R¹² e R¹³ independentemente uns dos outros são hidrogênio, alquila inferior ou fluoro-alquila inferior, ou R¹⁰ e R¹¹ são ligados entre si para for-

marem um cicloalquila em conjunto com o átomo de
 carbono ao qual eles estão vinculados e $-R^{10}-R^{11}-$ é
 $-(CH_2)_{2-6}-$, ou R^{12} e R^{13} são ligados entre si para
 formarem um cicloalquila em conjunto com o [átomo
 5 de carbono ao qual eles estão vinculados e $-R^{12}-$
 $R^{13}-$ é $-(CH_2)_{2-6}-$;
 R^{14} é fenil ou heteroarila, fenil ou heteroarila esse
 que é opcionalmente substituído com de 1 a 3 subs-
 tituintes selecionados a partir do grupo que con-
 10 siste de halogênio, alquila inferior, hidroxila-
 alquila inferior, alcoxila inferior, fluoro-
 alcoxila inferior, carboxila, carboxila-alquila
 inferior, alcoxila inferior-carbonil, alcoxila in-
 ferior-carbonil-alquila inferior, $R^{15}R^{16}NC(O)$,
 15 $R^{15}R^{16}NC(O)$ -alquila inferior, fluoro-alquila infe-
 rior, $R^{15}R^{16}N$ -alquila inferior, $R^{15}R^{16}N$, alquila in-
 ferior- SO_2 , alquila inferior- SO_2O , alquila inferi-
 or- SO_2-NR^{15} , $R^{15}R^{16}NSO_2$, ciano, heteroarila, ciclo-
 alquila, alcoxila inferior-alquila inferior, al-
 20 quenila inferior, alquinila inferior, fluoro-
 alcoxila inferior-alquila inferior, ciano-alquila
 inferior;
 R^{15} e R^{16} independentemente um do outro, são hidrogênio
 ou alquila inferior;
 25 m é 0 ou 1;
 n é 0 ou 1;
 e seus sais farmaceuticamente aceitáveis e ésteres far-
 maceuticamente aceitáveis;

com a condição de que o composto da fórmula (I) não seja selecionado a partir do grupo que consiste de:

- ácido 5-cloro-2-[[2,3-dimetil-4-[1-[4-(2-metilpropil)fenil]etoxi]benzoil]amino]-benzóico,
- 5 metil éster de ácido 2-[[4-[(4-bromofenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,
- ácido 2-[(4-fenoxibenzoil)amino]-benzóico,
- metil éster de ácido 2-[[4-[(3-metoxifenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,
- 10 ácido 2-[[4-[(4-metoxifenoxi)metil]benzoil]amino]-benzóico,
- metil éster de ácido 2-[[4-[(2-metoxifenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,
- metil éster de ácido 2-[[4-[(2,4-diclorofenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,
- 15 metil éster de ácido 2-[[4-[[4-(1,1-dimetiletil)fenoxi]metil]benzoil]amino]-benzóico,
- metil éster de ácido 2-[[4-[(2-cloro-6-fluorofenil) metoxi]benzoil]amino]-benzóico,
- 20 metil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,
- metil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenil)metoxi] benzoil]amino]-benzóico,
- metil éster de ácido 2-[[4-[(4-propilfenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico, e
- 25 1-metiletil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico.

Além disso, a invenção relaciona-se com um processo para a manufatura dos compostos mencionados supra, preparados farmacêuticos que contêm esses compostos, bem como o uso destes compostos para a
5 produção de preparados farmacêuticos.

A doença cardíaca coronal (CHD) permanece como a principal causa de óbitos nos países do ocidente. Nos Estados Unidos, 13,2 milhões ou 4,85% da população é afetada, com 1,2 milhão de ataques novos ou
10 recorrentes e em torno de 500.000 óbitos por ano (American Heart Association, Statistics for 2001). A doença é influenciada por diversos fatores de risco perfeitamente estabelecidos, tais como idade, sexo, lipídios do sangue, pressão sanguínea, fumo, diabetes e índice
15 de massa corpórea (BMI) como um indicador de peso excessivo e obesidade. O The National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III define os níveis de plasma elevados de colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) ($\text{LDL-C} \geq 160 \text{ mg/dl}$), e
20 baixos níveis de colesterol de lipoproteínas de alta densidade (HDL) ($\text{HDL-C} \leq 40 \text{ mg/dl}$) como fatores de risco independentes para CHD. Muitos estudos epidemiológicos prováveis indicaram que um nível de HDL-C diminuído é um fator de risco independente significativo para
25 doenças do coração, enquanto que níveis de HDL-C aumentados $\geq 60 \text{ mg/dl}$ ($\geq 1,55 \text{ mmol}$) têm uma função protetora contra a CHD.

O ácido nicotínico (Niacina), uma vitamina do complexo B, é usado há quase 40 anos como uma droga de abaixamento de lipídios com um perfil favorável para todas as classes de lipoproteínas. Numerosos estudos clínicos mostraram os efeitos benéficos da niacina, demonstrando uma redução da doença das artérias coronais e mortalidade global. A niacina é o mais potente agente atualmente disponível para elevar o HDL. Propôs-se que a modalidade principal de ação da niacina é através da inibição da lipólise no tecido adiposo tendo como um resultado a redução dos ácidos gordurosos livres (FFA) no plasma e no fígado e conseqüentemente, a produção diminuída de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), sendo responsável pela redução do colesterol total (TC), triglicérides (TGs), e LDL-C. Devido aos níveis de lipoproteínas ricas em TG diminuídos, ocorre menos modificação das partículas de HDL na ação da proteína de transferência de éster de colesterol (CETP), resultando em um metabolismo diminuído da HDL. Também já foi proposta uma inibição direta da apreensão de partículas de AI-HDL (LPAI-HDL) de lipoproteínas pelo fígado, justificando as propriedades de elevação de HDL total da niacina (Jin et al Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1997, 17, 2020-2028).

A niacina também é dotada de propriedades anti-diabéticas, anti-trombóticas e anti-inflamatórias que contribuem para os efeitos cardioprotetores globais. Através de uma variedade mecanismos a niacina

reduz a trombose, tais como a redução de lipoproteína (a) (Lp(a)) que é um potente inibidor da atividade fibrinolítica, e constitui a única droga atualmente aprovada que reduz efetivamente os níveis de soro de Lp(a) (Carlson et al J Intern Med 1989, 17, 2020-8). A inflamação é um componente da maior importância da aterosclerose, que conduz à renovação de macrófagos que promovem o desenvolvimento de placa e diminuição de estabilidade de placa, aumentando assim o risco cardiovascular. Foi sugerido que a niacina é dotada de propriedades anti-inflamatórias, tais como a redução de níveis de proteína C-reativa (CRP) (Grundy et al Arch Intern Med 2002, 162, 1568-76). Diversos estudos de perspectiva estabeleceram uma correlação forte e direta entre risco cardiovascular e níveis de CRP, uma medida de inflamação vascular. O uso extenso de niacina foi dificultado por efeitos colaterais, principalmente vermelhidão cutânea intensa.

Recentemente, o HM74A/HM74, um receptor acoplado por proteína G (GPCR), foi identificado como um receptor para niacina e proposto como o mediador dos efeitos de niacina (Wise et. al. J Biol Chem. 2003, 278 (11) 9869-9874 and Soga et al Biochem Biophys Res Commun 2003 303 (1) 364-369). Em corroboração, a deleção do PUMA-G (ortólogo de HM74A) em camundongos anulou os efeitos de niacina na redução de ácidos graxos e triglicerídeos isentos de plasma (Tunaru et al Nature Medicine 2003, (3) 352-255).

Os novos compostos da presente invenção superam os compostos conhecidos na técnica, uma vez que eles ligam-se ao HM74A e ativam o mesmo. Os compostos da presente invenção são seletivos para HM74A pelo que se entende que eles exibem maior afinidade para o HM74A do que para o HM74. Espera-se que os compostos da presente invenção sejam dotados um potencial terapêutico aumentado e exibam efeitos colaterais reduzidos em comparação com o ácido nicotínico. Os compostos da presente invenção podem ser usados como medicamentos para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que são moduladas por agonistas de HM74A. Exemplos de tais enfermidades são níveis de lipídios e colesterol aumentados, particularmente dislipidemia, colesterol de baixo HDL, enfermidades ateroscleróticas, hipertrigliceridemia, trombose, angina de peito, enfermidade vascular periférica, acesso, diabetes, particularmente diabetes mellitus não-dependente de insulina, síndrome metabólica; doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esquizofrenia, septicemia, doenças inflamatórias (tais como, por exemplo, colite, pancreatite, colestase/fibrose do fígado, e enfermidades que têm um componente inflamatório tal como por exemplo, doença de Alzheimer ou função cognitiva prejudicada/que pode ser melhorada).

A não ser que de outro mod indicado, as definições seguintes são estabelecidas para ilustrar e definir o significado e escopo dos vários termos usados para descrever a invenção neste contexto.

Neste relatório, o termo "inferior" é usado para significar um grupo que consiste de um a sete, de preferência de um a quatro átomos de carbono.

O termo "halogênio" refere-se a flúor, cloro, bromo e iodo, com o flúor, cloro e bromo sendo os preferidos.

O termo "alquila", individualmente ou em combinação com outros grupos, refere-se a um radical de hidrocarboneto alifático saturado monovalente de cadeia normal ou ramificada de um a vinte átomos de carbono, preferentemente, um a dezesseis átomos de carbono, com maior preferência de um a dez átomos de carbono. Os grupos de alquila inferior tais como descritos adiante também são os grupos de alquila preferidos.

O termo "alquila inferior", individualmente ou em combinação com outros grupos, refere-se a um radical de alquila monovalente de cadeia normal ou ramificada de um a sete átomos de carbono, preferentemente, de um a quatro átomos de carbono. Este termo é ainda exemplificado por radicais tais como metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, s-butil, t-butil e assemelhados. Grupos de alquila inferior podem ser opcionalmente substituído, por exemplo, por hidroxila ou ciano. Esses grupos de alquila inferior substituído são chamados de "hidroxila-alquila inferior" ou "ciano-alquila inferior". Dá-se preferência aos grupos de alquila inferior não-substituído.

O termo "fluoro-alquila inferior" refere-se a grupos de alquila inferior que são mono- ou multiplamente substituídos com flúor. Exemplos de grupos de fluoro-alquila inferior compreendem, por exemplo, CFH_2 , CF_2H , CF_3 , CF_3CH_2 , $\text{CF}_3(\text{CH}_2)_2$, $(\text{CF}_3)_2\text{CH}$ e $\text{CF}_2\text{H}-\text{CF}_2$.

O termo "alquenila", individualmente ou em combinação com outros grupos, significa um resíduo de hidrocarboneto de cadeia normal ou ramificada que compreende uma ligação olefínica e até 20, preferentemente, até 16 átomos de carbono. O termo "alquenila inferior" refere-se a um resíduo de hidrocarboneto de cadeia normal ou ramificada que compreende uma ligação olefínica e até 7, preferentemente, até 4 átomos de carbono, tal como, por exemplo, 2-propenil.

O termo "alquinil", individualmente ou em combinação com outros grupos, significa um resíduo de hidrocarboneto de cadeia normal ou ramificada que compreende uma ligação tripla e até 20, preferentemente, até 16 átomos de carbono. O termo "alquinila inferior" refere-se a um resíduo de hidrocarboneto de cadeia normal ou ramificada que compreende uma ligação tripla e até 7, preferentemente, até 4 átomos de carbono, tal como, por exemplo, 2-propinil.

O termo "amino", individualmente ou em combinação, significa um grupo amino primário, secundário ou terciário ligado por meio do átomo de nitrogênio, com o grupo amino secundário carreador de um subs-

tituinte de alquila ou cicloalquila e o grupo amino terciário portador de dois substituintes de alquila ou cicloalquila similares ou diferentes formando em conjunto um anel, tal como, por exemplo, -NH₂, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metil-etilamino, 5 pirrolidin-1-il ou piperidino e assim por diante, preferentemente amino primário, dimetilamino e dietilamino e com particularidade dimetilamino.

O termo "cicloalquila" refere-se a um 10 radical carbocíclico monovalente de 3 a 10 átomos de carbono, preferentemente, 3 a 6 átomos de carbono, tais como ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ou cicloexil.

O termo "alcoxila" refere-se ao grupo R'-O-, 15 em que R' é um alquila. O termo "alcoxila inferior" refere-se ao grupo R'-O-, em que R' é um alquila inferior.

O termo "fluoro-alcoxila inferior" refere-se ao grupo R''-O-, em que R'' é fluoro-alquila 20 inferior. Exemplos de grupos de fluoro-alcoxila inferior são, por exemplo, CFH₂-O, CF₂H-O, CF₃-O, CF₃CH₂-O, CF₃(CH₂)₂-O, (CF₃)₂CH-O, e CF₂H-CF₂-O.

O termo "arila", individualmente ou em combinação, refere-se ao grupo de fenil ou naftil, 25 preferentemente, o grupo fenil, que pode ser opcionalmente substituído por de 1 a 5, preferentemente, de 1 a 3, selecionados substituintes independentemente a partir do grupo que consiste de

halogênio, alquila inferior, hidroxila-alquila inferior,
 alcoxila inferior, carboxila, carboxila-alquila inferior,
 alcoxila inferior-carbonila, alcoxila inferior-carbonil-alquila inferior, $H_2NC(O)$, (H,alquila inferior)NC(O), (alquila inferior) $_2NC(O)$, $H_2NC(O)$ -alquila inferior,
 5 (H,alquila inferior)NC(O)-alquila inferior, (alquila inferior) $_2NC(O)$ -alquila inferior, fluoro-alquila inferior, H_2N -alquila inferior, (H,alquila inferior)N-alquila inferior, (alquila inferior) $_2N$ -alquila inferior,
 10 alquila inferior-SO $_2$, alquila inferior-SO $_2$ O, alquila inferior-SO $_2$ -NH alquila inferior-SO $_2$ -N(alquila inferior), H_2NSO_2 , (H,alquila inferior)NSO $_2$, (alquila inferior) $_2NSO_2$, ciano, heteroarila, cicloalquila, alcoxila inferior-alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, fluoro-alcoxila inferior-alquila inferior,
 15 ciano-alquila inferior. Outros substituintes possíveis são, por exemplo, hidroxila, amino, NO $_2$, dioxo-alquileno inferior (formando, por exemplo, um grupo de benzodioxil), alquilcarbonil-inferior, alquilcarboniloxi-inferior, alquilcarbonil-inferior-NH, cicloalquila, fenil e feniloxila. Substituintes preferidos são halogênio, alquila inferior, fluoro-alquila inferior, alcoxila inferior e fluoro-alcoxila inferior. Além disso, os grupos de arila podem ser
 25 substituídos tais como descritos na descrição exposta adiante.

O termo "heteroarila" refere-se a um anel monocíclico aromático de 5 a 6 elementos ou anel

bicíclico de 9 a 10 elementos que podem compreender 1, 2 ou 3 átomos selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio e/ou enxofre, tais como furil, piridinil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, tienil, isoxazolil, oxazolil, oxadiazolil, imidazolil, pirrolil, pirazolil, triazolil, tetrazolil, tiazolil, isotiazolil, 1,2,3-tiadiazolil, benzoimidazolil, indolil, indazolil, benzoisotiazolil, benzoxazolil, benzoisoxazolil e quinolinil. Grupos de heteroaril preferidos são piridinil e quinolinil. Um grupo de heteroaril pode ser não-substituído ou opcionalmente ter um padrão de substituição tal como descrito anteriormente em conexão com o termo "arila". Além disso, um grupo de heteroarilo pode ser substituído tal como descrito no relatório mais adiante e nas reivindicações.

O termo "grupo de proteção" (PG) refere-se a grupos tais como por exemplo, acil, alcóxicarbonil, arilóxicarbonil, silil, ou derivados de imina, os quais são usados para bloquear temporariamente a reatividade de grupos funcionais. Grupos de proteção amplamente conhecidos são, por exemplo, t-butilóxicarbonil, benzilóxicarbonil, fluorenilmetilóxicarbonil ou difenilmetileno que podem ser usados para a proteção de grupos amino, ou alquila inferior-, β -trimetilsililetil- e β -tricloroetil-ésteres, que podem ser usados para a proteção de grupos carboxila.

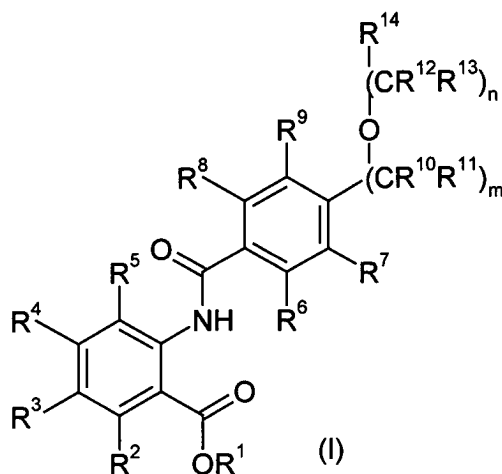
O termo "ésteres farmacologicamente aceitá-

veis" abrange derivados dos compostos da fórmula (I), em que o grupo carboxila foi convertido para um éster. Alquila inferior, hidroxila-alquila inferior, alcoxila inferior-alquila inferior, amino-alquila inferior, mono- ou di-alquila inferior-amino-alquila inferior, morfolino-alquila inferior, pirrolidino-alquila inferior, piperidino-alquila inferior, piperazino-alquila inferior, alquila inferior-piperazino-alquila inferior e ésteres de aralquila são exemplos ésteres adequados. Os ésteres de metil, etil, propil, butil e benzil constituem os ésteres preferidos. Os ésteres de metil e etil são especialmente preferidos. O termo "ésteres farmacologicamente aceitáveis" abrange, além disso, compostos da fórmula (I) em que grupos hidroxila foram convertidos para os correspondentes ésteres com ácidos inorgânicos ou orgânicos tais como, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maléico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico e outros assemelhados, os quais são não tóxicos para os organismos vivos.

Os compostos da fórmula (I) em que um grupo COOH se encontra presente pode formar sais com bases. Exemplos desses sais são sais alcalinos, alcalino-terrosos e de amônio, tais como por exemplo, sal de Na-, K-, Ca-, Mg- e e3 trimetilamônio. Os compostos da fórmula (I) também podem ser solubilizados, por exemplo, hidratados. A solubilização pode ser

realizada no decorrer de um processo de manufatura ou pode ocorrer, por exemplo, como uma consequência de propriedades higroscópicas do composto inicialmente anídrico da fórmula (I) (hidratação). O termo sais farmacologicamente aceitáveis também inclui solvatos farmacologicamente aceitáveis.

Em detalhe, a presente invenção refere-se aos compostos da fórmula (I)



em que

R^1 é hidrogênio ou alquila inferior;

R^2 , R^3 , R^4 e R^5 , independentemente uns dos outros, são hidrogênio, halogênio, alquila inferior ou fluoroalquila inferior, com a condição de que R^4 não seja bromo;

R^6 , R^7 , R^8 e R^9 , independentemente uns dos outros, são hidrogênio, alquila inferior, alcoxila inferior, cicloalquila, halogênio, alcoxila inferior-alquila inferior, fluoroalquila inferior, fluoroalcoxila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior ou ciano;

- R^{10} , R^{11} , R^{12} e R^{13} independentemente uns dos outros são hidrogênio, alquila inferior ou fluoro-alquila inferior, ou R^{10} e R^{11} são ligados entre si para formarem um cicloalquila em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão vinculados e $-R^{10}-R^{11}-$ é $-(CH_2)_{2-6}-$, ou R^{12} e R^{13} são ligados entre si para formarem um cicloalquila em conjunto com o [átomo de carbono ao qual eles estão vinculados e $-R^{12}-R^{13}-$ é $-(CH_2)_{2-6}-$;
- 10 R^{14} é fenil ou heteroarila, fenil ou heteroarila esse que é opcionalmente substituído com de 1 a 3 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de halogênio, alquila inferior, hidroxilalquila inferior, alcoxila inferior, fluoroalcoxila inferior, carboxila, carboxilalquila inferior, alcoxila inferior-carbonil, alcoxila inferior-carbonil-alquila inferior, $R^{15}R^{16}NC(O)$, $R^{15}R^{16}NC(O)$ -alquila inferior, fluoro-alquila inferior, $R^{15}R^{16}N$ -alquila inferior, $R^{15}R^{16}N$, alquila inferior-SO₂, alquila inferior-SO₂O, alquila inferior-SO₂-NR¹⁵, $R^{15}R^{16}NSO_2$, ciano, heteroarila, cicloalquila, alcoxila inferior-alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, fluoroalcoxila inferior-alquila inferior, ciano-alquila inferior;
- 25 R^{15} e R^{16} independentemente um do outro, são hidrogênio ou alquila inferior;
- m é 0 ou 1;

n é 0 ou 1;

e seus sais farmaceuticamente aceitáveis e ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

com a condição de que o composto da fórmula (I) não se-

5 ja selecionado a partir do grupo que consiste de:

ácido 5-cloro-2-[[2,3-dimetil-4-[1-[4-(2-metilpropil)fenil]etoxi]benzoil]amino]-benzóico,

metil éster de ácido 2-[[4-[(4-bromofenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,

10 ácido 2-[(4-fenoxibenzoil)amino]-benzóico,

metil éster de ácido 2-[[4-[(3-metoxifenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,

ácido 2-[[4-[(4-metoxifenoxi)metil]benzoil]amino]-benzóico,

15 metil éster de ácido 2-[[4-[(2-metoxifenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,

metil éster de ácido 2-[[4-[(2,4-diclorofenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,

metil éster de ácido 2-[[4-[[4-(1,1-dimetiletil)fenoxi]

20 metil]benzoil]amino]-benzóico,

metil éster de ácido 2-[[4-[(2-cloro-6-fluorofenil) metoxi]benzoil]amino]-benzóico,

metil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,

25 metil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenil)metoxi] benzoil]amino]-benzóico,

metil éster de ácido 2-[[4-[(4-propilfenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico, e

1-metiletil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenoxi)metil]benzoil]amino]-benzóico.

Os compostos da fórmula (I) são individualmente preferidos e os seus sais fisiologicamente aceitáveis são individualmente preferidos e os seus ésteres farmacêuticamente aceitáveis são individualmente preferidos, com os compostos da fórmula (I) sendo particularmente preferidos.

Os compostos de acordo com a fórmula (I) podem ser dotados de um ou mais átomos de C assimétricos e podem, portanto, existir como uma mistura enantiomérica, mistura diastereomérica ou como compostos opticamente puros.

Compostos preferidos da fórmula (I) tal como descrita anteriormente são aqueles em que R^1 é hidrogênio. Nos compostos em que R^1 é alquila inferior, preferentemente R^1 é C_{2-7} -alquila. Outros compostos preferidos da fórmula (I) tal como descrita anteriormente são aqueles em que R^2 , R^3 , R^4 e R^5 , independentemente uns dos outros, são hidrogênio, halogênio ou fluoro-alquila inferior, com a condição de que R^4 não seja bromo. Preferentemente R^2 , R^3 , R^4 e R^5 , independentemente um do outro, são hidrogênio ou halogênio, com a condição de que R^4 não seja bromo. Preferentemente R^2 é hidrogênio ou flúor. Outros compostos preferidos são aqueles em que R^3 é hidrogênio. Ainda outros compostos preferidos são

aqueles em que R^4 é hidrogênio ou flúor. São igualmente preferidos os compostos em que R^5 é hidrogênio.

Outra concretização preferida da presente invenção refere-se aos compostos da fórmula (I) tal como definida anteriormente, em que R^6 , R^7 , R^8 e R^9 , independentemente uns dos outros, são hidrogênio, alquila inferior ou alcoxila inferior. Nesses compostos, preferencialmente R^6 é hidrogênio, metil ou metoxila. Outros compostos preferidos são aqueles em que R^7 é hidrogênio ou metil. São igualmente preferidos os compostos em que R^8 é hidrogênio. Compostos igualmente preferidos são aqueles em que R^9 é hidrogênio.

Outra concretização preferida da presente invenção refere-se aos compostos of fórmula (I) tal como descrita anteriormente, em que R^{14} é piridinil, quinolinil ou fenil que é opcionalmente substituído com de 1 a 3 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de halogênio, alquila inferior, alcoxila inferior, alquila inferior-SO₂, alcoxila inferior-carbonil, ciano, fluoro-alquila inferior, $R^{15}R^{16}NC(O)$ e triazolil, em que R^{15} e R^{16} independentemente um do outro são hidrogênio ou alquila inferior. Entre estes compostos, são particularmente preferidos aqueles em que R^{14} é fenil, 2-metil-fenil, 2-fluoro-fenil, 2-cloro-fenil, 3-fluoro-fenil, 3-metil-fenil, quinolin-8-il, 4-[1,2,4]-triazol-1-il-fenil, 2,4-difluoro-fenil, piridin-2-il ou 2,5-difluoro-fenil.

De acordo com outros compostos preferidos da presente invenção, m é 0. Igualmente preferidos são os compostos em que n é 0 ou 1 e R^{12} e R^{13} são hidrogênio, com particularidade aqueles em que n é 0.

5 Em particular, compostos preferidos são os compostos da fórmula (I) descritos nos exemplos como compostos individuais bem como sais farmaceuticamente aceitáveis bem como os seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis.

10 Compostos preferidos da fórmula (I) são aqueles selecionados a partir do grupo que consiste de:

ácido 2-(4-benziloxi-benzoilamino)-benzóico,
 ácido 2-[4-(4-fluoro-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico,
 ácido 2-[4-(3,4-dicloro-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico,
 15 ácido 2-(4-p-toliloxi-benzoilamino)-benzóico,
 ácido 2-[4-(3-metóxi-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico,
 ácido 2-(4-o-toliloxi-benzoilamino)-benzóico,
 ácido 2-[4-(4-metóxi-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico,
 ácido 2-[4-(4-cloro-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico,
 20 ácido 2-[4-(3,4-difluoro-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico,
 ácido 2-[4-(4-metanossulfonil-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico,
 ácido 2-{4-[4-metoxicarbonil)fenóxi]benzoil}aminoben-
 25 zóico,
 ácido 2-[4-(3,5-dicloro-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico,
 ácido 2-[4-(4-ciano-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico,
 ácido 2-[4-(2-fluoro-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico,

- ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico,
 ácido 2-[4-(3-fluoro-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico,
 ácido 2-[4-(3-cloro-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico,
 ácido 2-(4-m-toliloxi-benzoilamino)-benzóico,
 5 ácido 2-[4-(quinolin-8-iloxi)-benzoilamino]-benzóico,
 ácido 2-[4-(4-trifluorometil-fenóxi)-benzoilamino]-
 benzóico,
 ácido 2-[4-(4-carbamoil-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico,
 ácido 2-[4-(4-dimetilaminometil-fenóxi)-benzoilamino]-
 10 benzóico,
 ácido 2-[4-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenóxi)-benzoilamino]
 -benzóico,
 ácido 2-[4-(2,4-difluoro-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico,
 15 ácido 2-[4-(piridin-2-iloxi)-benzoilamino]-benzóico,
 ácido 2-[4-(piridin-3-iloxi)-benzoilamino]-benzóico,
 ácido 2-[4-(3,4-dimetil-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico,
 ácido 2-[4-(2,3-difluoro-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico,
 20 ácido 2-[4-(2,5-difluoro-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico,
 co,
 ácido 2-(3-metil-4-fenóxi-benzoilamino)-benzóico,
 ácido 2-(2-metil-4-fenóxi-benzoilamino)-benzóico,
 ácido 2-(2-metóxi-4-fenóxi-benzoilamino)-benzóico,
 25 ácido 5-fluoro-2-(4-fenóxi-benzoilamino)-benzóico,
 ácido 4-fluoro-2-(4-fenóxi-benzoilamino)-benzóico, e
 ácido 2-fluoro-6-(4-fenóxi-benzoilamino)-benzóico,
 e os seus sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis.

Compostos da fórmula (I) particularmente preferidos são aqueles selecionados a partir do grupo que consiste de

- ácido 2-(4-o-toliloxi-benzoilamino)-benzóico,
5 ácido 2-[4-(2-fluoro-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico,
ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico,
ácido 2-[4-(3-fluoro-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico,
ácido 2-(4-m-toliloxi-benzoilamino)-benzóico,
ácido 2-[4-(quinolin-8-iloxi)-benzoilamino]-benzóico,
10 ácido 2-[4-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenóxi)-benzoilamino]-
benzóico,
ácido 2-[4-(2,4-difluoro-fenóxi)-benzoilamino]-
benzóico,
ácido 2-[4-(piridin-2-iloxi)-benzoilamino]-benzóico,
15 ácido 2-[4-(2,5-difluoro-fenóxi)-benzoilamino]-
benzóico,
ácido 2-(3-metil-4-fenóxi-benzoilamino)-benzóico,
ácido 4-fluoro-2-(4-fenóxi-benzoilamino)-benzóico, e
ácido 2-fluoro-6-(4-fenóxi-benzoilamino)-benzóico
20 e seus sais e ésteres farmaceuticamente aceitáveis.

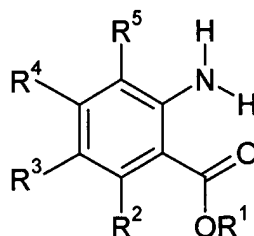
Outros compostos preferidos tais como definidos anteriormente são aqueles selecionados a partir do grupo que consiste de:

- ácido 2-[4-(3-fluoro-fenóxi)-3-metil-benzoilamino]-
25 benzóico,
ácido 2-[4-(2-fluoro-fenóxi)-3-metil-benzoilamino]-
benzóico,
ácido 2-[4-(2,4-difluoro-fenóxi)-3-metil-benzoilamino]-

benzóico,
 ácido 4-cloro-5-fluoro-2-(4-fenóxi-benzoilamino)-
 benzóico, e
 ácido 2-(4-fenóxi-benzoilamino)-5-trifluorometil-
 5 benzóico,
 e seus sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis.

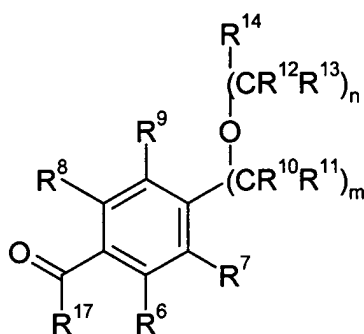
Será apreciado que os compostos da fórmula
 geral (I) nesta invenção podem ser derivados nos grupos
 funcionais para proporcionarem derivados que são
 10 capazes de conversão de volta ao composto de origem *in*
vivo.

A invenção refere-se ainda a um processo
 para a manufatura de compostos da fórmula (I) tal como
 definida anteriormente, processo esse que compreende
 15 a) fazer reagir um composto da fórmula (II)



(II)

Com um composto da fórmula (III),

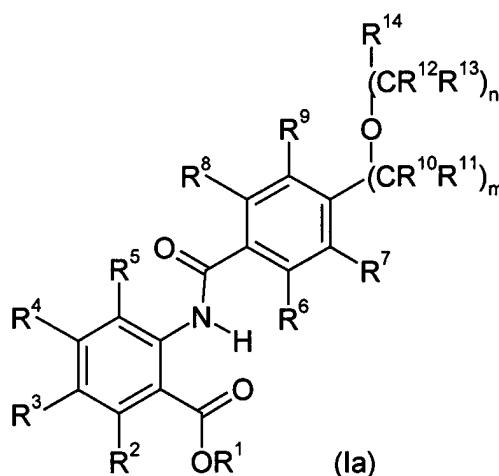


(III)

em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} ,
 R^{13} , R^{14} , m e n são tais como definidos anteriormente e
 R^{17} é OH, Cl, Br, ou uma metade de ácido carboxílico
 5 para formar um anidrido;

ou

b) hidrólise de um composto da fórmula (Ia)



em que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} ,
 10 R^{14} , m e n são tais como definidos anteriormente e R^1 é
 alquila inferior.

Se R^{17} for uma metade de ácido
 carboxílico, ele é preferentemente ácido pivaloílico,
 ácido p-nitrobenzóico, ácido p-trifluorometilbenzóico,
 15 ácido 2,4,6-tricloro benzóico, ácido acético, ácido

trifluoroacético, monoisobutil éster de ácido carbônico, ácido difenil fosfínico ou ácido benzeno sulfônico para formar um anidrido assimétrico, ou ele é o restante de uma segunda metade da fórmula (III) ligada por meio de um átomo de oxigênio para formar um anidrido simétrico. Preferentemente, R^{17} é Cl.

A reação de um composto of fórmula (II) com um composto of fórmula (III) ou a reação de um composto of fórmula (Ia) pode ser realizada sob condições de reação amplamente conhecidas daqueles versados na técnica. Convenientemente, essas reações podem ser realizadas para formação de ligação de amida (processo a)) com compostos da fórmula (III) (R^{17} = Cl, Br) ou com anidridos misturados ou simétricos (III), em que R^{17} é uma metade de ácido carboxílico, tal como, por exemplo, ácido pivaloílico, ácido p-nitrobenzóico, ácido p-trifluorometilbenzóico, ácido 2,4,6-tricloro benzóico, ácido acético, ácido trifluoroacético, monoisobutil éster de ácido carbônico, ácido difenil fosfínico ou ácido benzeno sulfônico ou o restante de uma segunda metade da fórmula (III) ligada por meio de um átomo de oxigênio para formar um anidrido simétrico, em um solvente tal como diclorometano, na presença de uma base tal como trietilamina, etil-diisopropil-amina ou N-etilmorfolina sob temperaturas entre 0°C e a temperatura ambiente, com compostos da fórmula (III) (R^{17} = OH) na presença de cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimide ou BOP (benzo-

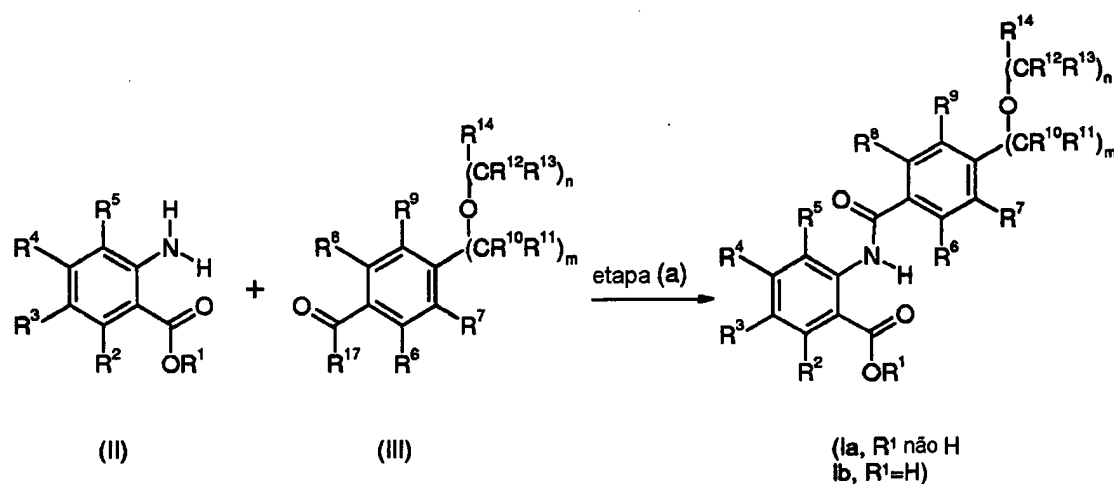
triazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfônio hexafluorofosfato) na presença de uma base tal como etil-diisopropil-amina, trietilamina, N-metilmorfolina opcionalmente na presença de 4-dimetilamino-piridina ou
5 HOBt (1-hidroxibenzo-triazol) em solventes tais como diclorometano, DMF, DMA ou dioxana sob temperaturas entre 0°C e a temperatura ambiente ou para o processo (b) por tratamento com um hidróxido alcalino tal como LiOH ou NaOH em um solvente polar tal como tetraidrofurano,
10 metanol, etanol ou água ou misturas dos mesmos. Na eventualidade de um dos materiais de partida **II**, **III** ou **Ia** conter um ou mais grupos funcionais que não são estáveis ou que são reativos sob as condições de reação, grupos de proteção apropriados (tais como descritos,
15 por exemplo, em: "Protective Groups in Organic Chemistry" by T.W. Greene and P.G.M. Wutts, 2nd Ed., 1991, Wiley N.Y.) podem ser introduzidos antes da etapa de condensação de métodos de aplicação amplamente conhecidos na técnica. Esses grupos de proteção podem ser re-
20 movidos em uma etapa posterior da síntese utilizando-se métodos padrão descritos na literatura.

A presente invenção também se refere aos compostos da fórmula (I) tal como descrita anteriormente, quando preparados por um processo tal como descrito
25 anteriormente.

Os compostos da fórmula (I) podem ser preparados por métodos conhecidos na técnica ou descritos adiante nos esquemas 1 a 4. Todos os materiais de par-

tida são ou encontrados disponíveis comercialmente, ou descritos na literatura ou podem ser preparados por métodos amplamente conhecidos na técnica. A não ser que de outro modo indicado, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , m e n são tais como descritos anteriormente

Esquema 1



A preparação dos compostos da fórmula (I) encontra-se descrita no **esquema 1**. Anilinas de partida **II** e ácidos carboxílicos **III** ($R^{17} = OH$), derivados de ácido carboxílico **III** ($R^{17} = Cl, Br$, e outros) ou anidridos de ácido carboxílico **III**, particularmente anidridos simétricos, em que R^{17} é uma metade de ácido carboxílico desprotonado, tal como, por exemplo, ácido pivaloílico, ácido p-nitrobenzóico, ácido p-trifluorometilbenzóico, ácido 2,4,6-tricloro benzóico, ácido acético, ácido trifluoro acético, monoisobutil éster de ácido carbônico, ácido difenil fosfínico ou ácido benzeno sulfônico ou o restante de uma segunda metade da fórmula (III) ligada por intermédio de um

átomo de oxigênio para formar um anidrido simétrico é, are seja disponíveis comercialmente, descritos na literatura ou podem ser preparados por meio de métodos amplamente conhecidos de uma pessoa versada na técnica.

5 A reação de compostos da fórmula **III** com compostos da fórmula **II** resulta na formação de compostos da fórmula **Ia** ou **Ib** (etapa a). Essas reações de formação de ligação de amida são amplamente conhecidas na técnica. Por exemplo, se R^{17} for igual a cloro ou bromo essa formação

10 ção de ligação de amida pode ser realizada em um solvente tal como diclorometano, na presença de uma base tal como trietilamina, etil-diisopropil-amina ou N-etilmorfolina sob temperaturas entre 0°C e a temperatura ambiente. Alternativamente, compostos da fórmula **Ia**

15 ou **Ib** podem ser preparados por tratamento de anilinas **II** com anidridos de ácido carboxílico **III** em um solvente tal como diclorometano, na presença de uma base tal como trietilamina, etil-diisopropil-amina ou N-etilmorfolina sob temperaturas entre 0°C e a temperatura

20 ra ambiente.

Adicionalmente, condensações de aminas **II** com ácidos carboxílicos **III** ($R^{17} = OH$) podem ser realizadas utilizando-se procedimentos amplamente conhecidos para formação de amidas, tais como o uso de cloridrato

25 de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida ou BOP (benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfônio hexafluorofosfato) na presença de uma base tal como etil-diisopropil-amina, trietilamina, N-metilmorfolina op-

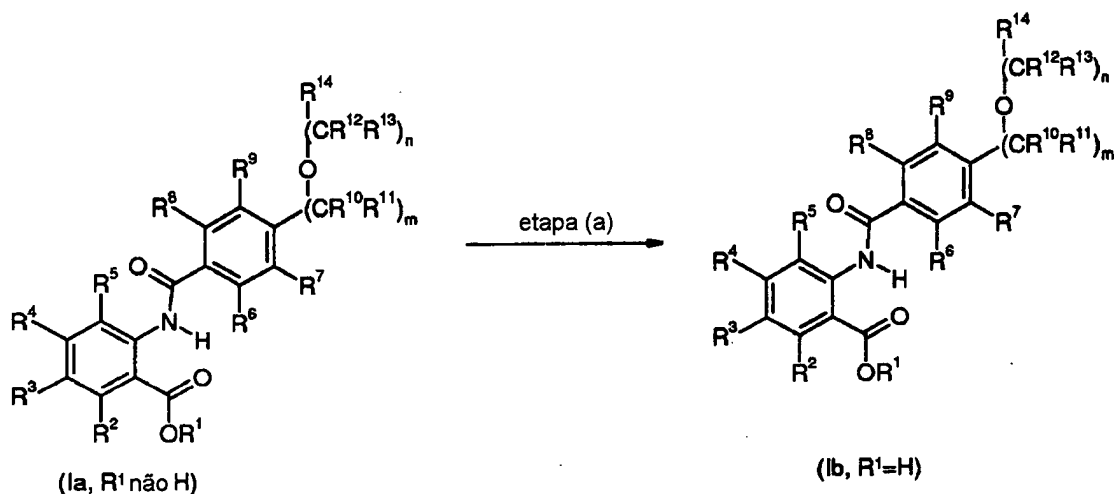
cionalmente na presença de 4-dimetilamino-piridina ou HOBt (1-hidroxibenzo-triazol) em solventes tais como diclorometano, DMF, DMA ou dioxana sob temperaturas entre 0°C e a temperatura ambiente.

5 Se um dos materiais de partida **II** ou **III** contiver um ou mais grupos funcionais que não são estáveis ou que são reativos sob as condições da formação de ligação de amida, grupos de proteção apropriados (tais como descritos, por exemplo, em "Protective
10 Groups in Organic Chemistry"; by T.W. Greene and P.G.M. Wutts, 2nd Ed., **1991**, Wiley N.Y.), poderá ser introduzido antes da etapa de condensação aplicando-se métodos amplamente conhecidos na técnica. Esses grupos de proteção podem ser removidos em uma etapa posterior da
15 síntese utilizando-se métodos padrão descritos na literatura.

Os compostos da fórmula geral **Ia** e **Ib** podem conter um ou mais estéreo-centros e podem ser opcionalmente separados em enantiômeros ou diastereômeros
20 opticamente puros por meio de métodos amplamente conhecidos na técnica, por exemplo, por cromatografia de H-PLC, cromatografia em uma coluna de HPLC quiral, cromatografia com um eluente quiral ou por derivação do composto **Ib** com um álcool opticamente puro para formar ésteres que podem ser separados por meio de cromatografia
25 de HPLC convencional e então convertidos de volta aos ácidos enantiomericamente puros **Ib** ($R^1 = H$). Adicionalmente, compostos racêmicos **Ib** podem ser separados

nos seus antípodas por intermédio de sais diastereoméricos por meio de cristalização com aminas opticamente puras, tais como, por exemplo, (R) ou (S)-1-fenil-etilamina, (R) ou (S)-1-naftalen-1-il-etilamina, bruci-
 5 na, quinino ou quinidina.

Esquema 2

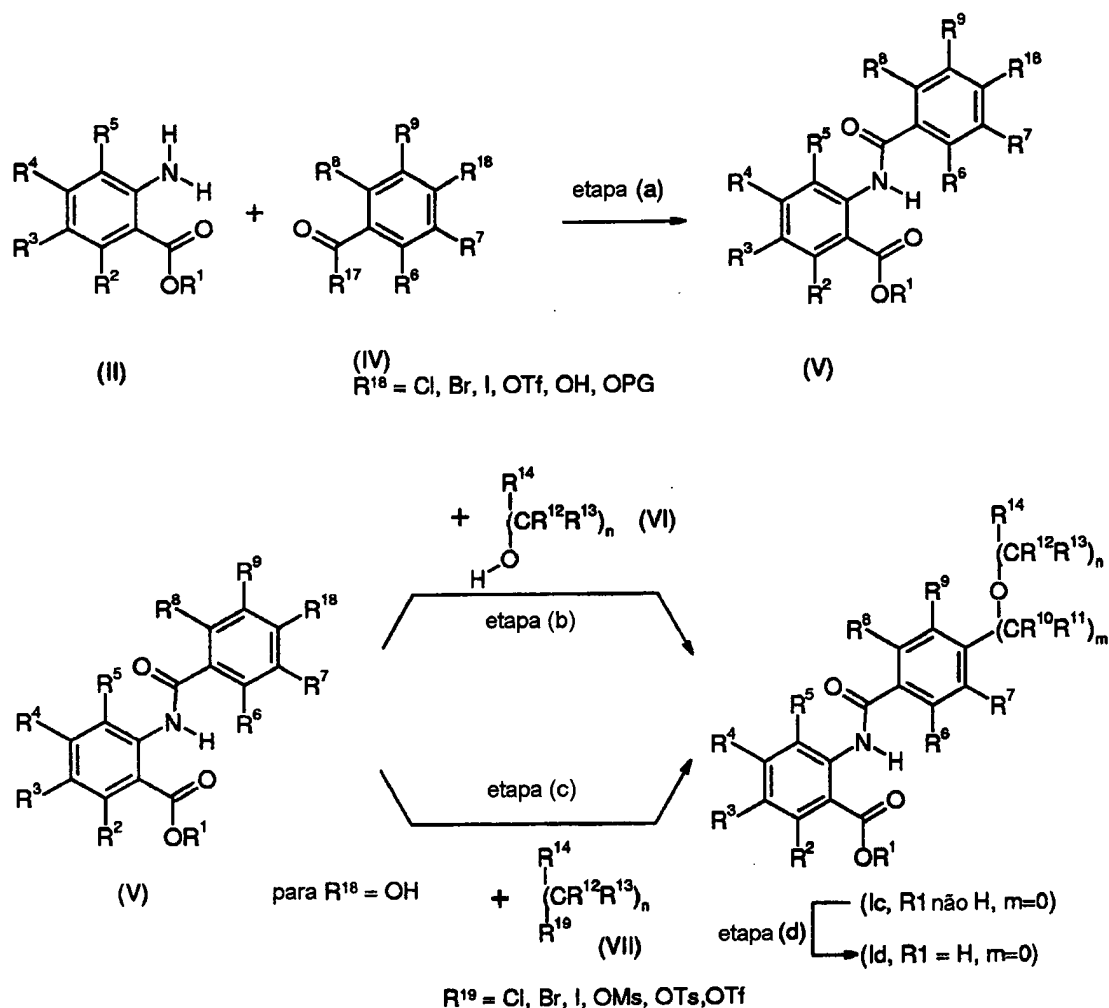


A preparação dos compostos da fórmula **Ib** com R¹ = H a partir dos compostos da fórmula **Ia** com R¹
 10 não H encontra-se descrita no **esquema 2** (etapa a). Estas reações de hidrólise podem ser executadas de acordo com procedimentos padrão, por exemplo por tratamento com um hidróxido alcalino tal como LiOH ou NaOH em um solvente polar tal como tetraidrofurano, metanol, etanol ou água ou as suas misturas, para proporcionar ácido carboxílicos **Ib**. No caso de R¹ ser igual a *tert*-
 15 butil, tratamento com, por exemplo, ácido trifluoroacético, opcionalmente na presença de anisol em um solvente tal como diclorometano ou dicloroetano entre a
 20 temperatura ambiente e a temperatura de refluxo dos

solventes proporciona ácidos carboxílicos **Ib**.

Se o éster **Ia** contiver um ou mais grupos funcionais que não são estáveis sob as condições de hidrólise, grupos de proteção apropriados (tais como descritos, por exemplo, em "Protective Groups in Organic Chemistry" by T.W. Greene and P.G.M. Wutts, 2nd Ed., 1991, Wiley N.Y.) podem ser introduzidos antes da saponificação, mediante aplicação de métodos amplamente conhecidos na técnica. Subseqüente hidrólise e remoção do(s) grupo(s) de proteção proporciona ácido carboxílico **Ib**.

Os compostos da fórmula geral **Ib** poderão conter um ou mais estéreo-centros e podem ser separados opcionalmente em uma pluralidade de enantiômeros ou de diastereômeros opticamente puros por meio de métodos que são amplamente conhecidos na técnica, por exemplo, por meio de cromatografia HPLC, cromatografia em uma coluna HPLC quiral, cromatografia com um eluente quiral ou por derivação do composto **Ib** com um álcool opticamente puro para formar ésteres, que podem ser separados por cromatografia de HPLC convencional e, então, convertidos de volta aos ácidos **Ib** enantiomericamente puros. Além disso, os compostos racêmicos **Ib** poderão ser separados em seus antípodas por meio de sais diastereoméricos mediante cristalização com aminas opticamente puras tais como, por exemplo, (R) ou (S)-1-fenil-etilamina, (R) ou (S)-1-naftalen-1-il-etilamina, brucina, quinino ou quinidina.

Esquema 3

Uma síntese alternativa para os compostos **Ic** ou **Id** com $((\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_m, \text{ com } m=0)$ está ilustrada no **esquema 3**. Ácidos carboxílicos **IV** ($R^{17} = \text{OH}$) e derivados de ácido carboxílico **IV** ($R^{17} = \text{Cl, Br}$) ou anidridos de ácido carboxílico **IV** são encontrados disponíveis comercialmente, descritos na literatura ou podem ser preparados por meio de métodos conhecidos daqueles versados na técnica. Triflatos **IV** ($R^{18} = \text{OTf}$) podem ser opcionalmente preparados a partir dos correspondentes derivados de fenol **IV** ($R^{18} = \text{OH}$) por métodos padrão descri-

tos na literatura, por exemplo utilizando-se $\text{PhN}(\text{SO}_2\text{Tf})_2$ na presença de uma base tal como carbonato de cézio em um solvente tal como N,N-dimetilformamida sob temperaturas em torno da temperatura ambiente ou em
5 piridina com anidrido trifluorometanossulfônico de 0°C para a temperatura ambiente. Condensações de anilinas **II** com ácidos carboxílicos **IV** ($\text{R}^{17} = \text{OH}$) ou derivados de ácido carboxílico **IV** ($\text{R}^{17} = \text{Cl}, \text{Br}$) ou anidridos de ácido carboxílico **IV** para proporcionar amidas **V** podem
10 ser realizadas utilizando-se procedimentos padrão descritos na literatura. Por exemplo, se R^{17} for igual a cloro, bromo ou para os anidridos de ácido carboxílico a reação poderá ser realizada em um solvente tal como diclorometano, na presença de uma base tal como trietilamina, etil-diisopropil-amina ou N-etilmorfolina sob
15 temperaturas entre 0°C e a temperatura ambiente (etapa a). Se R^{17} for igual a reagentes de ativação de OH tais como, por exemplo, cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida ou BOP (benzo-
20 triazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfônio hexafluorofosfato) na presença de uma base tal como etil-diisopropil-amina, trietilamina, N-metilmorfolina opcionalmente na presença de 4-dimetilamino-piridina ou HOBt (1-hidroxibenzo-triazol) em solventes tais como
25 diclorometano, DMF, DMA ou dioxana sob temperaturas entre 0°C e a temperatura ambiente poderão ser usados.

Halogenetos **V** ($\text{R}^{18} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$), fenóis **V** ($\text{R}^{18} = \text{OH}$) ou triflatos **V** ($\text{R}^{18} = \text{OTf}$) podem ser levados

a reagir com alcoóis **VI** para proporcionar éteres **Ic** utilizando-se métodos amplamente conhecidos na técnica (etapa b). Fenóis **V** ($R^{18} = OH$) podem ser gerados a partir dos fenóis protegidos **V** ($R^{18} = OPG$) antes do uso
5 por métodos conhecidos daqueles versados na técnica (tais como descritos, por exemplo, em "Protective Groups in Organic Chemistry" by T.W. Greene and P.G.M. Wutts, 2nd Ed., 1991, Wiley N.Y.) e podem ser convertidos para os correspondentes triflatos **V** ($R^{18} = OTf$) por
10 métodos padrão descritos na literatura, por exemplo utilizando-se $PhN(SO_2Tf)_2$ na presença de uma base, tal como carbonato de cézio, em um solvente tal como N,N-dimetilformamida sob temperaturas em torno da temperatura ambiente ou em piridina com anidrido trifluorometanossulfônico entre de 0°C até temperatura ambiente.
15 Os álcoois **VI** são encontrados disponíveis comercialmente, descritos na literatura ou podem ser preparados por meio de métodos amplamente conhecidos daqueles versados na técnica. Se forem utilizados halogenetos **V** ($R^{18} =$
20 Cl, Br, I) como material de partida, compostos **Ic** podem, por exemplo, ser preparados na presença de CuI, carbonato de cézio e 8-hidroxiquinolina em um solvente tal como 1-metil-2-pirrolidona (vide, por exemplo Z.J. Song et al., Organic Letters, 4, 1623; 2002). Partindo-se de triflatos **V** ($R^{18} = OTf$), éteres **Ic** ou **Id** podem
25 ser sintetizados aplicando-se, por exemplo, o procedimento de Larock et al. (R.C. Larock et al., Organic Letters, 6, 99; 2004) utilizando-se CsF em acetonitrilo

sob temperatura ambiente. Além disso, diversos procedimentos mediados por metal de transição para a formação de aril éteres estão reportados na literatura (vide, por exemplo J.F. Hartwig et al., J. Am. Chem. Soc.,
5 121, 3224; 1999).

Alternativamente, fenóis **V** ($R^{18} = OH$) podem ser tratados com álcoois **VI** utilizando-se condições de Mitsunobu (por exemplo O. Mitsunobu, *Synthesis* 1981,1.) para proporcionar os compostos **Ic**. Esta
10 transformação é realizada preferentemente com trifenilfosfina e di-*tert*-butil-, diisopropil- ou dietilazodicarboxilato como reagentes, em um solvente tal como tolueno, diclorometano ou tetraidrofurano de 0°C para a temperatura ambiente.

Alternativamente, compostos **Ic** e **Id** podem
15 ser preparados a partir de fenol **V** ($R^{18} = OH$) por meio de alquilação com compostos **VII** ($R^{19} = Br, Cl, I, MsO, TsO, TfO$) em solventes tais como acetona, acetonitrilo, DMF, DMA ou THF na presença de bases tais como
20 K_2CO_3 , Cs_2CO_3 ou etil-diisopropil-amina sob temperatura ambiente até refluxo (etapa c).

Aril éteres **Ic** com um grupo éster ($R^1 \neq H$) podem ser hidrolisados de acordo com procedimentos padrão, por exemplo, por tratamento com um hidróxido alcalino, tal como LiOH ou NaOH em uma mistura de solventes polares, tais como tetraidrofurano/etanol/água para
25 proporcionar ácidos carboxílicos da fórmula **Id** ($R^1 = H$) (etapa d). No caso de R^1 ser igual a *tert*-butil, tra-

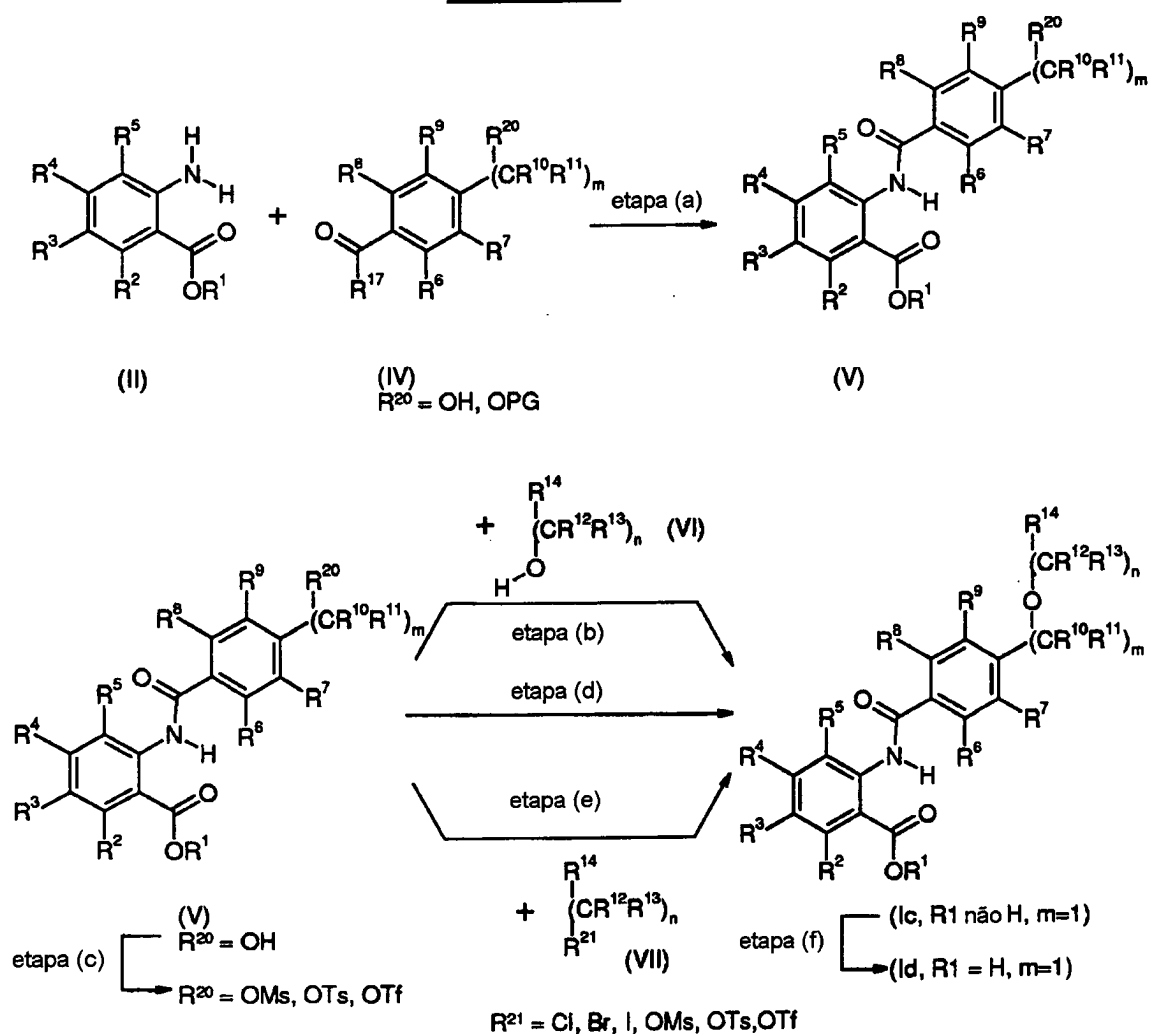
tamento com, por exemplo, ácido trifluoro acético, opcionalmente na presença de anisol em um solvente tal como diclorometano ou dicloroetano entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo dos solventes proporciona ácidos carboxílicos **Id** (etapa d).

Se um dos materiais de partida **II**, **IV**, **V**, **VI**, ou **VII** contiver um ou mais grupos funcionais que não são estáveis ou que são reativos sob as condições da formação de ligação de amida, grupos de proteção apropriados (tais como descritos, por exemplo, em "Protective Groups in Organic Chemistry" by T.W. Greene and P.G.M. Wutts, 2nd Ed., 1991, Wiley N.Y.) podem ser introduzidos antes da etapa de condensação, aplicando-se métodos amplamente conhecidos na técnica. Esses grupos de proteção podem ser removidos em um estágio posterior da síntese utilizando-se métodos padrão tais como descritos na literatura.

Os compostos da fórmula geral **Ic** e **Id** podem conter um ou mais estéreo-centros e podem opcionalmente ser separados em enantiômeros ou diastereômeros opticamente puros por métodos amplamente conhecidos na técnica, por exemplo por cromatografia de HPLC, cromatografia em uma coluna de HPLC quirál, cromatografia com um eluente quirál ou por derivação dos compostos **Id** com um álcool opticamente puro para formar ésteres, que podem ser separados por meio de cromatografia de HPLC convencional e então convertidos de volta aos ácidos **Id** enantiomericamente puros. Adicionalmente, compostos

racêmicos **Id** podem ser separados em seus antípodas por meio de sais diastereoméricos por cristalização com aminas opticamente puras, tais como, por exemplo, (R) ou (S)-1-fenil-etilamina, (R) ou (S)-1-naftalen-1-il-etilamina, brucina, quinino ou quinidina.

Esquema 4



No **esquema 4** está ilustrada uma síntese alternativa para os compostos **Ic** ou **Id** ($m = 1$). Ácidos carboxílicos **IV** ($R^{20} = \text{OH, OPG}$) e derivados de ácido carboxílico **IV** ($R^{17} = \text{Cl, Br}$) ou anidridos de ácido carboxílico **IV** encontram-se ou disponíveis comercial-

mente, descritos na literatura ou podem ser preparados por meio de métodos amplamente conhecidos daquele versado na técnica. Condensações de anilinas **II** com ácidos carboxílicos **IV** ($R^{17} = OH$) ou derivados de ácido carboxílico **IV** ($R^{17} = Cl, Br$) ou anidridos de ácido carboxílico **IV** para proporcionar amidas **V** podem ser realizadas utilizando-se procedimentos padrão descritos na literatura. Por exemplo se R^{17} for igual a cloro ou bromo ou para os anidridos de ácido carboxílico a reação 10 ção puder ser realizada em um solvente tal como diclorometano, na presença de uma base tal como trietilamina, etil-diisopropil-amina ou N-etilmorfolina sob temperaturas entre $0^{\circ}C$ e a temperatura ambiente (etapa a). Se R^{17} for igual a reagentes de ativação de OH tais como, 15 por exemplo, cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida ou BOP (benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfônio hexafluorofosfato) na presença de uma base tal como etil-diisopropil-amina, poderá ser utilizada trietilamina, 20 N-metilmorfolina opcionalmente na presença de 4-dimetilamino-piridina ou HOBt (1-hidroxibenzo-triazol) em solventes tais como diclorometano, DMF, DMA ou dioxana sob temperaturas situadas entre $0^{\circ}C$ e a temperatura ambiente.

25 Álcoois **V** ($R^{20} = OH$) podem ser levados a reagir com álcoois **VI** para proporcionarem éteres **Ic** utilizando-se métodos que são amplamente conhecidos na técnica (etapa b). Os álcoois **V** podem ser gerados a

partir dos álcoois **V** protegidos (R^{20} = OPG) antes do seu uso por meio de métodos que são amplamente conhecidos daqueles versados na técnica (conforme descrito, por exemplo em "Protective Groups in Organic Chemistry" by T.W. Greene and P.G.M. Wutts, 2nd Ed., **1991**, Wiley N.Y.). Os álcoois **VI** são ou encontrados disponíveis comercialmente, descritos na literatura ou podem ser preparados por meio de métodos amplamente conhecidos daqueles versados na técnica. Para a reação dos álcoois **V** com os álcoois **VI** ($n = 0$) podem utilizar-se condições de Mitsunobu para proporcionar os compostos **Ic**. Esta transformação é realizada preferentemente com trifenilfosfina e di-tert-butil-, diisopropil- ou dietil-azodicarboxilato como reagentes, em um solvente tal como tolueno, diclorometano ou tetraidrofurano sob 0°C até temperatura ambiente.

Alternativamente, o álcool **V** pode ser convertido para o correspondente mesilato ou tosilato **V** (R^{20} = OMs, OTs) por tratamento com cloreto de metanosulfonil ou cloreto de para-toluenossulfonil, respectivamente, em CH_2Cl_2 na presença de uma base tal como piridina ou etil-diisopropil-amina opcionalmente na presença de DMAP sob temperaturas entre 0°C até temperatura ambiente (etapa c). Os correspondentes triflatos **V** (R^{20} = OTf) poderão ser preparados em piridina com anidrido trifluorometanossulfônico sob temperaturas desde 0°C até temperatura ambiente. A reação dos compostos **V** (R^{20} = OMs, OTs, OTf) com álcoois **VI** na presença de hi-

direto de sódio em solventes tais como DMF ou THF sob temperaturas entre 0°C até refluxo do solvente proporciona os compostos **Ic** (etapa d).

Alternativamente, os compostos **Ic** e **Id** podem ser preparados a partir do álcool **V** ($R^{20} = OH$) por meio de alquilação com compostos **VII** ($R^{21} = Br, Cl, I, MsO, TsO, TfO$) na presença de hidreto de sódio em solventes tais como DMF ou THF sob temperaturas entre 0°C até refluxo do solvente (etapa e).

Aril éteres **Ic** com um grupo de éster ($R^1 \neq H$) podem ser hidrolisados de acordo com procedimentos padrão, por exemplo por tratamento com um hidróxido de alquila tal como LiOH ou NaOH em uma mistura de solventes polares tais como tetraidrofurano/etanol/água para proporcionar ácidos carboxílicos da fórmula **Id** ($R^1 = H$) (etapa f). No caso de R^1 ser igual a *tert*-butil, o tratamento com, por exemplo, ácido trifluoro acético, opcionalmente na presença de anisol em um solvent tal como diclorometano ou dicloroetano entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo dos solventes proporciona ácidos carboxílicos **Id** (etapa d).

Se um dos materiais de partida **II**, **IV**, **V**, **VI**, ou **VII** contiver um ou mais grupos funcionais que não são estáveis ou são reativos sob as condições da formação de ligação de amida, grupos de reação apropriados (tais como descritos, por exemplo, em "Protective Groups in Organic Chemistry" by T.W. Greene and P.G.M. Wutts, 2nd Ed., 1991, Wiley N.Y.) podem ser introduzi-

dos antes da etapa de condensação aplicando-se métodos amplamente conhecidos na técnica. Esses grupos de proteção podem ser removidos em uma etapa posterior da síntese utilizando-se métodos padrão descritos na literatura.

Os compostos da fórmula geral **Ic** e **Id** poderão conter um ou mais estéreo-centros e podem opcionalmente ser separados em enantiômeros ou diastereômeros opticamente puros por meio de métodos que são amplamente conhecidos na técnica, por exemplo, por cromatografia de HPLC, cromatografia em uma coluna de HPLC quiral, cromatografia com um eluente quiral ou por derivação dos ácidos **Id** com um álcool opticamente puro para formar ésteres, que podem ser separados por meio de cromatografia de HPLC convencional e então convertidos de volta aos ácidos **Id** enantiomericamente puros. Adicionalmente, compostos racêmicos **Id** podem ser separados em seus antípodas por meio de sais diastereoméricos por cristalização com aminas opticamente puras, tais como, por exemplo, (R) ou (S)-1-fenil-etilamina, (R) ou (S)-1-naftalen-1-il-etilamina, brucina, quinino ou quinidina.

Os compostos da fórmula geral **Ic/Id** podem conter um ou mais estéreo-centros e podem opcionalmente ser separados em enantiômeros ou diastereômeros opticamente puros por meio de métodos que são amplamente conhecidos na técnica, por exemplo, por cromatografia de HPLC, cromatografia em uma coluna de HPLC quiral, cro-

matografia com um eluente quiral ou por derivação com um álcool opticamente puro para formar ésteres, que podem ser separados por meio de cromatografia de HPLC convencional e então convertidos de volta aos ácidos **Id**
5 enantiomericamente puros. Adicionalmente, compostos racêmicos podem ser separados em seus antípodas por meio de sais diastereoméricos por cristalização com aminas opticamente puras, tais como, por exemplo, (R) ou (S)-1-fenil-etilamina, (R) ou (S)-1-naftalen-1-il-
10 etilamina, brucina, quinino ou quinidina.

A conversão de um composto da fórmula (I) em um sal farmaceuticamente aceitável pode ser realizada por tratamento desse composto com bases fisiologicamente compatíveis. Exemplos desses sais são sais
15 alcalinos, alcalino-terrosos e de amônio, tais como, por exemplo, sal de Na-, K-, Ca- e de trimetilamônio. Um método para formar esse sal é, por exemplo, por adição de 1/n equivalentes de um sal básico tal como, por exemplo, $M(OH)_n$, em que M = cátion de metal ou amônio e
20 n = número de ânions de hidróxido, a uma solução do composto em um solvente adequado (por exemplo etanol, mistura de etanol-água, mistura de tetraidrofurano-água) e remover o solvente por meio de evaporação ou liofilização.

25 A conversão dos compostos da fórmula (I) em ésteres farmaceuticamente aceitáveis pode ser realizada, por exemplo, por tratamento de um grupo de carboxila adequado presente na molécula com um álcool ade-

quado utilizando-se, por exemplo, um reagente de condensação, tal como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfônio (BOP), N,N-diciloexilcarbodiimida (DCC), cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI) ou tetrafluoroborato de O-(1,2-diidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N,N-tetra-metilurônio (TPTU). Além disso, os ésteres farmacêuticamente aceitáveis podem ser preparados por tratamento de um grupo de hidroxila adequado presente na molécula com um ácido adequado, opcionalmente ou se necessário na presença de um agente de condensação, tais como descritos anteriormente.

Na medida em que a sua preparação não se encontra descrita nos exemplos, the compostos da fórmula (I) bem como todos os produtos intermediários podem ser preparados de acordo com métodos análogos ou de acordo com os métodos expostos anteriormente. Os materiais de partida encontram-se disponíveis comercialmente ou são conhecidos na técnica.

Tal como se descreveu anteriormente, os compostos da fórmula (I) de acordo com a presente invenção e os compostos selecionados a partir do grupo que consiste de:

ácido 5-cloro-2-[[2,3-dimetil-4-[1-[4-(2-metilpropil)fenil]etoxi]benzoil]amino]-benzóico,
 metil éster de ácido 2-[[4-[(4-bromofenoxi)metil]benzoil]amino]-benzóico,
 ácido 2-[(4-fenoxibenzoil)amino]-benzóico,

- metil éster de ácido 2-[[4-[(3-metoxifenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,
- ácido 2-[[4-[(4-metoxifenoxi)metil]benzoil]amino]-benzóico,
- 5 metil éster de ácido 2-[[4-[(2-metoxifenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,
- metil éster de ácido 2-[[4-[(2,4-diclorofenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,
- metil éster de ácido 2-[[4-[[4-(1,1-dimetiletil)fenoxi] 10 metil]benzoil]amino]-benzóico,
- metil éster de ácido 2-[[4-[(2-cloro-6-fluorofenil) metoxi]benzoil]amino]-benzóico,
- metil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,
- 15 metil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenil)metoxi] benzoil]amino]-benzóico,
- metil éster de ácido 2-[[4-[(4-propilfenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico, e
- 1-metiletil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenoxi)metil] 20 benzoil]amino]-benzóico,
- podem ser usados como medicamentos para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que são moduladas por agonistas de HM74A. Exemplos dessas enfermidades são compreendidos por níveis de lipídios e colesterol aumentados, particularmente dislipidemia, colesterol de
- 25 baixo HDL, enfermidades ateroscleróticas, hipertrigliceridemia, trombose, angina de peito, enfermidade vascular periférica, acesso, diabetes, particularmente di-

abetes mellitus não-dependente de insulina, síndrome metabólica; doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esquizofrenia, septicemia, doenças inflamatórias (tais como, por exemplo, colite, pancreatite, colestase/fibrose do fígado, e enfermidades que têm um componente inflamatório tal como por exemplo, doença de Alzheimer ou função cognitiva prejudicada/aproveitável). Prefere-se o uso como medicamentos para o tratamento de aterosclerose, níveis de colesterol de baixo HDL, diabetes mellitus não-depedente de insulina, e a síndrome metab[ol]ica.

A invenção, portanto, também se refere às composições farmacêuticas que compreendem um composto tal como descrito anteriormente ou um composto selecionado a partir do grupo que consiste de:

- ácido 5-cloro-2-[[2,3-dimetil-4-[1-[4-(2-metilpropil)fenil]etoxi]benzoil]amino]-benzóico,
- metil éster de ácido 2-[[4-[(4-bromofenoxi)metil]benzoil]amino]-benzóico,
- ácido 2-[(4-fenoxibenzoil)amino]-benzóico,
- metil éster de ácido 2-[[4-[(3-metoxifenoxi)metil]benzoil]amino]-benzóico,
- ácido 2-[[4-[(4-metoxifenoxi)metil]benzoil]amino]-benzóico,
- metil éster de ácido 2-[[4-[(2-metoxifenoxi)metil]benzoil]amino]-benzóico,
- metil éster de ácido 2-[[4-[(2,4-diclorofenoxi)metil]benzoil]amino]-benzóico,

- metil éster de ácido 2-[[4-[[4-(1,1-dimetiletil)fenoxi]metil]benzoil]amino]-benzóico,
- metil éster de ácido 2-[[4-[(2-cloro-6-fluorofenil)metoxi]benzoil]amino]-benzóico,
- 5 metil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenoxi)metil]benzoil]amino]-benzóico,
- metil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenil)metoxi]benzoil]amino]-benzóico,
- metil éster de ácido 2-[[4-[(4-propilfenoxi)metil]benzoil]amino]-benzóico, e
- 10 1-metiletil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenoxi)metil]benzoil]amino]-benzóico.
- e um carreador e/ou adjuvante farmacêuticamente aceitável.
- 15 Além disso, a invenção refere-se aos compostos tais como descritos anteriormente ou aos compostos selecionados a partir do grupo que consiste de:
- ácido 5-cloro-2-[[2,3-dimetil-4-[1-[4-(2-metilpropil)fenil]etoxi]benzoil]amino]-benzóico,
- 20 metil éster de ácido 2-[[4-[(4-bromofenoxi)metil]benzoil]amino]-benzóico,
- ácido 2-[(4-fenoxibenzoil)amino]-benzóico,
- metil éster de ácido 2-[[4-[(3-metoxifenoxi)metil]benzoil]amino]-benzóico,
- 25 ácido 2-[[4-[(4-metoxifenoxi)metil]benzoil]amino]-benzóico,
- metil éster de ácido 2-[[4-[(2-metoxifenoxi)metil]benzoil]amino]-benzóico,

- metil éster de ácido 2-[[4-[(2,4-diclorofenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,
- metil éster de ácido 2-[[4-[[4-(1,1-dimetiletil)fenoxi] metil]benzoil]amino]-benzóico,
- 5 metil éster de ácido 2-[[4-[(2-cloro-6-fluorofenil) metoxi]benzoil]amino]-benzóico,
- metil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,
- metil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenil)metoxi] benzoil]amino]-benzóico,
- 10 metil éster de ácido 2-[[4-[(4-propilfenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico, e
- 1-metiletil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico.
- 15 para o uso como substâncias ativas terapêuticas, especialmente como substâncias ativas terapêuticas para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que são moduladas por agonistas de HM74A, particularmente como substâncias terapeuticamente ativas para o tratamento
- 20 e/ou prevenção de níveis de lipídeos aumentados, níveis de colesterol aumentados, enfermidades ateroscleróticas, dislipedemia, colesterol de baixo HDL, hipertrigliceridemia, trombose, angina do peito, enfermidade vascular periférica, acesso, diabetes, diabetes mellitus não-dependente de insulina, síndrome metabólica;
- 25 doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esquizofrenia, função cognitiva prejudicada ou que pode ser melhorada, septicemia, doenças inflamatórias, colite, pan-

creatite e colestase/fibrose do fígado.

Em uma outra concretização, a invenção refere-se a um método para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que são moduladas por agonistas de HM74A, particularmente para o tratamento e/ou prevenção de níveis de lipídeos aumentados, níveis de colesterol aumentados, enfermidades ateroscleróticas, dislipidemia, colesterol de baixo HDL, hipertrigliceridemia, trombose, angina do peito, enfermidade vascular periférica, acesso, diabetes, diabetes mellitus não-dependente de insulina, síndrome metabólica; doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esquizofrenia, função cognitiva prejudicada ou que pode ser melhorada, septicemia, doenças inflamatórias, colite, pancreatite e colestase/fibrose do fígado, método esse que compreende administrar um composto tal como descrito anteriormente ou um composto selecionado a partir do grupo que consiste de:

ácido 5-cloro-2-[[2,3-dimetil-4-[1-[4-(2-metilpropil)fenil]etoxi]benzoil]amino]-benzóico,
metil éster de ácido 2-[[4-[(4-bromofenoxi)metil]benzoil]amino]-benzóico,
ácido 2-[(4-fenoxibenzoil)amino]-benzóico,
metil éster de ácido 2-[[4-[(3-metoxifenoxi)metil]benzoil]amino]-benzóico,
ácido 2-[[4-[(4-metoxifenoxi)metil]benzoil]amino]-benzóico,
metil éster de ácido 2-[[4-[(2-metoxifenoxi)metil]ben-

zoil]amino]-benzóico,
 metil éster de ácido 2-[[4-[(2,4-diclorofenoxi)metil]
 benzoil]amino]-benzóico,
 metil éster de ácido 2-[[4-[[4-(1,1-dimetiletíl)fenoxi]
 5 metil]benzoil]amino]-benzóico,
 metil éster de ácido 2-[[4-[(2-cloro-6-fluorofenil) me-
 toxi]benzoil]amino]-benzóico,
 metil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenoxi)metil] ben-
 zoil]amino]-benzóico,
 10 metil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenil)metoxi] ben-
 zoil]amino]-benzóico,
 metil éster de ácido 2-[[4-[(4-propilfenoxi)metil] ben-
 zoil]amino]-benzóico, e
 1-metiletíl éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenoxi)metil]
 15 benzoil]amino]-benzóico,
 a um ser humano ou animal.

A invenção refere-se ainda ao uso de com-
 postos tais como definidos anteriormente ou compostos
 selecionados a partir do grupo que consiste de:

20 ácido 5-cloro-2-[[2,3-dimetil-4-[1-[4-(2-
 metilpropil)fenil]etoxi]benzoil]amino]-benzóico,
 metil éster de ácido 2-[[4-[(4-bromofenoxi)metil] ben-
 zoil]amino]-benzóico,
 ácido 2-[(4-fenoxibenzoil)amino]-benzóico,
 25 metil éster de ácido 2-[[4-[(3-metoxifenoxi)metil] ben-
 zoil]amino]-benzóico,
 ácido 2-[[4-[(4-metoxifenoxi)metil]benzoil]amino]-
 benzóico,

- metil éster de ácido 2-[[4-[(2-metoxifenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,
- metil éster de ácido 2-[[4-[(2,4-diclorofenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,
- 5 metil éster de ácido 2-[[4-[[4-(1,1-dimetiletil)fenoxi] metil]benzoil]amino]-benzóico,
- metil éster de ácido 2-[[4-[(2-cloro-6-fluorofenil) metoxi]benzoil]amino]-benzóico,
- metil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,
- 10 metil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenil)metoxi] benzoil]amino]-benzóico,
- metil éster de ácido 2-[[4-[(4-propilfenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico, e
- 15 1-metiletil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico;
- para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que são moduladas por agonistas de HM74A, particularmente para o tratamento e/ou prevenção de níveis de lipídeos
- 20 aumentados, níveis de colesterol aumentados, enfermidades ateroscleróticas, dislipedemia, colesterol de baixo HDL, hipertrigliceridemia, trombose, angina do peito, enfermidade vascular periférica, acesso, diabetes, diabetes mellitus não-dependente de insulina, síndrome metabólica;
- 25 doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esquizofrenia, função cognitiva prejudicada ou que pode ser melhorada, septicemia, doenças inflamatórias, colite, pancreatite e colestase/fibrose do fí-

gado.

Adicionalmente, a invenção refere-se ao uso de compostos tais como descritos anteriormente ou compostos selecionados a partir do grupo que consiste

5 de:

ácido 5-cloro-2-[[2,3-dimetil-4-[1-[4-(2-metilpropil) fenil]etoxi]benzoil]amino]-benzóico,

metil éster de ácido 2-[[4-[(4-bromofenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,

10 ácido 2-[(4-fenoxibenzoil)amino]-benzóico,

metil éster de ácido 2-[[4-[(3-metoxifenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,

ácido 2-[[4-[(4-metoxifenoxi)metil]benzoil]amino]-benzóico,

15 metil éster de ácido 2-[[4-[(2-metoxifenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,

metil éster de ácido 2-[[4-[(2,4-diclorofenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,

metil éster de ácido 2-[[4-[[4-(1,1-dimetiletil)fenoxi]

20 metil]benzoil]amino]-benzóico,

metil éster de ácido 2-[[4-[(2-cloro-6-fluorofenil) metoxi]benzoil]amino]-benzóico,

metil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,

25 metil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenil)metoxi] benzoil]amino]-benzóico,

metil éster de ácido 2-[[4-[(4-propilfenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico, e

1-metiletil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenoxi)metil]benzoil]amino]-benzóico,
para a preparação de medicamentos para o tratamento
e/ou prevenção de enfermidades que são moduladas por
5 agonistas de HM74A, particularmente para o tratamento
e/ou prevenção de níveis de lipídeos aumentados, níveis
de colesterol aumentados, enfermidades ateroescle-
róticas, dislipedemia, colesterol de baixo HDL, hiper-
trigliceridemia, trombose, angina do peito, enfermidade
10 vascular periférica, acesso, diabetes, diabetes melli-
tus não-dependente de insulina, síndrome metabólica;
doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esquizofreni-
a, função cognitiva prejudicada ou que pode ser melho-
rada, septicemia, doenças inflamatórias, colite, pan-
15 creatite e colestase/fibrose do fígado. Esses medica-
mentos compreendem um composto tal como descrito ante-
riormente.

Prefere-se a prevenção e/ou o tratamento
de aterosclerose, níveis de colesterol de baixo HDL,
20 diabetes mellitus não-dependente de insulina, e a sín-
drome metabólica.

Nas composições, usos e métodos
mencionados anteriormente, são preferidos os compostos
da fórmula (I) tais como descritos anteriormente em
25 relação aos compostos selecionados a partir do grupo
que consiste de:

ácido 5-cloro-2-[[2,3-dimetil-4-[1-[4-(2-metilpropil)
fenil]etoxi]benzoil]amino]-benzóico,

- metil éster de ácido 2-[[4-[(4-bromofenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,
 ácido 2-[(4-fenoxibenzoil)amino]-benzóico,
 metil éster de ácido 2-[[4-[(3-metoxifenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,
 5 ácido 2-[[4-[(4-metoxifenoxi)metil]benzoil]amino]-benzóico,
 metil éster de ácido 2-[[4-[(2-metoxifenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,
 10 metil éster de ácido 2-[[4-[(2,4-diclorofenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,
 metil éster de ácido 2-[[4-[[4-(1,1-dimetiletil)fenoxi]metil]benzoil]amino]-benzóico,
 metil éster de ácido 2-[[4-[(2-cloro-6-fluorofenil) metoxi]benzoil]amino]-benzóico,
 15 metil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,
 metil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenil)metoxi] benzoil]amino]-benzóico,
 20 metil éster de ácido 2-[[4-[(4-propilfenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico, e
 1-metiletil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico.

Nas composições, métodos e usos descritos anteriormente, dos compostos selecionados a partir do grupo que consiste de:

ácido 5-cloro-2-[[2,3-dimetil-4-[1-[4-(2-metilpropil)fenil]etoxi]benzoil]amino]-benzóico,

- metil éster de ácido 2-[[4-[(4-bromofenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,
ácido 2-[(4-fenoxibenzoil)amino]-benzóico,
metil éster de ácido 2-[[4-[(3-metoxifenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,
5 ácido 2-[[4-[(4-metoxifenoxi)metil]benzoil]amino]-benzóico,
metil éster de ácido 2-[[4-[(2-metoxifenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,
10 metil éster de ácido 2-[[4-[(2,4-diclorofenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,
metil éster de ácido 2-[[4-[[4-(1,1-dimetiletil)fenoxi]metil]benzoil]amino]-benzóico,
metil éster de ácido 2-[[4-[(2-cloro-6-fluorofenil) metoxi]benzoil]amino]-benzóico,
15 metil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,
metil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenil)metoxi] benzoil]amino]-benzóico,
20 metil éster de ácido 2-[[4-[(4-propilfenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico, e
1-metiletil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,
são preferidos os compostos selecionados a partir do
25 grupo que consiste de:
metil éster de ácido 2-[[4-[(4-bromofenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,

- metil éster de ácido 2-[[4-[(3-metoxifenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,
 ácido 2-[[4-[(4-metoxifenoxi)metil]benzoil]amino]-benzóico,
- 5 metil éster de ácido 2-[[4-[(2-metoxifenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,
 metil éster de ácido 2-[[4-[(2,4-diclorofenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,
 metil éster de ácido 2-[[4-[[4-(1,1-dimetiletil)fenoxi] metil]benzoil]amino]-benzóico,
- 10 metil éster de ácido 2-[[4-[(2-cloro-6-fluorofenil) metoxi]benzoil]amino]-benzóico,
 metil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,
- 15 metil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenil)metoxi] benzoil]amino]-benzóico,
 metil éster de ácido 2-[[4-[(4-propilfenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico, e
 1-metiletil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico.
- 20

Os testes expostos em seguida foram realizados com a finalidade de se determinar a atividade biológica dos compostos da fórmula (I).

25 Ensaio de Ligação de Competição de Ligante Rádio-
Rotulado Principal

Realizaram-se ensaios de ligação de ácido nicotínico com preparados de membranas. Uma pílula de

células contendo 1×10^8 células HEK-293, transfectadas de forma estável com o receptor de HM74A, foi re-suspensa em 3 ml de Dounce Buffer refrigerado em gelo (10 mM Tris-Cl pH 7,6, 0,5 mM $MgCl_2$) suplementado com
5 coquetel de inibidores de protease Roche e homogeneizados a alta velocidade em um homogeneizador Polytron duas vezes durante 20 segundos em gelo. Núcleos e células não rompidas foram removidos por centrifugação durante 5 minutos a $1,000 \times g$ depois da adição de 1 ml de
10 amortecedor de restabelecimento de tonicidade (10 mM Tris pH 7,6, 0,5 mM $MgCl_2$, 600 mM NaCl). O homogeneizado foi centrifugado a $60,000 \times g$ durante 30 minutos e pílulas foram re-suspensas em amortecedor Tris (50 mM Tris pH 7,4, que continha inibidores de protease). As
15 reações de ligação continham 20 μg de membranas tal como determinado por meio de ensaio de proteínas BCA (Pierce), 50 nM ácido [^3H]-nicotínico (Amersham) com ou sem a adição de composto em 250 μl de amortecedor de ligação (50 mM Tris pH 7,4, 2 mM $MgCl_2$, 0,02% CHAPS).
20 Realizaram-se incubações sob temperatura ambiente durante 2 horas e as mesmas foram concluídas por filtração utilizando-se um Filtermate Harvester (PerkinElmer) em placas de filtro GF/C (Millipore). O ácido [^3H]-nicotínico de ligação foi determinado por contagem de
25 cintilação utilizando-se um Top Count NXT (PerkinElmer). Os compostos foram dissolvidos em uma concentração de 10^{-2} ou 10^{-3} M em DMSO, demais diluições foram realizadas em amortecedor de ligação. Os efeitos dos

compostos foram expressos como % de inibição de ligação de ácido [^3H]-nicotínico. Curvas sigmóides foram calibradas utilizando-se o programa XLfit3 (ID Business Solutions Ltd. UK) e determinaram-se os valores IC_{50} .

5 Os compostos da presente invenção exibiram valores de IC_{50} em uma faixa de cerca de 0,001 μM até cerca de 100 μM no ensaio de ligação. Preferentemente, os compostos da presente invenção são dotados de valores de IC_{50} numa faixa de cerca de 0,001 μM até cerca
10 de 10.0 μM , com maior preferência cerca de 0,001 μM até cerca de 1 μM .

Ensaio de Indicador de Cálcio Fluorescente Secundário
(FLIPR)

Desenvolveram-se células HEK-293 em meio
15 de cultura de tecido (DMEM/Nut mix F12 Medium com Glutamax I (Invitrogen), contendo FBS a 10%) a 37°C em uma atmosfera de CO_2 a 5%. Estas células foram cultivadas em bandejas de 6-cavidades a 3×10^5 células/cavidade e duplamente transfectadas com vetores de DNA (pcDNA3.1,
20 Invitrogen) expressando seja HM74A ou HM74 e a proteína Gq α 9 quimérica G. Dois dias depois da transfecção as cavidades foram combinadas e chapeadas em balões de vidro de 150 cm^2 , na presença de 50 $\mu\text{g/ml}$ Hygromycin (Invitrogen) e 500 $\mu\text{g/ml}$ Geneticin (Gibco). Quatorze dias
25 depois do chapeamento as colônias foram colhidas, expandidas e analisadas quanto a expressão utilizando-se um ensaio funcional (FLIPR). As células HEK-293 transfectadas estáveis que expressavam seja HM74A ou HM74 e

a proteína Gqi9 quimérica G foram chapeadas a 50.000 células/cavidade em placas de 96 cavidades pretas com fundo claro (Costar) e cultivadas para confluência durante a noite em meio de crescimento (DMEM/Nut mix F12 Medium com Glutamax I (Invitrogen), contendo 10% FBS) a 37°C em um incubador de células umedecido que continha CO₂ a 5%. Meio de crescimento foi aspirado e substituído com 100 µl de 1X FLIPR Calcium Assay Dye (Molecular Devices) em solução salina balanceada de Hank (HBSS) que continha 10 mM HEPES, e 250 mM de probenecid (Sigma), durante 1 hora a 37°C. Placas de células foram transferidas para uma unidade FLIPR (Dispositivos Moleculares), e adicionaram-se 50 µl de 3x composto de diluição. As emissões de fluorescência foram medidas e os efeitos dos compostos foram expressos como % de estímulo de resposta de ácido nicotínico máxima (100 µM). Curvas sigmóides foram ajustadas utilizando-se o programa XLfit3 (ID Business Solutions Ltd. UK) e determinaram-se os valores de EC₅₀.

Os compostos da presente invenção exibem valores de EC₅₀ em uma faixa de cerca de 0,001 µM até cerca de 100 µM no ensaio FLIPR. Preferentemente, os compostos da presente invenção são dotados de valores de EC₅₀ em uma faixa de cerca de 0,001 µM até cerca de 10,0 µM; com maior preferência cerca de 0,001 µM até cerca de 1 µM.

Na tabela seguinte estão ilustrados os valores de EC₅₀ para alguns dos compostos da presente in-

venção.

Exemplo	EC ₅₀ HM74A [μ M]
2	1,100
17	0,529
29	0,101

Os compostos da fórmula (I) e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis podem ser usados como medicamentos, por exemplo, na forma de preparados farmacêuticos para administração entérica, parenteral ou tópica. Eles podem ser administrados, por exemplo, de forma peroral, por exemplo, na forma de comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas, cápsulas de gelatina dura e macia, soluções, emulsões ou suspensões, retalmente, por exemplo, na forma de supositórios, parenteralmente, por exemplo, na forma de soluções injetáveis ou soluções de infusão, ou topicamente, por exemplo, na forma de ungüentos, cremes ou óleos. Prefere-se a administração oral.

A produção dos preparados farmacêuticos poderá ser realizada de uma maneira que será familiar a qualquer pessoa versada na técnica, ao se trazerem os compostos descritos na fórmula I e/ou os seus sais farmacêuticamente aceitáveis, opcionalmente em combinação com outras substâncias terapeuticamente valiosas; em uma forma de administração galênica, em

conjunto com materiais carreadores sólidos ou líquidos terapeuticamente compatíveis, inertes, não-tóxicos adequados e, se desejado, com adjuvantes farmacêuticos usuais.

5 Materiais carreadores que são adequados são não somente os materiais condutores inorgânicos, mas também materiais carreadores orgânicos. Assim, por exemplo, lactose, amido de milho ou seus derivados, talco, ácido esteárico ou os seus sais poderão ser
10 utilizados como materiais carreadores para comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas e cápsulas de gelatina dura. Materiais carreadores adequados para cápsulas de gelatina macia são, por exemplo, óleos vegetais, ceras, gorduras e polióis semi-sólidos e líquidos (entretanto,
15 na dependência da natureza do ingrediente ativo, nenhum carreador será requerido no caso das cápsulas de gelatina macia). Os materiais carreadores que são adequados para a produção de soluções e xaropes compreendem, por exemplo, água, polióis, sacarina,
20 açúcar invertido e outros assemelhados. Os materiais carreadores que são adequados para soluções injetáveis compreendem, por exemplo, água, alcoóis, polióis, glicerol e óleos vegetais. Os materiais carreadores que são adequados para supositórios compreendem, por
25 exemplo, óleos naturais ou endurecidos, ceras, gorduras e polióis semi-líquidos ou líquidos. Os materiais carreadores que são adequados para preparados tópicos compreendem glicerídeos, glicerídeos semi-sintéticos e

sintéticos, óleos hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, alcoóis graxos líquidos, esteróis, polietileno glicóis e derivados de celulose.

Estabilizadores, preservativos, agentes de
5 umedecimento e emulscionamento, agentes de
aperfeiçoamento de consistência, agentes de
aperfeiçoamento de aroma, sais para variação de pressão
osmótica, substâncias amortecedoras, solubilizantes,
corantes e agentes de dissimulação e antioxidantes
10 usuais entram em consideração como adjuvantes
farmacêuticos.

A dosagem dos compostos da fórmula I
poderá variar dentro de amplos limites, dependentes da
enfermidade a ser controlada, da idade e da condição
15 individual do paciente, bem como da modalidade de
administração e será, naturalmente, ajustada aos
requisitos individuais em cada caso particular. Para
pacientes adultos, entra em consideração uma dosagem
diária de cerca de 1 mg até cerca de 5000 mg,
20 preferentemente cerca de 1 a 1000 mg, especialmente
cerca de 1 até cerca de 300 mg. Na dependência da
seriedade da enfermidade e do perfil farmacocinético
exata o composto poderá ser administrado com uma ou
várias unidades de dosagem diária, por exemplo, em 1 a
25 3 unidades de dosagem.

Convenientemente, os preparados farmacêuticos contêm cerca de 1-1000 mg, preferentemente, 1-300 mg, com maior preferência 1-100 mg, de um composto da

fórmula I.

Os Exemplos seguintes servem para ilustrar a presente invenção de forma mais detalhada. Entretanto, eles não se destinam a limitar o seu escopo em hipótese alguma.

Exemplos

Observações Gerais

As reações foram realizadas sob argônio, onde apropriado.

10 **Exemplo 1**

Ácido 2-(4-benziloxi-benzoilamino)-benzóico

Etapa 1:

Metil éster de ácido 2-(4-benziloxi-benzoilamino)-benzóico

15 A um metil éster de ácido 2-amino-benzóico (0,51 ml) e trietilamina (0,69 ml) em diclorometano (31 ml) a -50°C foi adicionada lentamente uma solução de cloreto de 4-benziloxi-benzoil [1486-50-6] (1 g) em 31 ml de diclorometano. A mistura de reação foi então
20 deixada aquecer para a temperatura ambiente e submetida a agitação durante uma hora adicional. Depois desse período, a mistura de reação foi lavada com água. A fase aquosa foi ainda extraída com diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato
25 de sódio e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (heptano-etil acetato: 0-50%) para proporcionar metil éster de ácido 2-(4-

benziloxi-benzoilamino)-benzóico (400 mg). MS (m/e): 362,5 ($M+H^+$, 100 %).

Etapa 2:

Ácido 2-(4-benziloxi-benzoilamino)-benzóico

5 A um metil éster de ácido 2-(4-benziloxi-benzoilamino)-benzóico (50 mg) em metanol (3 ml) foi adicionado monohidrato de hidróxido de lítio (6,3 mg) e a mistura de reação foi submetida a agitação sob temperatura ambiente até a reação ser completada. A mistura de reação foi então reacidulada utilizando-se 1 N HCl e o produto foi então purificado por cromatografia de coluna (SiO_2 , etil acetato-etanol: 0-20%) para proporcionar ácido 2-(4-benziloxi-benzoilamino)-benzóico na forma de um sólido branco (39 mg). MS (m/e): 346,3
10
15 ($M-H^-$, 100 %).

Exemplo 2

Ácido 2-[4-(4-fluoro-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico

A um metil éster de ácido 2-(4-iodo-benzoilamino)-benzóico [75541-84-3] (50 mg) em 1-metil-
20 2-pirrolidinona (1 ml) foi adicionado 4-fluorofenol (29,4 mg), cloreto de cobre (I) (6,6 mg), carbonato de cézio (85 mg) e 8-hidroxi-quinolin (4,7 mg). A mistura de reação foi submetida a agitação a 120°C durante 18 horas. Depois desse período, a mistura de reação
25 foi deixada esfriar para a temperatura ambiente, diluída com água, adicionou-se ácido fórmico (0,3 ml) e a solução foi purificada por HPLC de preparação para pro-

porcionar ácido 2-[4-(4-fluoro-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico (49,1 mg). MS (m/e): 332,1 (M-H⁻, 100 %).

Exemplo 3

Ácido 2-[4-(3,4-dicloro-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico

5 Em analogia ao exemplo 2, preparou-se ácido 2-[4-(3,4-dicloro-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico a partir de metil éster de ácido 2-(4-iodo-benzoilamino)-benzóico [75541-84-3] e 3,4-diclorofenol. MS (m/e): 400,0 (M-H⁻, 100 %).

Exemplo 4

Ácido 2-(4-p-toliloxi-benzoilamino)-benzóico

 Em analogia ao exemplo 2, preparou-se ácido 2-(4-p-toliloxi-benzoilamino)-benzóico a partir de metil éster de ácido 2-(4-iodo-benzoilamino)-benzóico
15 [75541-84-3] e de p-cresol. MS (m/e): 346,3 (M-H⁻, 100%).

Exemplo 5

Ácido 2-[4-(3-metóxi-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico

 Em analogia ao exemplo 2, preparou-se ácido
20 do 2-[4-(3-metóxi-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico a partir de metil éster de ácido 2-(4-iodo-benzoilamino)-benzóico [75541-84-3] e de 3-metóxi-fenol. MS (m/e): 362,4 (M-H⁻, 100 %).

Exemplo 6

Ácido 2-(4-o-toliloxi-benzoilamino)-benzóico

 Em analogia ao exemplo 2, preparou-se áci-

do 2-(4-o-toliloxi-benzoilamino)-benzóico a partir de metil éster de ácido 2-(4-iodo-benzoilamino)-benzóico [75541-84-3] e de o-cresol. MS (m/e): 346,1 (M-H⁻, 100%).

5 **Exemplo 7**

Ácido 2-[4-(4-metóxi-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico

Em analogia ao exemplo 2, preparou-se ácido 2-[4-(4-metóxi-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico a partir de metil éster de ácido 2-(4-iodo-benzoilamino)-
10 benzóico [75541-84-3] e de 4-metóxi-fenol. MS (m/e): 362,4 (M-H⁻, 100 %).

Exemplo 8

Ácido 2-[4-(4-cloro-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico

Em analogia ao exemplo 2, preparou-se ácido
15 do 2-[4-(4-cloro-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico a partir de metil éster de ácido 2-(4-iodo-benzoilamino)-benzóico [75541-84-3] e de 4-cloro-fenol. MS (m/e): 366,1 (M-H⁻, 100 %).

Exemplo 9

20 **Ácido 2-[4-(3,4-difluoro-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico**

Em analogia ao exemplo 2, preparou-se ácido
do 2-[4-(3,4-Difluoro-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico a partir de metil éster de ácido 2-(4-iodo-benzoilamino)-benzóico [75541-84-3] e de 3,4-difluoro-fenol. MS
25 (m/e): 368,3 (M-H⁻, 100 %).

Exemplo 10

Ácido 2-[4-(4-metanossulfonil-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico

Em analogia ao exemplo 2, preparou-se ácido
5 do 2-[4-(4-metanossulfonil-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico a partir de metil éster de ácido 2-(4-iodo-benzoilamino)-benzóico [75541-84-3] e de 4-(metilsulfonil)-fenol. MS (m/e): 368,3 (M-H⁻, 100%).

Exemplo 11

10 **Ácido 2-{4-[4-metóxicarbonil)fenóxi]benzoil}aminoben-zóico**

Em analogia ao exemplo 2, preparou-se ácido
do 2-{4-[4-metóxicarbonil)fenóxi]benzoil}aminoben-zóico
a partir de metil éster de ácido 2-(4-iodo-
15 benzoilamino)-benzóico ácido metil éster [75541-84-3] e
de metil éster de ácido 4-hidroxi-benzóico. MS (m/e):
390,3 (M-H⁻, 100 %).

Exemplo 12

Ácido 2-[4-(3,5-dicloro-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico

20 Em analogia ao exemplo 2, preparou-se ácido
do 2-[4-(3,5-Dicloro-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico a
partir de metil éster de ácido 2-(4-iodo-benzoilamino)-
benzóico [75541-84-3] e de 3,5-dicloro-fenol. MS (m/e):
400,1 (M-H⁻, 100 %).

25 **Exemplo 13**

Ácido 2-[4-(4-ciano-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico

Em analogia ao exemplo 2, preparou-se ácido 2-[4-(4-ciano-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico a partir de metil éster de ácido 2-(4-iodo-benzoilamino)-benzóico [75541-84-3] e de 4-hidroxibenzonitrilo. MS
5 (m/e): 357,1 (M-H⁻, 100 %).

Exemplo 14

Ácido 2-[4-(2-fluoro-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico

Em analogia ao exemplo 2, preparou-se ácido 2-[4-(2-Fluoro-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico a partir
10 tir de metil éster de ácido 2-(4-iodo-benzoilamino)-benzóico [75541-84-3] e de 2-fluorofenol. MS (m/e): 350,4 (M-H⁻, 100 %).

Exemplo 15

Ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico

Em analogia ao exemplo 2, preparou-se ácido
15 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico a partir de metil éster de ácido 2-(4-iodo-benzoilamino)-benzóico [75541-84-3] e de 2-cloro-fenol. MS (m/e): 365,9 (M-H⁻, 100%).

Exemplo 16

Ácido 2-[4-(3-fluoro-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico

Em analogia ao exemplo 2, preparou-se ácido
2-[4-(3-fluoro-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico a partir de metil éster de ácido 2-(4-iodo-benzoilamino)-
25 benzóico [75541-84-3] e de 3-fluoro-fenol. MS (m/e): 350,0 (M-H⁻, 100 %).

Exemplo 17**2-[4-(3-Cloro-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico ácido**

Em analogia ao exemplo 2, preparou-se ácido 2-[4-(3-Cloro-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico a partir de metil éster de ácido 2-(4-iodo-benzoilamino)-benzóico [75541-84-3] e de 3-cloro-fenol. MS (m/e): 366,0 (M-H⁻, 100 %).

Exemplo 18**Ácido 2-(4-m-toliloxi-benzoilamino)-benzóico**

Em analogia ao exemplo 2, preparou-se ácido 2-(4-m-toliloxi-benzoilamino)-benzóico a partir de metil éster de ácido 2-(4-iodo-benzoilamino)-benzóico [75541-84-3] e de m-cresol. MS (m/e): 346,3 (M-H⁻, 100%).

Exemplo 19**Ácido 2-[4-(quinolin-8-iloxi)-benzoilamino]-benzóico**

Em analogia ao exemplo 2, preparou-se ácido 2-[4-(quinolin-8-iloxi)-benzoilamino]-benzóico a partir de metil éster de ácido 2-(4-iodo-benzoilamino)-benzóico [75541-84-3] e de quinolin-8-ol. MS (m/e): 383,0 (M-H⁻, 100 %).

Exemplo 20**Ácido 2-[4-(4-trifluorometil-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico**

Em analogia ao exemplo 2, preparou-se ácido 2-[4-(4-trifluorometil-fenóxi)-benzoilamino]-

benzóico a partir de metil éster de ácido 2-(4-iodo-benzoilamino)-benzóico ter [75541-84-3] e de 4-trifluorometil fenol. MS (m/e): 399,8 (M-H⁻, 100%).

Exemplo 21

5 Ácido 2-[4-(4-carbamoil-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico

Em analogia ao exemplo 2, preparou-se ácido 2-[4-(4-carbamoil-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico a partir de metil éster de ácido 2-(4-iodo-benzoilamino)-benzóico [75541-84-3] e de 4-hidroxi-benzamida. MS
10 (m/e): 375,0 (M-H⁻, 100 %).

Exemplo 22

Ácido 2-[4-(4-dimetilaminometil-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico

Em analogia ao exemplo 2, preparou-se ácido
15 do 2-[4-(4-dimetilaminometil-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico a partir de metil éster de ácido 2-(4-iodo-benzoilamino)-benzóico [75541-84-3] e de 4-dimetilaminometil-fenol. MS (m/e): 389,0 (M-H⁻, 100 %).

Exemplo 23

20 Ácido 2-[4-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico

Em analogia ao exemplo 2, preparou-se ácido
do 2-[4-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico a partir de metil éster de ácido 2-(4-iodo-benzoilamino)-benzóico [75541-84-3] e de 4-[1,2,4] tri-
25 azol-1-il-fenol. MS (m/e): 398,9 (M-H⁻, 100%).

Exemplo 24**Ácido 2-[4-(2,4-difluoro-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico**

Em analogia ao exemplo 2, preparou-se ácido -[4-(2,4-Difluoro-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico a partir de metil éster de ácido 2-(4-iodo-benzoilamino)-benzóico [75541-84-3] e de 2,4-difluoro-fenol. MS (m/e): 367,1 (M-H⁻, 100 %).

Exemplo 25**Ácido 2-[4-(piridin-2-iloxi)-benzoilamino]-benzóico**

Em analogia ao exemplo 2, preparou-se ácido 2-[4-(piridin-2-iloxi)-benzoilamino]-benzóico a partir de metil éster de ácido 2-(4-iodo-benzoilamino)-benzóico [75541-84-3] e de 2-hidroxipiridina. MS (m/e): 333,4 (M-H⁻, 100%).

Exemplo 26**Ácido 2-[4-(Piridin-3-iloxi)-benzoilamino]-benzóico**

Em analogia ao exemplo 2, preparou-se ácido 2-[4-(Piridin-3-iloxi)-benzoilamino]-benzóico a partir de metil éster de ácido 2-(4-iodo-benzoilamino)-benzóico [75541-84-3] e de 3-hidroxipiridina. MS (m/e): 333,3 (M-H⁻, 100 %).

Exemplo 27**Ácido 2-[4-(3,4-dimetil-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico**

Em analogia ao exemplo 2, preparou-se ácido 2-[4-(3,4-dimetil-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico a partir de metil éster de ácido 2-(4-iodo-benzoilamino)-

benzóico [75541-84-3] e de 3,4-dimetilfenol. MS (m/e):
362,4 (M-H⁻, 100 %).

Exemplo 28

Ácido 2-[4-(2,3-difluoro-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico

5 Em analogia ao exemplo 2, preparou-se ácido
do 2-[4-(2,3-difluoro-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico a
partir de metil éster de ácido 2-(4-iodo-benzoilamino)-
benzóico [75541-84-3] e de 2,3-difluorofenol. MS (m/e):
368,1 (M-H⁻, 100%).

10 Exemplo 29

Ácido 2-[4-(2,5-difluoro-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico

 Em analogia ao exemplo 2, preparou-se ácido
do 2-[4-(2,5-difluoro-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico a
partir de metil éster de ácido 2-(4-iodo-benzoilamino)-
15 benzóico [75541-84-3] e de 2,5-difluorofenol. MS (m/e):
368,1 (M-H⁻, 100%).

Exemplo 30

Ácido 2-(3-metil-4-fenóxi-benzoilamino)-benzóico

Etapa 1:

20 Metil éster de ácido 2-(4-bromo-3-metil-benzoilamino)-
benzóico

 A metil éster de ácido 2-amino-benzóico
(3,1 g) em diclorometano (31 ml) foi adicionado lenta-
mente cloreto de 4-bromo-3-metil-benzoil [21900-25-4]
25 (4,8 g) e trietilamina (3,1 ml). A mistura de reação
foi então submetida a agitação sob temperatura ambiente
durante 1 hora. Depois desse período, a mistura de

reação foi ainda diluída com diclorometano (50 ml) e lavada com água. A fase aquosa combinada foi ainda extraída com diclorometano. Todas as fases orgânicas combinadas foram então secadas sobre sulfato de sódio e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi então recristalizado a partir de etanol para proporcionar metil éster de ácido 2-(4-bromo-3-metil-benzoilamino)-benzóico (6,14 g) na forma de cristais brancos, p.f. = 123°C. MS (m/e): 348,3 (M+H⁺, 100 %).

10 Etapa 2:

Ácido 2-(3-metil-4-fenóxi-benzoilamino)-benzóico

Em analogia ao exemplo 2, preparou-se ácido 2-(3-metil-4-fenóxi-benzoilamino)-benzóico a partir de metil éster de ácido 2-(4-bromo-3-metil-benzoilamino)-benzóico e de fenol. MS (m/e): 346,3 (M-H⁻, 100 %).

Exemplo 31

Ácido 2-(2-metil-4-fenóxi-benzoilamino)-benzóico

Em analogia ao exemplo 30, preparou-se ácido 2-(2-metil-4-fenóxi-benzoilamino)-benzóico utilizando-se cloreto de 4-bromo-2-metil-benzoil [21900-45-8] na etapa 1 e fenol na etapa 2. MS (m/e): 346,3 (M-H⁻, 100%).

Exemplo 32

25 **Ácido 2-(2-metóxi-4-fenóxi-benzoilamino)-benzóico**

Em analogia ao exemplo 30, preparou-se ácido 2-(2-metóxi-4-fenóxi-benzoilamino)-benzóico utili-

zando-se cloreto de 4-bromo-2-metóxi-benzoil [5213-16-1] na etapa 1 e fenol na etapa 2. MS (m/e): 346,3 (M-H⁻, 100%).

Exemplo 33

5 Ácido 5-fluoro-2-(4-fenóxi-benzoilamino)-benzóico

Em analogia ao exemplo 1, preparou-se ácido 5-fluoro-2-(4-fenóxi-benzoilamino)-benzóico a partir de ácido 2-amino-5-fluoro-benzóico e de cloreto de 4-fenóxi-benzoil [1623-95-6]. MS (m/e): 350,4 (M-H⁻,
10 100%).

Exemplo 34

Ácido 4-fluoro-2-(4-fenóxi-benzoilamino)-benzóico

Em analogia ao exemplo 1, preparou-se ácido 4-fluoro-2-(4-fenóxi-benzoilamino)-benzóico a partir
15 de ácido 2-amino-4-fluoro-benzóico e de cloreto de 4-fenóxi-benzoil [1623-95-6]. MS (m/e): 350,0 (M-H⁻, 100%).

Exemplo 35

Ácido 2-fluoro-6-(4-fenóxi-benzoilamino)-benzóico

20 Em analogia ao exemplo 1, preparou-se ácido 2-fluoro-6-(4-fenóxi-benzoilamino)-benzóico a partir de ácido 2-amino-6-fluoro-benzóico e de cloreto de 4-fenóxi-benzoil [1623-95-6]. MS (m/e): 350,1 (M-H⁻, 100%).

25 Exemplo 36

Ácido 2-[4-(3-fluoro-fenóxi)-3-metil-benzoilamino]-benzóico

Etapa 1:

Metil éster de ácido 2-(4-bromo-3-metil-benzoilamino)-benzóico

A um metil éster de ácido 2-amino-benzóico
5 (3,1 g) em diclorometano (31 ml) sob ligeira refrigeração foi adicionado cloreto de 3-metil-4-bromobenzoil ([21900-25-4], 4,8 g) seguido por uma trietilamina (3,15 ml). A temperatura da solução foi mantida abaixo de 40°C e a mistura de reação foi então submetida a
10 agitação sob temperatura ambiente durante uma hora. Depois desse período, acrescentou-se diclorometano adicional (50 ml) e a mistura de reação foi com água. A fase aquosa foi ainda extraída com diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato
15 de sódio e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (heptano-etil acetato: 0-50%) para proporcionar metil éster de ácido 2-(4-bromo-3-metil-benzoilamino)-benzóico (7,1 g). MS (m/e): 348,3 ($M+H^+$, 100%).

20 Etapa 2:

Ácido 2-[4-(3-fluoro-fenóxi)-3-metil-benzoilamino]-benzóico

Em analogia ao exemplo 2, preparou-se ácido
2-[4-(3-fluoro-fenóxi)-3-metil-benzoilamino]-
25 benzóico a partir de metil éster de ácido 2-(4-bromo-3-metil-benzoilamino)-benzóico e de 3-fluorofenol. MS (m/e): 364,0 ($M-H^-$, 100%).

Exemplo 37**Ácido 2-[4-(2-fluoro-fenóxi)-3-metil-benzoilamino]-benzóico**

Em analogia ao exemplo 36, preparou-se ácido
5 cido 2-[4-(2-fluoro-fenóxi)-3-metil-benzoilamino]-
benzóico a partir de metil éster de ácido 2-(4-bromo-3-
metil-benzoilamino)-benzóico e de 2-fluorofenol. MS
(m/e): 364,0 (M-H⁻, 100 %).

Exemplo 38

10 **Ácido 2-[4-(2,4-difluoro-fenóxi)-3-metil-benzoilamino]-
benzóico**

Em analogia ao exemplo 36, preparou-se á-
cido 2-[4-(2,4-difluoro-fenóxi)-3-metil-benzoilamino]-
benzóico a partir de metil éster de ácido 2-(4-bromo-3-
15 metil-benzoilamino)-benzóico e de 2,4-difluorofenol. MS
(m/e): 382,0 (M-H⁻, 100 %).

Exemplo 39**Ácido 4-cloro-5-fluoro-2-(4-fenóxi-benzoilamino)-benzóico**

20 Etapa 1:

N,N-di-*tert*-Butiloxicarbonil-2-bromo-5-cloro-4-fluoro-
anilina

Este composto foi preparado em analogia ao
método de Darnbrough et al. (*Synth. Comm.* 2001, 31,
25 3273): sob uma atmosfera de nitrogênio, di-*tert*-butil
dicarbonato [24424-99-5], 8,839g) foi adicionado a uma
solução refrigerada (0°C) de 2-bromo-5-cloro-4-fluoro-

anilina ([85462-59-5], 3,03 g) e DMAP (0,165 g) em THF (20 ml). Depois de 4 horas sob temperatura ambiente, a mistura de reação foi coletada em etil acetato, lavada com 1N HCl e salmoura, e secada (Na₂SO₄). O solvente
5 foi evaporado e o resíduo purificado por cromatografia de coluna (sílica gel, n-heptano, etil acetato) para proporcionar o composto do título (4,66g, 81%). ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,42 (s, 18H), 7,28 (d, 1H), 7,42 (d, 1H).

Etapa 2:

10 *tert*-Butil-éster de ácido 2-*tert*-butiloxicarbonilamino-4-cloro-5-fluoro-benzóico

Este composto foi preparado em analogia ao de Herzig *et al.* (Synlett 2005, 3107): Sob uma atmosfera de nitrogênio, uma solução de n-butil lítio em hexano (1,6N, 3,72ml) foi adicionada gota a gota sob uma
15 temperatura de -78°C a uma solução de *N,N*-di-*tert*-butiloxicarbonil-2-bromo-5-cloro-4-fluoro-anilina (2,3 g) em THF (10ml). Depois de 30 minutos, a mistura foi deixada aquecer para a temperatura ambiente, então temperada com NH₄Cl padrão, e extraída com etil acetato.
20 O extrato foi secado (Na₂SO₄) e evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel, n-heptano, etil acetato) para proporcionar o composto do título (0,68g, 36%). ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,42 (s, 9H), 1,60 (s, 9H), 7,70 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 10,25 (bs, 1H).
25

Etapa 3:

Ácido 4-cloro-5-fluoro-2-(4-fenóxi-benzoilamino)-

benzóico

Sob uma atmosfera de argônio, dissolveram-se *tert*-butil-éster de ácido 2-*tert*-butoxicarbonil-amino-4-cloro-5-fluoro-benzóico (200 mg) e cloreto de 4-fenóxi-benzoil ([1623-95-6], 269 mg) em THF (5ml). Adicionou-se trietilamina (0,24 ml), e a mistura foi aquecida para refluxo durante a noite. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel / metanol / diclorometano). O produto de eluição, que continha dois components absorvedores de UV, foi evaporado e o resíduo foi dissolvido em uma mistura de diclorometano (0,5 ml) e ácido trifluoroacético (0,5 ml). Depois de 2 horas, os voláteis foram evaporados, e o composto do título (9 mg, 0,4%) foi isolado em relação à mistura por HPLC de preparação, fase invertida (coluna Agilent Zorbax XdB C18, gradiente de solvente 5-95% CH₃CN em 0,1% TFA(aq) durante over 4,5 minutos, velocidade de fluxo 30 ml/min). MS: m/e = 384,1 [M+H⁺].

Exemplo 40

Ácido 2-(4-fenóxi-benzoilamino)-5-trifluorometil-benzóico

Em analogia ao exemplo 39, preparou-se ácido 2-(4-fenóxi-benzoilamino)-5-trifluorometil-benzóico a partir de 2-bromo-4-trifluorometil-fenilamina (57946-63-1).

¹H NMR (d⁶-DMSO): δ 7,14-7,18 (4H, m), 7,25-7,28 (1H,

m), 7,45-7,50 (2H, m), 8,00-8,02 (2H, m), 8,04-8,05 (1H, m), 8,28-8,29 (1H, m), 8,90-8,92 (1H, m), 12,33 (1H, bs), 14,40 (1H, bs).

Exemplo A

- 5 Comprimidos revestidos de película contendo os ingredientes expostos em seguida podem ser manufaturados de uma maneira convencional:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por Comprido</u>	
Núcleo:		
Composto da formula (I)	10,0 mg	200,0 mg
Celulose microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
Lactose hídrica	60,0 mg	70,0 mg
Povidone K30	12,5 mg	15,0 mg
Glicolato de amido de sódio	12,5 mg	17,0 mg
Estearato de magnésio	1,5 mg	4,5 mg
(Peso do Núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
Revestimento de película:		
Hidroxipropil metil celulose	3,5 mg	7,0 mg
Polyethylene glycol 6000	0,8 mg	1,6 mg
Talco	1,3 mg	2,6 mg
Óxido de ferro (amarelo)	0,8 mg	1,6 mg
Bióxido de titânio	0,8 mg	1,6 mg

- 10 O ingrediente ativo é peneirado e misturado com celulose microcristalina e a mistura é granulada com uma solução de polivinilpirrolidona em água. O granulado é misturado com glicolato de amido de sódio e estearato de magnésio e comprimido para se proporcionarem núcleos de 120 ou de 350 mg, respectivamente. Os núcleos são laqueados com uma solução / suspensão do

revestimento de película mencionado anteriormente.

Exemplo B

Cápsulas que contém os ingredientes expostos em seguida podem ser manufaturadas de uma maneira convencional:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por cápsula</u>
Composto da fórmula (I)	25,0 mg
Lactose	150,0 mg
Amido de milho	20,0 mg
Talco	5,0 mg

Os componentes são peneirados e misturados e preenchidos em cápsulas de tamanho 2.

Exemplo C

Soluções para injeção podem ter a composição exposta em seguida:

Composto da fórmula (I)	3,0 mg
Polyethylene Glycol 400	150,0 mg
Ácido Acético	p/um pH final de 5,0
Água para soluções de injeção	aj. 1,0 ml

O ingrediente ativo é dissolvido em uma mistura Polyethylene Glycol 400 e água para injeção (parte). O pH é ajustado para 5,0 por meio de Ácido Acético. O volume é ajustado para 1,0 ml mediante adição da quantidade residual de água. A solução é filtrada, vazada em frascos utilizando uma cobertura apropriada e esterilizada.

Exemplo D

Cápsulas de gelatina macia que contêm os ingredientes seguintes podem ser manufaturadas de uma maneira convencional:

Conteúdo da cápsula

Composto da fórmula (I)	5,0 mg
Cera amarela	8,0 mg
Óleo de soja hidrogenado	8,0 mg
Óleos vegetais parcialm. hidrogenados	34,0 mg
Óleo de soja	110,0 mg
Peso do conteúdo da cápsula	165,0 mg

Cápsula de gelatina

Gelatina	75,0 mg
Glycerol 85 %	32,0 mg
Karion 83	8,0 mg (mat seco)
Bióxido de titânio	0,4 mg
Óxido de ferro amarelo	1,1 mg

- 5 O ingrediente ativo é dissolvido em um fundido morno dos outros ingredientes e a mistura é vazada em cápsulas de gelatina macia de dimensão apropriada. As cápsulas de gelatina macia enchidas são tratadas de acordo com os procedimentos usuais.

10 **Exemplo E**

Sachés contendo os seguintes ingredientes podem ser manufaturados de uma maneira convencional:

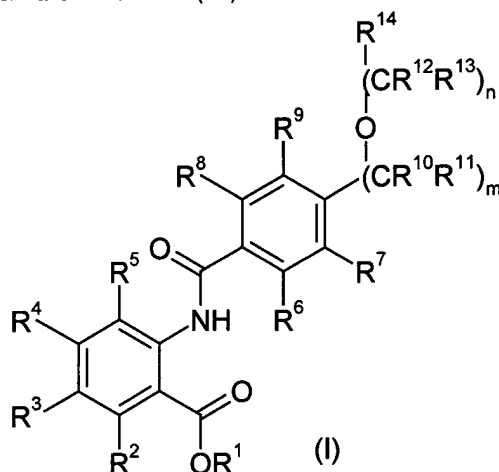
Composto da fórmula (I)	50,0 mg
Lactose, pó fino	1015,0 mg
Celulose microcrist. (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
Carboximetil celulose de sódio	14,0 mg
Polyvinylpirrolidone K 30	10,0 mg
Estearato de magnésio	10,0 mg
Aditivos aromatizantes	1,0 mg

O ingrediente ativo é misturado com lactose, celulose microcristalina e carboximetil celulose de sódio e então granulado com uma mistura de polivinilpirrolidon em água. O granulado é misturado com estearato de magnésio e os aditivos aromatizantes e vazado em sachés.

5

REIVINDICAÇÕES

1 - Compostos **caracterizados pelo fato de** compreenderem a fórmula (I)



5 em que

R^1 é hidrogênio ou alquila inferior;

R^2 , R^3 , R^4 e R^5 , independentemente uns dos outros, são hidrogênio, halogênio, alquila inferior ou fluoro-alquila inferior, com a condição de que R^4 não seja bromo;

R^6 , R^7 , R^8 e R^9 , independentemente uns dos outros, são hidrogênio, alquila inferior, alcoxila inferior, cicloalquila, halogênio, alcoxila inferior-alquila inferior, fluoro-alquila inferior, fluoro-alcoxila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior ou ciano;

R^{10} , R^{11} , R^{12} e R^{13} independentemente uns dos outros são hidrogênio, alquila inferior ou fluoro-alquila inferior, ou R^{10} e R^{11} são ligados entre si para formarem um cicloalquila em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão vinculados e $-R^{10}-R^{11}-$ é

$-(CH_2)_{2-6}-$, ou R^{12} e R^{13} são ligados entre si para formarem um cicloalquila em conjunto com o [átomo de carbono ao qual eles estão vinculados e $-R^{12}-R^{13}-$ é $-(CH_2)_{2-6}-$;

- 5 R^{14} é fenil ou heteroarila, fenil ou heteroarila esse que é opcionalmente substituído com de 1 a 3 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de halogênio, alquila inferior, hidroxilalquila inferior, alcoxila inferior, fluoroalcoxila inferior, carboxila, carboxila-alquila inferior, alcoxila inferior-carbonil, alcoxila inferior-carbonil-alquila inferior, $R^{15}R^{16}NC(O)$, $R^{15}R^{16}NC(O)$ -alquila inferior, fluoro-alquila inferior, $R^{15}R^{16}N$ -alquila inferior, $R^{15}R^{16}N$, alquila inferior-SO₂, alquila inferior-SO₂O, alquila inferior-SO₂-NR¹⁵, $R^{15}R^{16}NSO_2$, ciano, heteroarila, cicloalquila, alcoxila inferior-alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, fluoroalcoxila inferior-alquila inferior, ciano-alquila inferior;
- 10
- 15
- 20

R^{15} e R^{16} independentemente um do outro, são hidrogênio ou alquila inferior;

m é 0 ou 1;

n é 0 ou 1;

- 25 e seus sais farmaceuticamente aceitáveis e ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

com a condição de que o composto da fórmula (I) não seja selecionado a partir do grupo que consiste de:

- ácido 5-cloro-2-[[2,3-dimetil-4-[1-[4-(2-metilpropil)fenil]etoxi]benzoil]amino]-benzóico,
metil éster de ácido 2-[[4-[(4-bromofenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,
- 5 ácido 2-[(4-fenoxibenzoil)amino]-benzóico,
metil éster de ácido 2-[[4-[(3-metoxifenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,
ácido 2-[[4-[(4-metoxifenoxi)metil]benzoil]amino]-benzóico,
- 10 metil éster de ácido 2-[[4-[(2-metoxifenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,
metil éster de ácido 2-[[4-[(2,4-diclorofenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,
metil éster de ácido 2-[[4-[[4-(1,1-dimetiletil)fenoxi]metil]benzoil]amino]-benzóico,
- 15 metil éster de ácido 2-[[4-[(2-cloro-6-fluorofenil) metoxi]benzoil]amino]-benzóico,
metil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,
- 20 metil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenil)metoxi] benzoil]amino]-benzóico,
metil éster de ácido 2-[[4-[(4-propilfenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico, e
1-metiletil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,
- 25 ácido 2-(4-benzilóxi-benzoilamino)-5-bromo-benzóico,
ácido 5-bromo-2-[4-(3-metóxi-benzilóxi)-benzoilamino]-benzóico,

- ácido 5-bromo-2-[4-(piridin-3-ilmetóxi)-benzoilamino]-benzóico
- ácido 5-bromo-2-[4-(3,5-dimetóxi-benzilóxi)-benzoilamino]-benzóico,
- 5 ácido 5-bromo-2-[4-(3-trifluorometil-benzilóxi)-benzoilamino]-benzóico,
- ácido 5-bromo-2-[4-(3-fluoro-benzilóxi)-benzoilamino]-benzóico,
- ácido 5-bromo-2-[4-(piridin-4-ilmetóxi)-benzoilamino]-benzóico,
- 10 ácido 5-bromo-2-[4-(3,5-dimetil-pirazol-1-ilmetóxi)-benzoilamino]-benzóico,
- ácido 5-bromo-2-[4-(4-metoxicarbonil-benzilóxi)-benzoilamino]-benzóico, e
- 15 ácido 5-cloro-3-{4-isobutil-fenil)-etóxi]-2,3-dimetil-benzoilamino}-benzóico.

2 - Compostos de acordo com a reivindicação 1, **caracterizados pelo fato de** que R^1 é hidrogênio.

3 - Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 2, **caracterizados pelo fato de** que R^2 , R^3 , R^4 e R^5 , independentemente uns dos outros, são hidrogênio ou halogênio, com a condição de que R^4 não seja bromo.

4 - Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 3, **caracterizados pelo fato de** que R^2 é hidrogênio ou flúor.

5 - Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 4, **caracterizados pelo fato de** que R^3 é hidrogênio.

5 6 - Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 5, **caracterizados pelo fato de** que R^4 é hidrogênio ou flúor.

7 - Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 6, **caracterizados pelo fato de** que R^5 é hidrogênio.

10 8 - Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 7, **caracterizados pelo fato de** que R^6 , R^7 , R^8 e R^9 , independentemente uns dos outros, são hidrogênio, alquila inferior ou alcóxila inferior.

15 9 - Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 8, **caracterizados pelo fato de** que R^6 é hidrogênio, metil ou metóxila.

10 - Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 9, **caracterizados pelo fato de** que R^7 é hidrogênio ou metil.

20 11 - Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 10, **caracterizados pelo fato de** que R^8 é hidrogênio.

25 12 - Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 11, **caracterizados pelo fato de** que R^9 é hidrogênio.

13 - Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 12, **caracterizados pelo fato de** que R^{14} é piridinil, quinolinil ou fenil que é

opcionalmente substituído com de 1 a 3 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de halogênio, alquila inferior, alcoxila inferior, alquila inferior-SO₂, alcoxila inferior-carbonil, ciano, 5 fluoro-alquila inferior, R¹⁵R¹⁶NC(O) e triazolil, em que R¹⁵ e R¹⁶ independentemente um do outro são hidrogênio ou alquila inferior.

14 - Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 13, **caracterizados pelo fato de** 10 que R¹⁴ é fenil, 2-metil-fenil, 2-fluoro-fenil, 2-cloro-fenil, 3-fluoro-fenil, 3-metil-fenil, quinolin-8-il, 4-[1,2,4]-triazol-1-il-fenil, 2,4-difluoro-fenil, piridin-2-il ou 2,5-difluoro-phenyl.

15 15 - Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 14, **caracterizados pelo fato de** que m é 0.

16 - Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 15, **caracterizados pelo fato de** que n é 0 ou 1 e R¹² e R¹³ são hidrogênio.

20 17 - Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 16, **caracterizados pelo fato de** que n é 0.

18 - Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 17, **caracterizados pelo fato de** 25 serem selecionados a partir do grupo que consiste de: ácido 2-(4-benziloxi-benzoilamino)-benzóico, ácido 2-[4-(4-fluoro-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico, ácido 2-[4-(3,4-dicloro-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico,

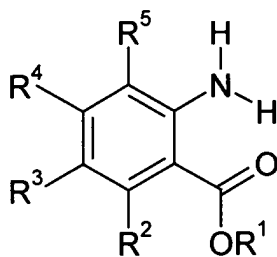
- ácido 2-(4-p-toliloxi-benzoilamino)-benzóico,
ácido 2-[4-(3-metóxi-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico,
ácido 2-(4-o-toliloxi-benzoilamino)-benzóico,
ácido 2-[4-(4-metóxi-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico,
5 ácido 2-[4-(4-cloro-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico,
ácido 2-[4-(3,4-difluoro-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico,
ácido 2-[4-(4-metanossulfonil-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico,
10 ácido 2-[4-[4-metoxicarbonil]fenóxi]benzoilaminoben-zóico,
ácido 2-[4-(3,5-dicloro-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico,
ácido 2-[4-(4-ciano-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico,
ácido 2-[4-(2-fluoro-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico,
15 ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico,
ácido 2-[4-(3-fluoro-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico,
ácido 2-[4-(3-cloro-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico,
ácido 2-(4-m-toliloxi-benzoilamino)-benzóico,
ácido 2-[4-(quinolin-8-iloxi)-benzoilamino]-benzóico,
20 ácido 2-[4-(4-trifluorometil-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico,
ácido 2-[4-(4-carbamoil-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico,
ácido 2-[4-(4-dimetilaminometil-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico,
25 ácido 2-[4-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico,
ácido 2-[4-(2,4-difluoro-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico,

- ácido 2-[4-(piridin-2-iloxi)-benzoilamino]-benzóico,
 ácido 2-[4-(piridin-3-iloxi)-benzoilamino]-benzóico,
 ácido 2-[4-(3,4-dimetil-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico,
 ácido 2-[4-(2,3-difluoro-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico,
 5 co,
 ácido 2-[4-(2,5-difluoro-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico,
 co,
 ácido 2-(3-metil-4-fenóxi-benzoilamino)-benzóico,
 ácido 2-(2-metil-4-fenóxi-benzoilamino)-benzóico,
 10 ácido 2-(2-metóxi-4-fenóxi-benzoilamino)-benzóico,
 ácido 5-fluoro-2-(4-fenóxi-benzoilamino)-benzóico,
 ácido 4-fluoro-2-(4-fenóxi-benzoilamino)-benzóico, e
 ácido 2-fluoro-6-(4-fenóxi-benzoilamino)-benzóico,
 e os seus sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis.
- 15 19 - Compostos de acordo com qualquer uma
 das reivindicações 1 - 18, **caracterizados pelo fato de**
 serem selecionados a partir do grupo que consiste de:
 ácido 2-(4-o-toliloxi-benzoilamino)-benzóico,
 ácido 2-[4-(2-fluoro-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico,
 20 ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico,
 ácido 2-[4-(3-fluoro-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico,
 ácido 2-(4-m-toliloxi-benzoilamino)-benzóico,
 ácido 2-[4-(quinolin-8-iloxi)-benzoilamino]-benzóico,
 ácido 2-[4-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenóxi)-benzoilamino]
 25 -benzóico,
 ácido 2-[4-(2,4-difluoro-fenóxi)-benzoilamino]-
 benzóico,
 ácido 2-[4-(piridin-2-iloxi)-benzoilamino]-benzóico,

ácido 2-[4-(2,5-difluoro-fenóxi)-benzoilamino]-benzóico,
ácido 2-(3-metil-4-fenóxi-benzoilamino)-benzóico,
ácido 4-fluoro-2-(4-fenóxi-benzoilamino)-benzóico, e
5 ácido 2-fluoro-6-(4-fenóxi-benzoilamino)-benzóico
e seus sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis.

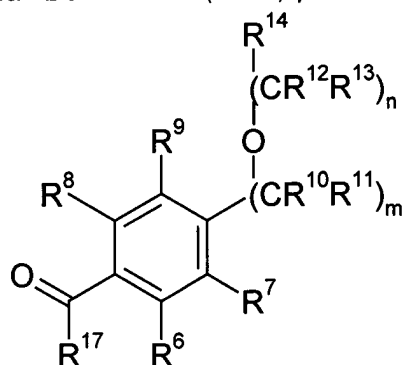
20 - Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 17, **caracterizados pelo fato de** serem selecionados a partir do grupo que consiste de:
10 ácido 2-[4-(3-fluoro-fenóxi)-3-metil-benzoilamino]-benzóico,
ácido 2-[4-(2-fluoro-fenóxi)-3-metil-benzoilamino]-benzóico,
ácido 2-[4-(2,4-difluoro-fenóxi)-3-metil-benzoilamino]-
15 benzóico,
ácido 4-cloro-5-fluoro-2-(4-fenóxi-benzoilamino)-benzóico, e
ácido 2-(4-fenóxi-benzoilamino)-5-trifluorometil-benzóico,
20 e seus sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis.

21 - Processo para a manufatura de compostos da fórmula (I) tal como definida em qualquer uma das reivindicações 1 - 20, **caracterizado pelo fato de** que o processo compreende:
25 a) fazer reagir um composto da fórmula (II)



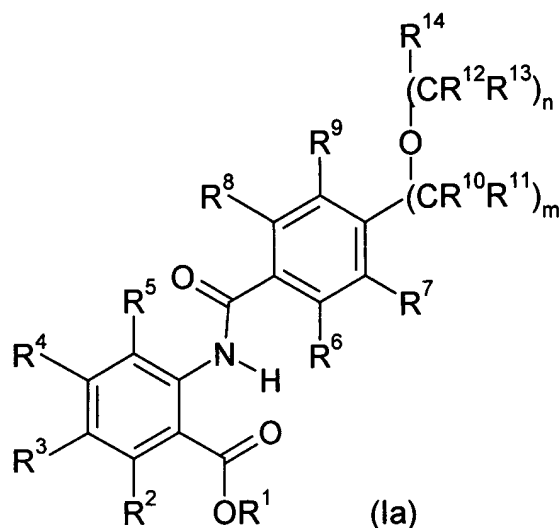
(II)

com um composto da fórmula (III),



(III)

- em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} ,
 5 R^{13} , R^{14} , m e n são tais como definidos em qualquer uma
 das reivindicações 1 - 20 e R^{17} é OH, Cl, Br, ou uma
 metade de ácido carboxílico para formar um anidrido;
 ou
 b) hidrólise de um composto da fórmula (Ia)



em que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , m e n são tais como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 - 20 e R^1 é alquila inferior.

5 22 - Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 20, **caracterizados pelo fato de** serem manufaturados por um processo de acordo com a reivindicação 21.

10 23 - Composições farmacêuticas **caracteri-**
zadas por compreenderem um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 20 ou um composto selecionado a partir do grupo que consiste de:

ácido 5-cloro-2-[[2,3-dimetil-4-[1-[4-(2-metilpropil)fenil]etoxi]benzoil]amino]-benzóico,

15 metil éster de ácido 2-[[4-[(4-bromofenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,

ácido 2-[(4-fenoxibenzoil)amino]-benzóico,

metil éster de ácido 2-[[4-[(3-metoxifenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,

20 ácido 2-[[4-[(4-metoxifenoxi)metil]benzoil]amino]-

benzóico,

metil éster de ácido 2-[[4-[(2-metoxifenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,

5 metil éster de ácido 2-[[4-[(2,4-diclorofenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,

metil éster de ácido 2-[[4-[[4-(1,1-dimetiletil)fenoxi]metil]benzoil]amino]-benzóico,

metil éster de ácido 2-[[4-[(2-cloro-6-fluorofenil) metoxi]benzoil]amino]-benzóico,

10 metil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,

metil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenil)metoxi] benzoil]amino]-benzóico,

15 metil éster de ácido 2-[[4-[(4-propilfenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico, e

1-metiletil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico.

e um carreador e/ou adjuvante que seja farmacêuticamente aceitável.

20 24 - Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 20, ou compostos **caracterizados pelo fato de** serem selecionados a partir do grupo que consiste de:

25 ácido 5-cloro-2-[[2,3-dimetil-4-[1-[4-(2-metilpropil)fenil]etoxi]benzoil]amino]-benzóico,

metil éster de ácido 2-[[4-[(4-bromofenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,

ácido 2-[(4-fenoxibenzoil)amino]-benzóico,

- metil éster de ácido 2-[[4-[(3-metoxifenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,
 ácido 2-[[4-[(4-metoxifenoxi)metil]benzoil]amino]-benzóico,
- 5 metil éster de ácido 2-[[4-[(2-metoxifenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,
 metil éster de ácido 2-[[4-[(2,4-diclorofenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,
 metil éster de ácido 2-[[4-[[4-(1,1-dimetiletil)fenoxi] metil]benzoil]amino]-benzóico,
- 10 metil éster de ácido 2-[[4-[(2-cloro-6-fluorofenil) metoxi]benzoil]amino]-benzóico,
 metil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,
- 15 metil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenil)metoxi] benzoil]amino]-benzóico,
 metil éster de ácido 2-[[4-[(4-propilfenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico, e
 1-metiletil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,
- 20 para o uso como substâncias ativas terapêuticas.

25 - Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 20, ou compostos **caracterizados por** serem selecionados a partir do grupo que consiste

25 de:

ácido 5-cloro-2-[[2,3-dimetil-4-[1-[4-(2-metilpropil)fenil]etoxi]benzoil]amino]-benzóico,
 metil éster de ácido 2-[[4-[(4-bromofenoxi)metil] ben-

- zoil]amino]-benzóico,
- ácido 2-[(4-fenoxibenzoil)amino]-benzóico,
- metil éster de ácido 2-[[4-[(3-metoxifenoxi)metil] ben-
- zoil]amino]-benzóico,
- 5 ácido 2-[[4-[(4-metoxifenoxi)metil]benzoil]amino]-
- benzóico,
- metil éster de ácido 2-[[4-[(2-metoxifenoxi)metil] ben-
- zoil]amino]-benzóico,
- metil éster de ácido 2-[[4-[(2,4-diclorofenoxi)metil]
- 10 benzoil]amino]-benzóico,
- metil éster de ácido 2-[[4-[[4-(1,1-dimetiletil)fenoxi]
- metil]benzoil]amino]-benzóico,
- metil éster de ácido 2-[[4-[(2-cloro-6-fluorofenil) me-
- toxi]benzoil]amino]-benzóico,
- 15 metil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenoxi)metil] ben-
- zoil]amino]-benzóico,
- metil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenil)metoxi] ben-
- zoil]amino]-benzóico,
- metil éster de ácido 2-[[4-[(4-propilfenoxi)metil] ben-
- 20 zoil]amino]-benzóico, e
- 1-metiletil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenoxi)metil]
- benzoil]amino]-benzóico,
- ácido 2-(4-benzilóxi-benzoilamino)-5-bromo-benzóico,
- ácido 5-bromo-2-[4-(3-metóxi-benzilóxi)-benzoilamino]-
- 25 benzóico,
- ácido 5-bromo-2-[4-(piridin-3-ilmetóxi)-benzoilamino]-
- benzóico

- ácido 5-bromo-2-[4-(3,5-dimetóxi-benzilóxi)-benzoilamino]-benzóico,
ácido 5-bromo-2-[4-(3-trifluorometil-benzilóxi)-benzoilamino]-benzóico,
5. ácido 5-bromo-2-[4-(3-fluoro-benzilóxi)-benzoilamino]-benzóico,
ácido 5-bromo-2-[4-(piridin-4-ilmetóxi)-benzoilamino]-benzóico,
ácido 5-bromo-2-[4-(3,5-dimetil-pirazol-1-ilmetóxi)-
- 10 benzoilamino]-benzóico,
ácido 5-bromo-2-[4-(4-metoxycarbonil-benzilóxi)-benzoilamino]-benzóico, e
ácido 5-cloro-3-{4-isobutil-fenil)-etóxi]-2,3-dimetil-benzoilamino}-benzóico;
- 15 para o uso como substâncias ativas terapêuticas para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que são moduladas por agonistas de HM74A.
- 26 - Método para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que são moduladas por
- 20 agonistas de HM74A, particularmente para o tratamento e/ou prevenção de níveis de lipídeos aumentados, níveis de colesterol aumentados, enfermidades ateroscleróticas, deslipidemia, colesterol de baixo HDL, hipertrigliceridemia, trombose, angina de peito, enfermidade
- 25 vascular periférica, choque, diabetes, diabetes mellitus não-dependentes de insulina, síndrome metabólica, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esquizofrenia, função cognitiva prejudicada ou que se pode melho-

rar, septicemia, enfermidades inflamatórias, colite, pancreatite e colestase-fibrose do fígado; **caracterizado pelo fato de** que o método compreende administrar um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações

5 1' - 20 ou um composto selecionado a partir do grupo que consiste de:

ácido 5-cloro-2-[[2,3-dimetil-4-[1-[4-(2-metilpropil)fenil]etoxi]benzoil]amino]-benzóico,

metil éster de ácido 2-[[4-[(4-bromofenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,

10 ácido 2-[(4-fenoxibenzoil)amino]-benzóico,

metil éster de ácido 2-[[4-[(3-metoxifenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,

ácido 2-[[4-[(4-metoxifenoxi)metil]benzoil]amino]-

15 benzóico,

metil éster de ácido 2-[[4-[(2-metoxifenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,

metil éster de ácido 2-[[4-[(2,4-diclorofenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,

20 metil éster de ácido 2-[[4-[[4-(1,1-dimetiletil)fenoxi]metil]benzoil]amino]-benzóico,

metil éster de ácido 2-[[4-[(2-cloro-6-fluorofenil) metoxi]benzoil]amino]-benzóico,

metil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,

25 metil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenil)metoxi] benzoil]amino]-benzóico,

metil éster de ácido 2-[[4-[(4-propilfenoxi)metil] ben-

- zoil]amino]-benzóico, e
- 1-metiletil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenoxi)metil]benzoil]amino]-benzóico,
- ácido 2-(4-benzilóxi-benzoilamino)-5-bromo-benzóico,
- 5 ácido 5-bromo-2-[4-(3-metóxi-benzilóxi)-benzoilamino]-benzóico,
- ácido 5-bromo-2-[4-(piridin-3-ilmetóxi)-benzoilamino]-benzóico
- ácido 5-bromo-2-[4-(3,5-dimetóxi-benzilóxi)-benzoilamino]-benzóico,
- 10 ácido 5-bromo-2-[4-(3-trifluorometil-benzilóxi)-benzoilamino]-benzóico,
- ácido 5-bromo-2-[4-(3-fluoro-benzilóxi)-benzoilamino]-benzóico,
- 15 ácido 5-bromo-2-[4-(piridin-4-ilmetóxi)-benzoilamino]-benzóico,
- ácido 5-bromo-2-[4-(3,5-dimetil-pirazol-1-ilmetóxi)-benzoilamino]-benzóico,
- ácido 5-bromo-2-[4-(4-metoxicarbonil-benzilóxi)-benzoilamino]-benzóico, e
- 20 ácido 5-cloro-3-{4-isobutil-fenil)-etóxi}-2,3-dimetil-benzoilamino}-benzóico
- a um ser humano ou animal.

- 27 - Utilização de compostos de acordo com
- 25 qualquer uma das reivindicações 1 - 20 ou compostos selecionados a partir do grupo que consiste de:
- ácido 5-cloro-2-[[2,3-dimetil-4-[1-[4-(2-metilpropil)fenil]etoxi]benzoil]amino]-benzóico,

- metil éster de ácido 2-[[4-[(4-bromofenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,
ácido 2-[(4-fenoxibenzoil)amino]-benzóico,
metil éster de ácido 2-[[4-[(3-metoxifenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,
5 ácido 2-[[4-[(4-metoxifenoxi)metil]benzoil]amino]-benzóico,
metil éster de ácido 2-[[4-[(2-metoxifenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,
10 metil éster de ácido 2-[[4-[(2,4-diclorofenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,
metil éster de ácido 2-[[4-[[4-(1,1-dimetiletil)fenoxi]metil]benzoil]amino]-benzóico,
metil éster de ácido 2-[[4-[(2-cloro-6-fluorofenil) metoxi]benzoil]amino]-benzóico,
15 metil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,
metil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenil)metoxi] benzoil]amino]-benzóico,
20 metil éster de ácido 2-[[4-[(4-propilfenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico, e
1-metiletil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,
ácido 2-(4-benzilóxi-benzoilamino)-5-bromo-benzóico,
25 ácido 5-bromo-2-[4-(3-metóxi-benzilóxi)-benzoilamino]-benzóico,
ácido 5-bromo-2-[4-(piridin-3-ilmetóxi)-benzoilamino]-benzóico

- ácido 5-bromo-2-[4-(3,5-dimetóxi-benzilóxi)-benzoilamino]-benzóico,
 ácido 5-bromo-2-[4-(3-trifluorometil-benzilóxi)-benzoilamino]-benzóico,
 5 ácido 5-bromo-2-[4-(3-fluoro-benzilóxi)-benzoilamino]-benzóico,
 ácido 5-bromo-2-[4-(piridin-4-ilmetóxi)-benzoilamino]-benzóico,
 ácido 5-bromo-2-[4-(3,5-dimetil-pirazol-1-ilmetóxi)-benzoilamino]-benzóico,
 10 ácido 5-bromo-2-[4-(4-metoxicarbonil-benzilóxi)-benzoilamino]-benzóico, e
 ácido 5-cloro-3-{4-isobutil-fenil)-etóxi]-2,3-dimetil-benzoilamino}-benzóico;
 15 **caracterizada pelo fato de** se destinar ao tratamento e/ou prevenção de enfermidades que são moduladas por agonistas de HM74A.

- 28 - Utilização de compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 20 ou compostos selecionados a partir do grupo que consiste de:
- 20 ácido 5-cloro-2-[[2,3-dimetil-4-[1-[4-(2-metilpropil)fenil]etoxi]benzoil]amino]-benzóico,
 metil éster de ácido 2-[[4-[(4-bromofenoxi)metil]benzoil]amino]-benzóico,
 25 ácido 2-[(4-fenoxibenzoil)amino]-benzóico,
 metil éster de ácido 2-[[4-[(3-metoxifenoxi)metil]benzoil]amino]-benzóico,
 ácido 2-[[4-[(4-metoxifenoxi)metil]benzoil]amino]-

- benzóico,
- metil éster de ácido 2-[[4-[(2-metoxifenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,
- metil éster de ácido 2-[[4-[(2,4-diclorofenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,
- 5 metil éster de ácido 2-[[4-[[4-(1,1-dimetiletil)fenoxi]metil]benzoil]amino]-benzóico,
- metil éster de ácido 2-[[4-[(2-cloro-6-fluorofenil) metoxi]benzoil]amino]-benzóico,
- 10 metil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,
- metil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenil)metoxi] benzoil]amino]-benzóico,
- metil éster de ácido 2-[[4-[(4-propilfenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico, e
- 15 1-metiletil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenoxi)metil] benzoil]amino]-benzóico,
- ácido 2-(4-benzilóxi-benzoilamino)-5-bromo-benzóico,
- ácido 5-bromo-2-[4-(3-metóxi-benzilóxi)-benzoilamino]-benzóico,
- 20 ácido 5-bromo-2-[4-(piridin-3-ilmetóxi)-benzoilamino]-benzóico
- ácido 5-bromo-2-[4-(3,5-dimetóxi-benzilóxi)-benzoilamino]-benzóico,
- 25 ácido 5-bromo-2-[4-(3-trifluorometil-benzilóxi)-benzoilamino]-benzóico,
- ácido 5-bromo-2-[4-(3-fluoro-benzilóxi)-benzoilamino]-benzóico,

ácido 5-bromo-2-[4-(piridin-4-ilmetóxi)-benzoilamino]-benzóico,

ácido 5-bromo-2-[4-(3,5-dimetil-pirazol-1-ilmetóxi)-benzoilamino]-benzóico,

5 ácido 5-bromo-2-[4-(4-metoxicarbonil-benzilóxi)-benzoilamino]-benzóico, e

ácido 5-cloro-3-{4-isobutil-fenil)-etóxi]-2,3-dimetil-benzoilamino}-benzóico;

caracterizada pelo fato de se destinar ao tratamento

10 e/ou prevenção de níveis de lipídeos aumentados, níveis de colesterol aumentados, enfermidades ateroscleróticas, deslipidemia, colesterol de baixo HDL, hipertrigliceridemia, trombose, angina de peito, enfermidade vascular periférica, choque, diabetes, diabetes mellitus não-dependentes de insulina, síndrome metabólica,

15 doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esquizofrenia, função cognitiva prejudicada ou que se pode melhorar, septicemia, enfermidades inflamatórias, colite, pancreatite e colestase-fibrose do fígado.

20 29 - Utilização de compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 20 ou compostos selecionados a partir do grupo que consiste de:

ácido 5-cloro-2-[[2,3-dimetil-4-[1-[4-(2-metilpropil)fenil]etoxi]benzoil]amino]-benzóico,

25 metil éster de ácido 2-[[4-[(4-bromofenoxi)metil]benzoil]amino]-benzóico,

ácido 2-[(4-fenoxibenzoil)amino]-benzóico,

metil éster de ácido 2-[[4-[(3-metoxifenoxi)metil]ben-

- zoil]amino]-benzóico,
ácido 2-[[4-[(4-metoxifenoxi)metil]benzoil]amino]-
benzóico,
metil éster de ácido 2-[[4-[(2-metoxifenoxi)metil] ben-
5 zoil]amino]-benzóico,
metil éster de ácido 2-[[4-[(2,4-diclorofenoxi)metil]
benzoil]amino]-benzóico,
metil éster de ácido 2-[[4-[[4-(1,1-dimetiletil)fenoxi]
metil]benzoil]amino]-benzóico,
10 metil éster de ácido 2-[[4-[(2-cloro-6-fluorofenil) me-
toxi]benzoil]amino]-benzóico,
metil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenoxi)metil] ben-
zoil]amino]-benzóico,
metil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenil)metoxi] ben-
15 zoil]amino]-benzóico,
metil éster de ácido 2-[[4-[(4-propilfenoxi)metil] ben-
zoil]amino]-benzóico, e
1-metiletil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenoxi)metil]
benzoil]amino]-benzóico,
20 ácido 2-(4-benzilóxi-benzoilamino)-5-bromo-benzóico,
ácido 5-bromo-2-[4-(3-metóxi-benzilóxi)-benzoilamino]-
benzóico,
ácido 5-bromo-2-[4-(piridin-3-ilmetóxi)-benzoilamino]-
benzóico
25 ácido 5-bromo-2-[4-(3,5-dimetóxi-benzilóxi)-
benzoilamino]-benzóico,
ácido 5-bromo-2-[4-(3-trifluorometil-benzilóxi)-
benzoilamino]-benzóico,

ácido 5-bromo-2-[4-(3-fluoro-benzilóxi)-benzoilamino]-benzóico,

ácido 5-bromo-2-[4-(piridin-4-ilmetóxi)-benzoilamino]-benzóico,

5 ácido 5-bromo-2-[4-(3,5-dimetil-pirazol-1-ilmetóxi)-benzoilamino]-benzóico,

ácido 5-bromo-2-[4-(4-metoxicarbonil-benzilóxi)-benzoilamino]-benzóico, e

10 ácido 5-cloro-3-{4-isobutil-fenil)-etóxi]-2,3-dimetil-benzoilamino}-benzóico;

caracterizada pelo fato de se destinar à preparação de medicamentos para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que são moduladas por agonistas de HM74A.

30 - Utilização de compostos de acordo com
15 qualquer uma das reivindicações 1 - 20 ou compostos selecionados a partir do grupo que consiste de;

ácido 5-cloro-2-[[2,3-dimetil-4-[1-[4-(2-metilpropil)fenil]etoxi]benzoil]amino]-benzóico,

metil éster de ácido 2-[[4-[(4-bromofenoxi)metil]benzoil]amino]-benzóico,
20

ácido 2-[(4-fenoxibenzoil)amino]-benzóico,

metil éster de ácido 2-[[4-[(3-metoxifenoxi)metil]benzoil]amino]-benzóico,

ácido 2-[[4-[(4-metoxifenoxi)metil]benzoil]amino]-benzóico,
25

metil éster de ácido 2-[[4-[(2-metoxifenoxi)metil]benzoil]amino]-benzóico,

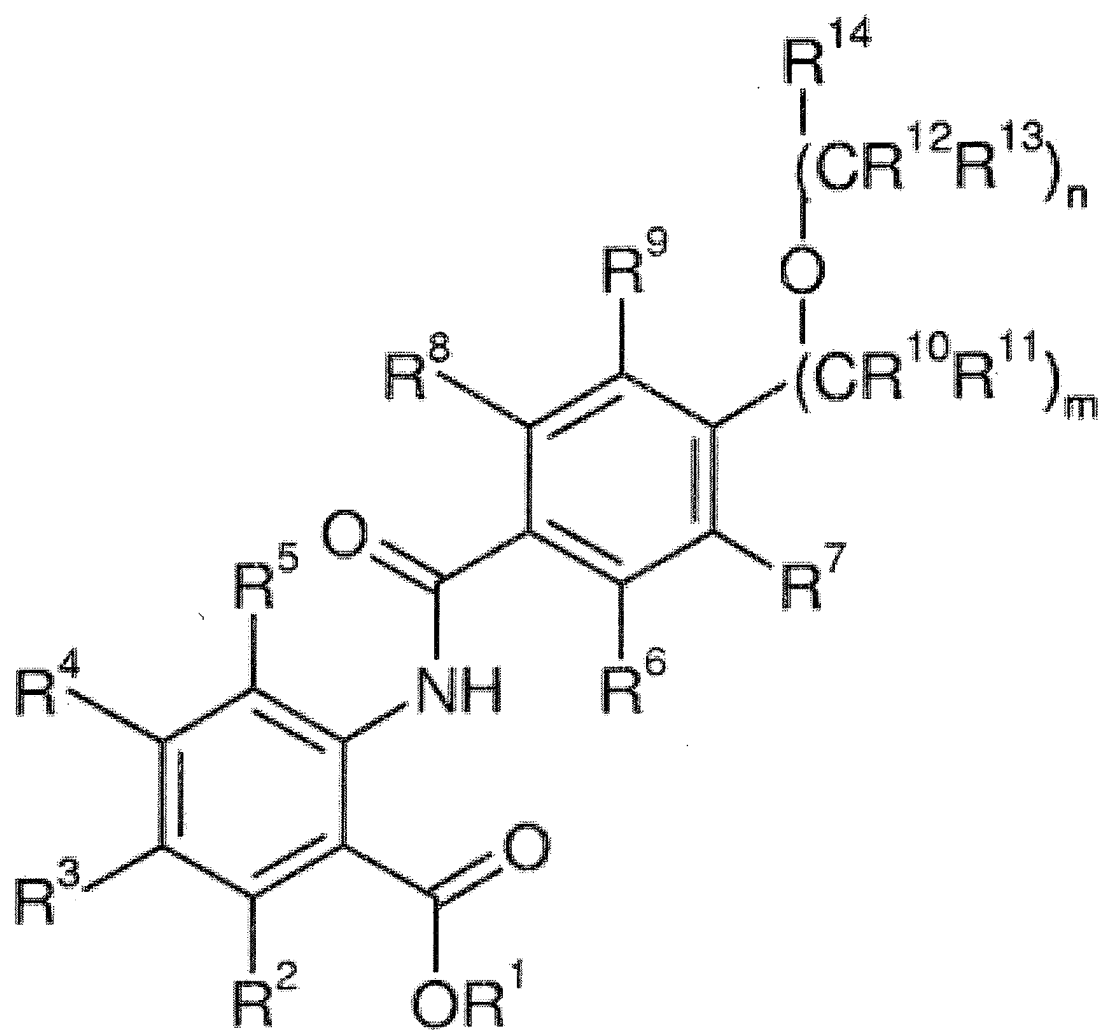
metil éster de ácido 2-[[4-[(2,4-diclorofenoxi)metil]

- benzoil]amino]-benzóico,
 metil éster de ácido 2-[[4-[[4-(1,1-dimetiletil)fenoxi]
 metil]benzoil]amino]-benzóico,
 metil éster de ácido 2-[[4-[(2-cloro-6-fluorofenil) me-
 5 toxi]benzoil]amino]-benzóico,
 metil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenoxi)metil] ben-
 zoil]amino]-benzóico,
 metil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenil)metoxi] ben-
 zoil]amino]-benzóico,
 10 metil éster de ácido 2-[[4-[(4-propilfenoxi)metil] ben-
 zoil]amino]-benzóico, e
 1-metiletil éster de ácido 2-[[4-[(2-clorofenoxi)metil]
 benzoil]amino]-benzóico
 ácido 2-(4-benzilóxi-benzoilamino)-5-bromo-benzóico,
 15 ácido 5-bromo-2-[4-(3-metóxi-benzilóxi)-benzoilamino]-
 benzóico,
 ácido 5-bromo-2-[4-(piridin-3-ilmetóxi)-benzoilamino]-
 benzóico
 ácido 5-bromo-2-[4-(3,5-dimetóxi-benzilóxi)-
 20 benzoilamino]-benzóico,
 ácido 5-bromo-2-[4-(3-trifluorometil-benzilóxi)-
 benzoilamino]-benzóico,
 ácido 5-bromo-2-[4-(3-fluoro-benzilóxi)-benzoilamino]-
 benzóico,
 25 ácido 5-bromo-2-[4-(piridin-4-ilmetóxi)-benzoilamino]-
 benzóico,
 ácido 5-bromo-2-[4-(3,5-dimetil-pirazol-1-ilmetóxi)-
 benzoilamino]-benzóico,

ácido 5-bromo-2-[4-(4-metoxycarbonil-benzilóxi)-benzoilamino]-benzóico, e
ácido 5-cloro-3-{4-isobutil-fenil)-etóxi]-2,3-dimetil-benzoilamino}-benzóico;

- 5 **caracterizada pelo fato de** se destinar à preparação de
medicamentos para o tratamento e/ou prevenção de níveis
de lipídeos aumentados, níveis de colesterol aumenta-
dos, enfermidades ateroscleróticas, deslipidemia, co-
lesterol de baixo HDL, hipertrigliceridemia, trombose,
10 angina de peito, enfermidade vascular periférica, cho-
que, diabetes, diabetes mellitus não-dependentes de in-
sulina, síndrome metabólica, doença de Alzheimer, doen-
ça de Parkinson, esquizofrenia, função cognitiva preju-
dicada ou que se pode melhorar, septicemia, enfermeda-
15 des inflamatórias, colite, pancreatite e colestase-
fibrose do fígado.

(I)

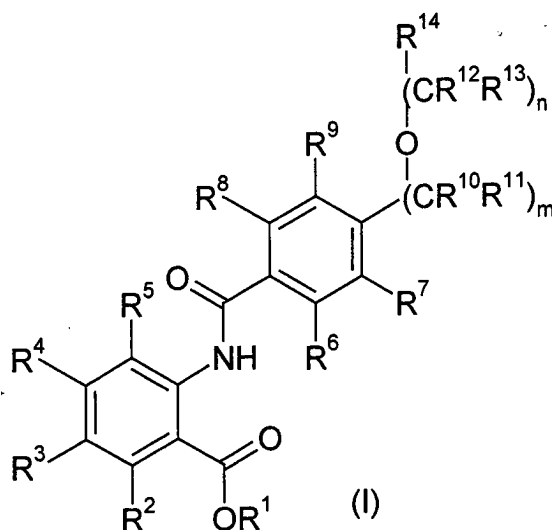


RESUMO

COMPOSTOS, PROCESSO PARA A SUA MANUFATURA, COMPOSIÇÕES
FARMACÊUTICAS QUE OS COMPREENDEM E UTILIZAÇÃO DESSES
COMPOSTOS

5

A invenção relaciona-se com novos derivados de ácido antranílico da fórmula (I)



em que R^1 a R^{14} , m e n são tais como definidos na descrição e nas reivindicações, bem como os seus sais e
10 ésteres fisiologicamente aceitáveis. Estes compostos são agonistas de HM74A e podem ser usados como medicamentos.