

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

(21) **PI0620372-8 A2**

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



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

(54) **Título:** COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO

(30) **Prioridade Unionista:** 23/12/2005 SE 0502906-1

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

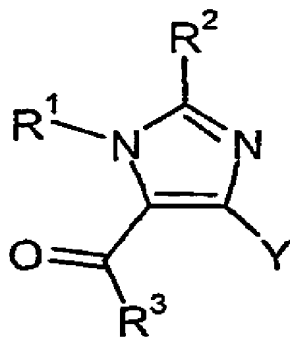
(72) **Inventor(es):** Linda Gustafsson, Maria Saxin, Tor Svensson, Udo Bauer, Wayne Brailsford

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT SE2006001462 de 21/12/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/073298de 28/06/2007

(57) **Resumo:** COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO. A presente invenção diz respeito a novos derivados de imidazol tendo um efeito modulador do receptor (GBR) de GABAB alostérico positivo, métodos para a preparação dos ditos compostos e a seu uso, opcionalmente em combinação com um agonista de GABAB, para a inibição de relaxamentos do esfíncter esofágico inferior transitórios, para o tratamento de doença do refluxo gastroesofágico, bem como para o tratamento de distúrbios gastrointestinais funcionais e síndrome do intestino irritável (IBS). Os compostos são representados pela fórmula geral (I) em que R^1 , R^2 , R^3 e Y são como definidos no relatório descritivo. Por exemplo, R^1 pode ser fenila, R^2 e ser dimetilamino, R^3 pode ser um alcóxi e Y pode ser um substituinte ligado por tioilamino ou metilenoamino contendo um grupo arila.



(I)

“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO”

Campo da Invenção

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

Fundamentos da Invenção

O esfíncter esofágico inferior (LES) é propenso ao relaxamento intermitentemente. Como uma seqüência, o fluido do estômago pode passar no esôfago visto que a barreira mecânica é temporariamente perdida em tais períodos, um acontecimento em seguida refere-se como “refluxo”.

A doença de refluxo gastroesofágico (GERD) é a mais predominante das doenças do trato gastrointestinal superior. A corrente de farmacoterapia mira em reduzir a secreção ácida gástrica ou em neutralizar o ácido no esôfago. O maior mecanismo por trás do refluxo foi considerado depender de um esfíncter esofágico inferior hipotônico. Entretanto, a pesquisa recente (por exemplo *Holloway & Dent (1990) Gastroenterol. Clin. N. Amer. 19, pp. 517 - 535*) mostrou que mais episódios de refluxo ocorrem durante relaxamento do esfíncter esofágico inferior transitório (TLESR), isto é relaxamentos não provocados pelo esôfago. Também foi mostrado que a secreção ácida gástrica usualmente é normal em paciente com GERD.

Conseqüentemente, existe uma necessidade de uma terapia que

reduz a incidência de TLESR e deste modo evita o refluxo.

Os agonistas de receptor GABA_B foram mostrados para inibir TLESR, que é divulgado em WO 98/11885 A1.

Agonistas de receptor de GABA_B

5 GABA (ácido 4-aminobutanóico) é um neurotransmissor endógeno no sistema nervoso central e periférico. Os receptores por GABA foram tradicionalmente divididos em subtipos de receptor GABA_A e GABA_B. O receptor GABA_B pertence à super família de receptores ligados a proteína G (GPCRs).

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

15 EP 463969 A1 e FR 2722192 A1 divulgam ácido 4-aminobutanóico derivados tendo substituintes heterocíclicos diferentes no 3-carbono na cadeia de butila. EP 181833 A1 divulga ácidos 3-aminopropilfosfínico substituídos tendo afinidades altas com relação aos locais de receptor GABA_B. EP 399949 A1 divulga derivados de ácido (3-aminopropil)metilfosfínico, que são descritos como agonistas de receptor GABA_B potentes. Ainda outros ácidos (3-aminopropil)metilfosfínico e ácidos (3-aminopropil)fosfínico foram divulgados em WO 01/41743 A1 e WO 01/42252 A1, respectivamente. As relações estrutura-atividade de diversos análogos de ácido fosfínico com respeito a suas afinidades ao receptor GABA_B são debatidos em *J. Med. Chem.* (1995), 38, 3297 - 3312. Os análogos de ácido sulfínico e suas atividades de receptor GABA_B são descritos em *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* (1998), 8, 3059 - 3064. Para uma revisão mais geral sobre os ligando de GABA_B, ver *Curr. Med. Chem.-Central Nervous System Agents* (2001), 1, 27-42.

Modulação alostérica positiva de receptores de GABA_B

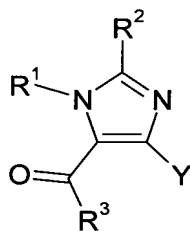
2,6-Di-*terc*-butil-4-(3-hidróxi-2,2-dimetilpropil)fenol (CGP7930) e 3-(3,5-di-*terc*-butil-4-hidroxifenil)-2,2-dimetilpropanal (divulgado em US 5.304.685) foi descrito por exercer modulação alostérica positiva da atividade de receptor GABA_B natural ou recombinante (*Society for Neuroscience, 30th Annual Meeting, New Orleans, La., Nov. 4-9, 2000: Modulation alosteric positive of Native e Recombinant Receptor de GABA_B Activity, S. Urwiler et al.; Molecular Pharmacol. (2001), 60, 963-971*).

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

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

Sumário da invenção

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



(I)

em que

R¹ representa alquila C₁-C₁₀; alquenila C₂-C₁₀; alquinila C₂-C₁₀; ou cicloalquila C₃-C₁₀, cada um opcionalmente substituído por um ou mais de alcóxi C₁-C₁₀, cicloalquila C₃-C₁₀, tioalcóxi C₁-C₁₀, SO₃R⁷, halogênio(s), hidróxi, mercapto, ácido carboxílico, CONR⁸R⁹, NR⁸COR⁹, CO₂R¹⁰, nitrila ou um ou dois grupos de arila e heteroarila ou

R¹ representa arila ou heteroarila, cada um opcionalmente substituído por um ou mais de alquila C₁-C₁₀, alquenila C₂-C₁₀, alquinila C₂-

C₁₀, cicloalquila C₃-C₁₀, alcóxi C₁-C₁₀, tioalcóxi C₁-C₁₀, halogênio(s), hidróxi, mercapto, nitro, ácido carboxílico, CONR⁸R⁹, NR⁸COR⁹, CO₂R¹⁰, nitrila ou um ou dois grupos de arila e heteroarila, em que qualquer grupo arila ou heteroarila usado na definição de R¹ ainda pode ser substituído por um ou
 5 mais de halogênio(s), alquila C₁-C₁₀, alcóxi C₁-C₁₀ ou tioalcóxi C₁-C₁₀, em que a dita alquila C₁-C₁₀ ainda pode ser substituído por um ou dois grupos de arila ou heteroarila;

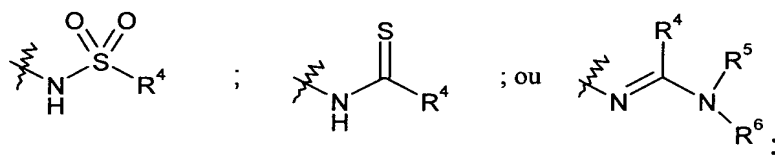
R² representa alquila C₁-C₆, alcóxi C₁-C₆ ou NR⁵R⁶; opcionalmente substituído por um ou mais de alcóxi C₁-C₁₀, cicloalquila C₃-
 10 C₁₀, tioalcóxi C₁-C₁₀, halogênio(s), hidróxi, mercapto, ácido carboxílico, CONR⁸R⁹, NR⁸COR⁹, CO₂R¹⁰, nitrila ou um ou dois grupos de arila e heteroarila;

R³ representa alcóxi C₁-C₁₀, opcionalmente substituído por um ou mais de tioalcóxi C₁-C₁₀, cicloalquila C₃-C₁₀, ceto, halogênio(s), hidróxi, mercapto, ácido carboxílico, CONR⁸R⁹, NR⁸COR⁹, CO₂R¹⁰, nitrila ou um ou
 15 dois grupos de arila e heteroarila; alquila C₁-C₁₀; alquenila C₂-C₁₀; alquinila C₂-C₁₀; ou cicloalquila C₃-C₁₀, cada um opcionalmente substituído por um ou mais de alcóxi C₁-C₁₀, tioalcóxi C₁-C₁₀, cicloalquila C₃-C₁₀, ceto, halogênio(s), hidróxi, mercapto, ácido carboxílico, CONR⁸R⁹, NR⁸COR⁹,
 20 CO₂R¹⁰, nitrila ou um ou dois grupos de arila e heteroarila ou

R³ representa arila ou heteroarila, cada um opcionalmente substituído por um ou mais de alquila C₁-C₁₀, alquenila C₂-C₁₀, alquinila C₂-C₁₀, cicloalquila C₃-C₁₀, alcóxi C₁-C₁₀, tioalcóxi C₁-C₁₀, halogênio(s), hidróxi, mercapto, nitro, ácido carboxílico, CONR⁸R⁹, NR⁸COR⁹, CO₂R¹⁰, nitrila ou
 25 um ou dois grupos de arila e heteroarila ou

R³ representa amino, opcionalmente mono ou dissustituído com alquila C₁-C₁₀, alquenila C₂-C₁₀, alquinila C₂-C₁₀ ou cicloalquila C₃-C₁₀;

Y representa



R^4 representa alquila C_1 - C_{10} ; alquenila C_2 - C_{10} ; alquinila C_2 - C_{10} ; alcóxi C_1 - C_{10} ; ou cicloalquila C_3 - C_{10} , cada um opcionalmente substituído por um ou mais de alcóxi C_1 - C_{10} , cicloalquila C_3 - C_{10} , tioalcóxi C_1 - C_{10} , halogênio(s), hidróxi, mercapto, ceto, ácido carboxílico, CONR^8R^9 , NR^8COR^9 , CO_2R^{10} , COR^{10} , nitrila, $\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, SO_2R^{11} , $\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$, $\text{NR}^8\text{C} = \text{ONR}^9$ ou um ou dois grupos de arila e heteroarila ou

R^4 representa arila ou heteroarila, cada um opcionalmente substituído por um ou mais de alquila C_1 - C_{10} , alquenila C_2 - C_{10} , alquinila C_2 - C_{10} , cicloalquila C_3 - C_{10} , alcóxi C_1 - C_{10} , tioalcóxi C_1 - C_{10} , halogênio(s), hidróxi, mercapto, nitro, ácido carboxílico, CONR^8R^9 , NR^8COR^9 , CO_2R^{10} , SO_3R^7 , nitrila ou um ou dois grupos de arila e heteroarila, em que o dito grupo arila ou heteroarila usado na definição de R^4 ainda pode ser substituído por um ou mais de halogênio(s), alquila C_1 - C_{10} , alcóxi C_1 - C_{10} ou tioalcóxi C_1 - C_{10} , em que a dita alquila C_1 - C_{10} ainda pode ser substituído por um ou dois grupos de arila ou heteroarila;

R^5 representa hidrogênio, alquila C_1 - C_{10} ; alquenila C_2 - C_{10} ; alquinila C_2 - C_{10} ; ou cicloalquila C_3 - C_{10} , cada um opcionalmente substituído por um ou mais de alcóxi C_1 - C_{10} , cicloalquila C_3 - C_{10} , tioalcóxi C_1 - C_{10} , halogênio(s), hidróxi, mercapto, ácido carboxílico, CONR^8R^9 , NR^8COR^9 , CO_2R^{10} , nitrila ou um ou dois grupos de arila e heteroarila;

R^5 representa arila ou heteroarila, cada um opcionalmente substituído por um ou mais de alquila C_1 - C_{10} , alquenila C_2 - C_{10} , alquinila C_2 - C_{10} , cicloalquila C_3 - C_{10} , alcóxi C_1 - C_{10} , tioalcóxi C_1 - C_{10} , halogênio(s), hidróxi, mercapto, nitro, ácido carboxílico, CONR^8R^9 , NR^8COR^9 , CO_2R^{10} , nitrila ou um ou dois grupos de arila e heteroarila;

R^6 representa hidrogênio, alquila C_1 - C_{10} ; alquenila C_2 - C_{10} ; alquinila C_2 - C_{10} ; ou cicloalquila C_3 - C_{10} , cada um opcionalmente substituído

por um ou mais de alcóxi C_1-C_{10} , cicloalquila C_3-C_{10} , tioalcóxi C_1-C_{10} , halogênio(s), hidróxi, mercapto, ácido carboxílico, $CONR^8R^9$, NR^8COR^9 , CO_2R^{10} , nitrila ou um ou dois grupos de arila e heteroarila;

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

10 ou R^5 e R^6 juntos formam um anel que consiste de 3 a 7 átomos selecionados de C, N e O, em que o dito anel é opcionalmente substituído por um ou mais de alquila C_1-C_{10} , alquenila C_2-C_{10} , alquinila C_2-C_{10} , cicloalquila C_3-C_{10} , alcóxi C_1-C_{10} , tioalcóxi C_1-C_{10} , halogênio(s), hidróxi, mercapto, nitro, ceto, ácido carboxílico, $CONR^8R^9$, NR^8COR^9 , CO_2R^{10} , nitrila ou um ou dois grupos de arila e heteroarila;

15 R^7 cada um e independentemente representa alquila C_1-C_{10} ;

R^8 cada um e independentemente representa hidrogênio, alquila C_1-C_{10} , arila ou heteroarila, em que a dita arila ou heteroarila ainda pode ser opcionalmente substituída por um ou mais de halogênio(s), alquila C_1-C_{10} , alcóxi C_1-C_{10} ou tioalcóxi C_1-C_{10} ;

20 R^9 cada um e independentemente representa hidrogênio, alquila C_1-C_{10} , arila ou heteroarila, em que a dita arila ou heteroarila ainda pode ser opcionalmente substituída por um ou mais de halogênio(s), alquila C_1-C_{10} , alcóxi C_1-C_{10} ou tioalcóxi C_1-C_{10} ;

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

R^{11} representa alquila C_1-C_{10} , arila ou heteroarila, em que a dita arila ou heteroarila ainda pode ser opcionalmente substituída por um ou

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

Cada uma alquila, alquenila, alquinila e cicloalquila usado na definição de R¹ e R³-R¹¹ pode independentemente ter um ou mais átomos de carbono substituídos por O, N ou S; em que nenhum de O, N ou S é na
5 posição adjacente para qualquer outro O, N ou S;

Cada uma alquila, alquenila, alquinila, alcóxi e cicloalquila pode independentemente ter um ou mais átomos de carbono substituídos por flúor;

Com a condição que R² pode apenas representar alcóxi se Y
10 representa NHSO₂ ou NHCS;

Bem como sais farmacêutica e farmacologicamente aceitáveis destes, e enantiômeros de composto da fórmula (I) e sais destes.

De acordo com uma forma de realização da presente invenção, R¹ representa alquila C₁-C₄, opcionalmente substituído por um ou dois grupos
15 de arila e heteroarila.

De acordo com uma outra forma de realização da presente invenção, R¹ representa arila, opcionalmente substituído por um ou mais de alquila C₁-C₁₀, alquenila C₂-C₁₀, alquinila C₂-C₁₀, cicloalquila C₃-C₁₀, alcóxi C₁-C₁₀, tioalcóxi C₁-C₁₀, SO₃R⁷, halogênio(s), hidróxi, mercapto, nitro, ácido
20 carboxílico, CONR⁸R⁹, NR⁸COR⁹, CO₂R¹⁰, nitrila ou um ou dois grupos de arila e heteroarila.

Em outra forma de realização da presente invenção, R¹ representa fenila não substituída.

Ainda em outra forma de realização da presente invenção, R²
25 representa alquila C₁-C₄.

Em uma forma de realização adicional da presente invenção, R³ representa alcóxi C₁-C₄, opcionalmente substituído por um ou mais de tioalcóxi C₁-C₁₀, cicloalquila C₃-C₁₀, ceto, halogênio(s), hidróxi, mercapto, ácido carboxílico, CONR⁸R⁹, NR⁸COR⁹, CO₂R¹⁰, nitrila ou um ou dois

grupos de arila e heteroarila.

Em outra forma de realização da presente invenção, R^3 representa alquila C_1-C_{10} , opcionalmente substituído por um ou mais de tioalcóxi C_1-C_{10} , cicloalquila C_3-C_{10} , ceto, halogênio(s), hidróxi, mercapto, ácido carboxílico, $CONR^8R^9$, NR^8COR^9 , CO_2R^{10} , nitrila ou um ou dois grupos de arila e heteroarila.

Em uma forma de realização adicional da presente invenção, R^4 representa alquila C_1-C_7 , alquenila C_2-C_7 , alquinila C_2-C_7 ou cicloalquila C_3-C_7 , opcionalmente substituído por um ou mais de alcóxi C_1-C_{10} , cicloalquila C_3-C_{10} , tioalcóxi C_1-C_{10} , halogênio(s), hidróxi, mercapto, ácido carboxílico, $CONR^8R^9$, NR^8COR^9 , CO_2R^{10} , nitrila, $SO_2NR^8R^9$, $NR^8SO_2R^9$, $NR^8C = ONR^9$ ou um ou dois grupos de arila e heteroarila, em que qualquer grupo arila ou heteroarila usado na definição de R^4 ainda pode ser substituído por um ou mais de halogênio(s), alquila C_1-C_{10} , alcóxi C_1-C_{10} ou tioalcóxi C_1-C_{10} , em que a dita alquila C_1-C_{10} ainda pode ser substituída por um ou dois grupos de arila ou heteroarila.

De acordo com uma forma de realização adicional da presente invenção, R^4 representa alquila C_1-C_4 , opcionalmente substituído por um ou dois grupos de arila ou heteroarila.

De acordo com uma outra forma de realização da presente invenção, R^4 representa alquila C_1-C_4 , substituído por um ou dois grupos de arila ou heteroarila.

Em uma forma de realização adicional da presente invenção, R^4 representa arila ou heteroarila, opcionalmente substituído por um ou mais de alquila C_1-C_{10} , alquenila C_2-C_{10} , alquinila C_2-C_{10} , cicloalquila C_3-C_{10} , alcóxi C_1-C_{10} , tioalcóxi C_1-C_{10} , halogênio(s), hidróxi, mercapto, nitro, ácido carboxílico, $CONR^8R^9$, NR^8COR^9 , CO_2R^{10} , nitrila ou um ou dois grupos de arila e heteroarila.

Ainda em outra forma de realização da presente invenção, R^5

representa alquila C₁₋₄.

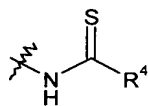
Em uma forma de realização da presente invenção, R⁵ representa metila.

Ainda em outra forma de realização da presente invenção, R⁶ representa alquila C₁₋₄.

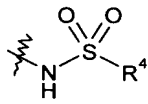
Em uma forma de realização adicional da presente invenção, R⁶ representa metila.

De acordo com uma outra forma de realização da presente invenção, R⁵ e R⁶ formam um anel que consiste de 5 ou 6 átomos selecionados de C, O e N.

Em uma forma de realização da presente invenção, Y representa



Em outra forma de realização da presente invenção, Y representa



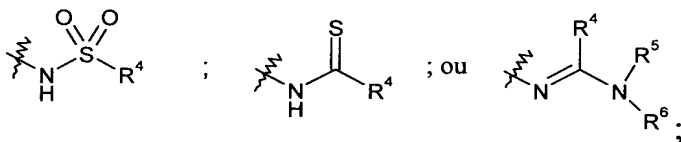
De acordo com uma outra forma de realização da presente invenção,

R¹ representa arila;

R² representa NR⁵R⁶;

R³ representa alcóxi C₁-C₁₀;

Y representa



R⁴ representa alquila C₁-C₁₀; opcionalmente substituído por uma arila; ou

R^4 representa arila ou heteroarila, cada um opcionalmente substituído por um halogênio;

R^5 representa hidrogênio ou alquila C_1-C_{10} ;

R^6 representa hidrogênio ou alquila C_1-C_{10} ;

5 ou R^5 e R^6 juntos formam um anel que consiste de 3 a 7 átomos selecionados de C ou N;

Em que a alquila usada na definição de R^4 podem ter um átomo de carbono substituído por O.

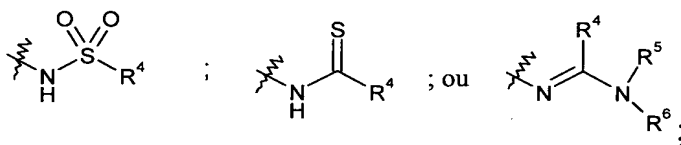
10 Ainda de acordo com uma outra forma de realização da presente invenção,

R^1 representa arila;

R^2 representa NR^5R^6 ;

R^3 representa alcóxi C_1-C_4 ;

Y representa



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

R^4 representa arila ou heteroarila, cada um opcionalmente substituído por um halogênio;

R^5 representa alquila C_1-C_4 ;

20 R^6 representa hidrogênio, alquila C_1-C_4 ;

ou R^5 e R^6 juntos formam um anel que consiste de 5 a 6 átomos selecionados de C ou N;

Em que a alquila usada na definição de R^4 pode ter um átomo de carbono substituído por O.

25 A presente invenção também relata a um composto selecionados de

4- $\{[(4\text{-clorofenil})\text{carbonotioil}]\text{amino}\}$ -2-(dimetilamino)-1-

fenil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de *terc*-butila;

4-{[(1*Z*)-(4-clorofenil)(pirrolidin-1-il)metileno]amino}-2-(dimetilamino)-1-fenil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de *terc*-butila;

4-[(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-2-ilcarbonotioil)amino]-2-(dimetilamino)-1-fenil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de *terc*-butila; e

4-{[2-(benzilóxi)etanotioil]amino}-2-(dimetilamino)-1-fenil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de *terc*-butila.

Os compostos da fórmula (I) acima são úteis como moduladores de receptor GABA_B alostérico positivo bem como agonistas.

O peso molecular dos compostos da fórmula (I) são no geral dentro da faixa de 300 g/mol a 700 g/mol.

É ser entendido que a presente invenção também relata qualquer e formas tautoméricas totais dos compostos da fórmula (I).

Os termos gerais usados na definição da fórmula (I) teve o seguinte significado:

A alquila C₁-C₁₀ é um grupo alquila reto ou ramificado, tendo de 1 a 10 átomos de carbono, por exemplo metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, butila secundária, butila terciária, pentila, isopentila, hexila ou heptila. Os grupos alquila podem conter um ou mais heteroátomos selecionados de O, N e S, isto é um ou mais átomos de carbono que podem ser substituídos por um tal heteroátomo. Exemplos de tais grupos são metil-etiléter, metil-etilamina e metil-tiometila. O grupo alquila pode formar partes de um anel. Um ou mais átomos de hidrogênio do grupo alquila pode ser substituído por um átomo de flúor.

A alquila C₁-C₄ é um grupo alquila reto ou ramificado, tendo de 1 a 4 átomos de carbono, por exemplo metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, butila secundária, butila terciária. Os grupos alquila podem conter um ou mais heteroátomos selecionados de O, N e S, isto é um ou mais átomos de carbono que podem ser substituídos por um tal heteroátomo.

Exemplos de tais grupos são metil-etiléter, metil-etilamina e metil-tiometila. Um ou mais átomos de hidrogênio do grupo alquila pode ser substituído por um átomo de flúor.

5 A alquenila C_2-C_{10} é um grupo alquenila reto ou ramificado, tendo 2 a 10 átomos de carbono, por exemplo vinil, isopropenila e 1-butenila. Os grupos alquenila podem conter um ou mais heteroátomos selecionados de O, N e S, isto é um ou mais átomos de carbono que podem ser substituídos por um tal heteroátomo. Um ou mais átomos de hidrogênio do grupo alquenila que pode ser substituído por um átomo de flúor.

10 A alquinila C_2-C_{10} é um grupo alquinila reto ou ramificado, tendo 2 a 10 átomos de carbono, por exemplo etinila, 2-propinila e but-2-inila. Os grupos alquinila podem conter um ou mais heteroátomos selecionados de O, N e S, isto é um ou mais átomos de carbono que podem ser substituídos por um tal heteroátomo. Um ou mais átomos de hidrogênio do grupo alquinila
15 que pode ser substituído por um átomo de flúor.

O cicloalquila C_3-C_{10} é uma alquila cíclica, tendo 3 a 10 átomos de carbono tal como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou cicloexila. O cicloalquila também pode ser insaturado. Os grupos de cicloalquila podem ter um ou mais heteroátomos selecionados de O, N e S,
20 isto é um ou mais átomos de carbono que podem ser substituídos por um tal heteroátomo. Um ou mais átomos de hidrogênio do grupo cicloalquila podem ser substituídos por um átomo de flúor.

O alcóxi C_1-C_{10} é um grupo alcóxi tendo 1 a 10 átomos de carbono, por exemplo metóxi, etóxi, n-propóxi, n-butóxi, isopropóxi,
25 isobutóxi, butóxi secundário, butóxi terciário, pentóxi, hexóxi e um grupo heptóxi. O alcóxi pode ser cíclico, parcialmente insaturado ou insaturado, tal como em propenóxi ou ciclopentóxi. O alcóxi pode ser aromático, tal como em benzilóxi ou fenóxi.

O alcóxi C_1-C_4 é um grupo alcóxi tendo 1 a 4 átomos de

carbono, por exemplo metóxi, etóxi, n-propóxi, n-butóxi, isopropóxi, isobutóxi, butóxi secundário, butóxi terciário. O alcóxi pode ser cíclico, parcialmente insaturado ou insaturado, tal como em propenóxi ou ciclopentóxi.

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

10 O termo “arila” é neste definido como um anel aromático tendo de 6 a 14 átomos de carbono incluindo tanto anéis simples quanto compostos policíclicos, tal como fenila, benzila ou naftila. Os anéis policíclicos são saturados, parcialmente insaturado ou saturado.

15 O termo “heteroarila” é neste definido como um anel aromático tendo 3 a 14 átomos de carbono, incluindo tanto anéis simples quanto compostos policíclicos em que um ou diversos de átomos de anel é oxigênio, nitrogênio ou enxofre, tal como furanila, tiofenila ou imidazopiridina. Os anéis policíclicos são saturados, parcialmente insaturado ou saturado.

20 Halogênio(s) como usado neste é selecionados de cloro, flúor, bromo ou iodo.

25 O termo “ceto” é definido neste como um ligação dupla de átomo de oxigênio bivalente a um átomo de carbono. Átomos de carbono estão presente adjacente ao átomo de carbono para que o oxigênio bivalente seja ligado.

Quando os compostos da fórmula (I) tem pelo menos um átomo de carbono assimétrico, podem existir em diversas formas estereoquímica. A presente invenção inclui a mistura de isômeros bem como os estereoisômeros individuais. A presente invenção ainda inclui isômeros

geométricos, isômeros rotacionais, enantiômeros, racematos e diastereômeros.

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

Os compostos da fórmula (I) são úteis como moduladores (receptor $GABA_B$) de GBR alostérico positivo. Um modulador do receptor de $GABA_B$ alostérico positivo é definido como um composto que torna o receptor de $GABA_B$ mais sensível a GABA e agonistas de receptor $GABA_B$ por ligação à proteína de receptor $GABA_B$ em um local diferente do que o usado pelo ligando endógeno. O modulador GBR alostérico positivo atua sinergicamente com um agonista e aumenta a potência e/ou eficácia intrínseca do agonista do receptor de $GABA_B$. Também foi mostrado que moduladores alostéricos positivos atuam no receptor de $GABA_B$ produzindo um efeito agonístico. Portanto, os compostos da fórmula (I) podem ser efetivos como agonistas totais ou parciais.

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

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

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

fórmula (I), opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABA_B, para a fabricação de um medicamento para evitar refluxo.

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

10 A administração eficaz de regurgitação em crianças seria um caminho importante de prevenção, bem como a cura de doença do pulmão devido a aspiração de teores gástricos regurgitados, e para administrar a falta de sucesso, devido a *inter alia* de excessivas perdas de nutrientes ingeridos. Deste modo, um aspecto adicional da invenção é o uso de um composto da fórmula (I), opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABA_B, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de doença do pulmão.

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

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

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

Um aspecto adicional da presente invenção é um método para a inibição de relaxamento do esfíncter esofágico inferior transitório (TLESRs), pelo qual uma quantidade farmacêutica ou farmacologicamente

eficaz de um composto da fórmula (I), opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABAB, é administrada ao paciente em necessidade de tal inibição.

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

10 Ainda um aspecto adicional da invenção é um método para o tratamento de doença de refluxo gastroesofágico (GERD), pelo qual uma quantidade farmacêutica ou farmacologicamente eficaz de um composto da fórmula (I), opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABA_B, é administrado a um paciente em necessidade de tal tratamento.

15 Um outro aspecto da presente invenção é um método para o tratamento ou prevenção de regurgitação, pelo qual uma quantidade farmacêutica ou farmacologicamente eficaz de um composto da fórmula (I), opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABAB, é administrado a um paciente em necessidade de tal tratamento.

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

25 Ainda um aspecto adicional da invenção é um método para o tratamento, prevenção ou inibição da doença do pulmão, pelo qual uma quantidade farmacêutica ou farmacologicamente eficaz de um composto da fórmula (I), opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABA_B, é administrado a um paciente em necessidade de tal tratamento. A doença do pulmão a ser tratada pode ser devido a *inter alia* da aspiração de

teores gástricos regurgitados.

Ainda um aspecto adicional da invenção é um método para controlar a ocorrência de falha, pelo qual uma quantidade farmacêutica ou farmacologicamente eficaz de um composto da fórmula (I), opcionalmente em
5 combinação com um agonista do receptor de GABA_B, é administrado a um paciente em necessidade de tal tratamento.

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

Um aspecto adicional da invenção é um método para o tratamento ou prevenção de laringites ou laringites crônicas, pelo qual uma
15 quantidade farmacêutica ou farmacologicamente eficaz de um composto da fórmula (I), opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABA_B, é administrado a um paciente em necessidade de tal tratamento.

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

Uma forma de realização adicional é o uso de um composto da fórmula (I), opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABA_B, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de dispepsia funcional. Um outro aspecto da invenção é um método para o tratamento de

dispepsia funcional, pelo qual uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I), opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABA_B, é administrado a um paciente que sofre da dita condição.

5 A dispepsia funcional refere-se a uma dor ou desconforto centrada na parte superior do abdômen. O desconforto pode ser caracterizado ou combinado com totalidade abdominal superior, saciedade precoce, inchaço ou náusea. Etiologicamente, pacientes com dispepsia funcional podem ser divididos em dois grupos:

10 1- Aqueles com uma anormalidade patofisiológica ou microbiológica indentificável de relevâncias clínicas incertas (por exemplo gastrite de *Helicobacter pylori*, duodenite histológica, cálculo biliar, hipersensibilidade visceral, desmotilidade gastroduodenal)

2- Pacientes com nenhuma explicação identificável para os sintomas.

15 A dispepsia funcional pode ser diagnosticada de acordo com o seguinte:

Pelo menos 12 semanas, que não necessitam ser consecutivas com os 12 meses precedentes de

20 1- A dispepsia persistente ou recorrente (dor e desconforto centrada na parte superior do abdômen) e

2- Nenhuma evidência de doença orgânica (incluindo a endoscopia superior) que é provavelmente por explicar os sintomas e

25 3- Nenhuma evidência que a dispepsia é exclusivamente aliviada pela defecação ou associada com o início de uma mudança na freqüência ou forma de evacuação.

A dispepsia funcional pode ser dividida em subséries baseadas em exemplos de sintomas distintos, tal como dispesia semelhante a úlcera, dispepsia semelhante a desmotilidade e dispepsia (não específico) não especificada.

Correntemente a terapia existente de dispepsia funcional é basicamente empírica e direcionada com relação aos alívios dos sintomas proeminentes. As terapias mais comumente usadas ainda incluem antidepressivos.

5 Um aspecto adicional da invenção é o uso de um composto de acordo com a fórmula (I), opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABA_B, para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de síndrome do intestino irritável (IBS), tal como constipação predominante IBS, IBS predominante na diarreia ou alternando o IBS
10 predominante no movimento do intestino.

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

O IBS é neste definido como um distúrbio funcional crônico com sintomas específicos que incluem contínuo ou recorrente abdominal dor e desconforto acompanhado por alteração na função do intestino, freqüentemente com abdominal inchaço e distensão abdominal. É geralmente
20 dividido em 3 subgrupos de acordo com o padrão do intestino predominante:

1- diarreia predominante

2- constipação predominante

2- alternando os movimentos do intestino.

A dor e desconforto abdominal é a marca do IBS e está
25 presente em três subgrupos.

Os sintomas IBS foram caracterizados de acordo com o critério de Rome e subseqüentemente modificado ao critério de Rome II. Esta conformidade na descrição dos sintomas de IBS tem ajudado a atingir consenso no projeto e avaliação dos estudos clínicos de IBS.

Os critérios de diagnóstico de Rome II são:

1- A presença de uma dor e desconforto abdominal for pelo menos 12 semanas (não necessário consecutivamente) do ano precedente

2- Dois ou mais dos seguintes sintomas:

5

a) Alívio com defecação

b) Início associado com mudança na frequência da evacuação

c) Início associado com mudança na consistência da evacuação

10

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

15

Um aspecto adicional da invenção é um método para o tratamento ou prevenção de distúrbio CNS, tal como ansiedade, pelo qual uma quantidade farmacêutica ou farmacologicamente eficaz de um composto da fórmula (I), opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABA_B, é administrado a um paciente em necessidade de tal tratamento.

20

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

25

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

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

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

Para o propósito desta invenção, o termo "agonista" deve ser entendido como incluindo agonistas totais bem como agonista parciais, pelo qual o "agonista parcial" deve ser entendido como um composto capaz de parcialmente, mas não totalmente, de ativar os receptores de GABA_B.

A frase "TLESR", relaxamento do esfíncter esofágico inferior transitório, é neste definido de acordo com *Mittal, R.K., Holloway, R.H., Penagini, R., Blackshaw, L.A., Dent, J., 1995; Transient lower esophageal sphincter relaxation. Gastroenterology 109, pp. 601-610.*

A frase "refluxo" é definido como o fluido do estômago sendo capaz de passar no esôfago, visto que a barreira mecânica é temporariamente perdida em tais períodos.

A frase "GERD", doença de refluxo gastroesofágico, é definida de acordo com *van Heerwarden, M.A., Smout A.J.P.M., 2000; Diagnosis of reflux disease. Baillière's Clin. Gastroenterol. 14, pp. 759-774.*

Os distúrbios gastrointestinais funcionais, tal como dispepsia funcional, pode ser definido de acordo com *Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Mueller-Lissner SA. C. Functional Bowel Disorders and Functional Abdominal Pain. In: Drossman DA, Talley NJ, Thompson WG, Whitehead WE, Corazziari E, eds. Rome II: Functional Gastrointestinal Disorders: Diagnosis, Pathophysiology and Treatment. 2 ed. McLean, VA: Degnon Associates, Inc.; 2000:351-432 and Drossman DA, Corazziari E, Talley NJ, Thompson WG and Whitehead WE. Rome II: A multinational consensus document on Functional Gastrointestinal Disorders.*

Gut 45(Suppl.2), II1-II81.9-1-1999.

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

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

A “combinação fixa” é definido como a combinação em que (i) um composto da fórmula (I); e (ii) um agonista de receptor GABA_B estão presentes em uma unidade. Um exemplo de uma “combinação fixa” é uma composição farmacêutica em que (i) um composto da fórmula (I) e (ii) um agonista de receptor GABA_B estão presentes na mistura. Um outra exemplo de uma “combinação fixa” é uma composição farmacêutica em que (i) um composto da fórmula (I) e (ii) um agonista do receptor de GABA_B; estão presentes em uma unidade sem estar em mistura.

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

O termo “modulador alostérico positivo” é definido como um composto que torna um receptor mais sensível a agonistas de receptor por ligação à proteína de receptor em um local diferente do que o usado pelo ligando endógeno.

- 5 O termo “terapia” e o termo “tratamento” também incluem “profilaxia” e/ou prevenção a não que estabelecido de outra maneira. O termos “terapêutico” e “terapeuticamente” deve ser construído conseqüentemente.

Formulações farmacêuticas

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

- Para uso clínico, o composto da fórmula (I), opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABA_B, está de acordo com a presente invenção adequadamente formulada em formulações farmacêuticas para administração oral. Também retal, parenteral ou qualquer outra via de administração pode ser considerado aquele habilitado na técnica de formulações. Deste modo, o composto da fórmula (I), opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABA_B, é formulado com um
- 15 carreador ou adjuvante farmacêutica e farmallogicamente aceitável. O
- 20 carreador pode ser na forma de um diluente sólido, semi-sólido ou líquido.

- Na preparação das formulações farmacêuticas orais de acordo com a invenção, o composto da fórmula (I), opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABA_B, a ser formulado é misturado com ingredientes em pós, sólido tal como lactose, sacarose, sorbitol, manitol,
- 25 amido, amilopectina, derivados de celulose, gelatina ou um outro ingrediente adequado, bem como com agentes desintegrantes e agentes lubrificantes tal como estearato de magnésio, estearato de cálcio, estearil fumarato de sódio e ceras de polietileno glicol. A mistura é então processada em grânulos ou comprimidas em tabletes.

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

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

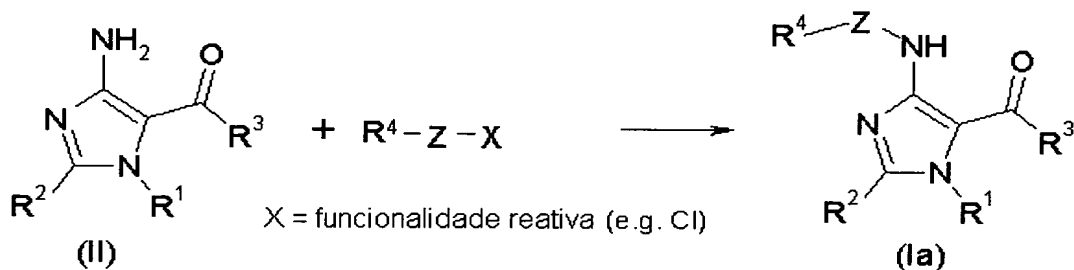
As preparações líquidas para administração oral podem ser preparadas na forma de xaropes ou suspensões, por exemplo soluções ou suspensões, contendo um composto da fórmula (I), opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABA_B, e o restante da formulação consiste de açúcar ou álcool de açúcar, e a mistura de etanol, água, glicerol, propileno glicol e polietileno glicol. Se desejado, tal como preparações líquidas podem conter agentes corantes, agentes flavorizantes, sacarina e carboximetil celulose ou outros agentes espessantes. As preparações líquidas para administração oral também podem ser preparadas na forma de um pó seco a ser reconstituída com um solvente adequado antes do uso.

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

Em um aspecto da presente invenção, um composto da fórmula (I), opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABA_B, podem ser administrados uma ou duas vezes por dia, dependendo da gravidade da condição do paciente. Uma dose diária típica dos compostos da fórmula (I) é de 0,1 a 100 mg per kg de peso corporal do paciente a ser tratado, mas isto dependerá de outros fatores tal como a via de administração, a idade e peso do paciente bem como da gravidade da condição do paciente.

Métodos de preparação

Os compostos de acordo com a fórmula (I) da presente invenção, em que $Y = -NH-Z-R^4$ e em que R^1 , R^2 , R^3 e R^4 são definidos como acima, Z é $-SO_2-$ ou $-C(S)-$, podem ser preparadas pelos seguintes métodos gerais (Esquema 1; literatura relatada: *Tetrahedron* (1982), 38:1435-1441).

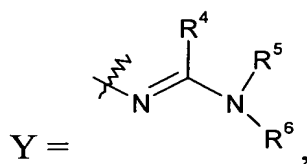


Esquema 1

Em que aminoimidazóis (II) eficientemente são convertidos em (Ia), usando cloreto de acila, cloretos de sulfonila, isocianatos ou outros

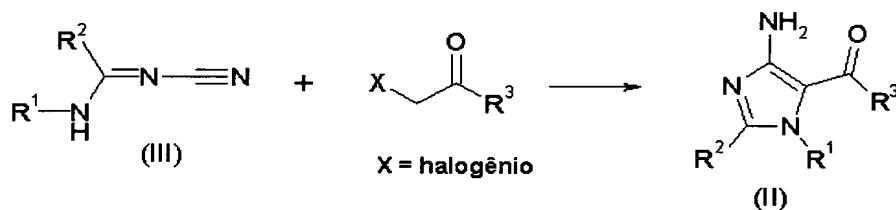
eletrófilos (tipicamente 1,5-2,5 equivalentes) em solventes orgânicos tal como THF ou outros. A reação é realizada na presença de diisopropiletilamina suportada por polímero (PS-DIPEA; 1,5-3 equivalentes) em temperatura ambiente a 50° C com agitação durante 4 a 18 horas. A filtração da mistura de reação na resina trocadora de ânion nucleofílica Isolute-NH₂, eluição com THF e evaporação a vácuo produz os produtos desejados como óleos ou sólidos amorfos.

Quando



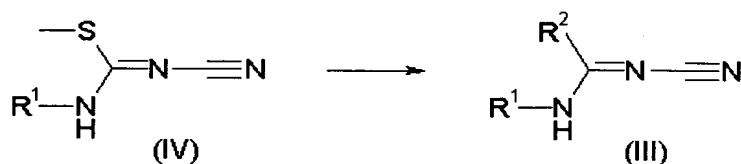
os compostos de acordo com a fórmula (I) da presente invenção podem ser preparados analogamente à síntese descrita no Exemplos 1-2, isto é seguindo os esquemas 8 e 9.

Os aminoimidazóis (II) são preparados a partir de intermediários (III) ou (IV) ou pelo aquecimento de reagentes sob condições básicas com um composto alfa halo carbonila (esquema 2; Literatura: *Tetrahedron Lett.* (1966), 1885-1889 and *Monatshefte für Chemie* (1976), 107:1413-1421)



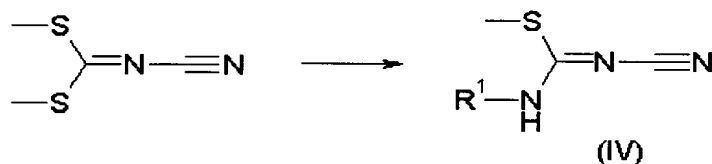
Esquema 2

O intermediário (III) é preparado pela substituição do grupo tiometóxi no intermediário (IV) pelo grupo R² de acordo com Esquema 3.



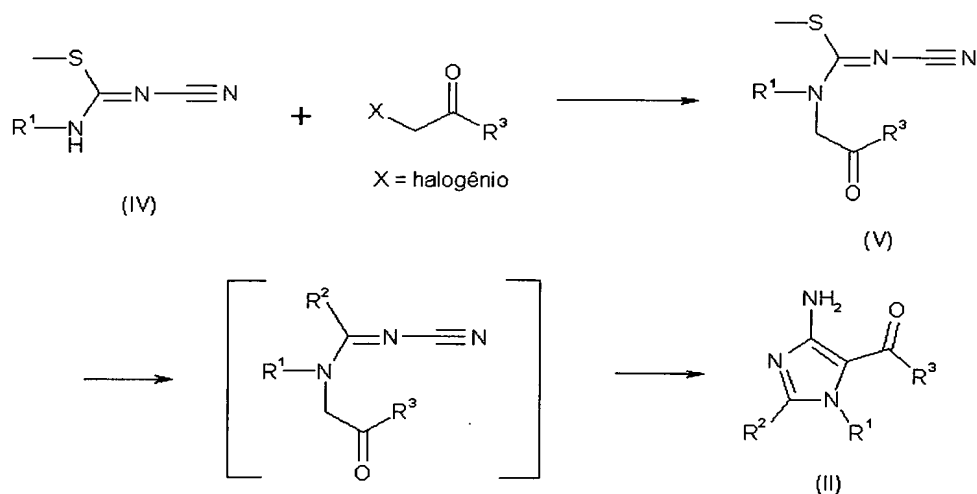
Esquema 3

O intermediário (IV) é preparado pelo tratamento de dimetilcianoditioimidocarbonato em etanol com 1 a 2 equivalente de amina primária e refluxo por 3 a 5 horas (ver Esquema 4). A mistura de reação é deixada esfriar, evaporada a vácuo e então os compostos desejados são coletados por filtração diretamente ou subsequente após o produto ser precipitado pela adição de água.



Esquema 4

Uma via alternativa ao intermediário (II) é o tratamento do intermediário (IV) com um composto alfa halo carbonila na presença de uma base tal como carbonato de potássio que fornece o intermediário (V). O tratamento subsequente do intermediário (V) com nucleófilos tal como por exemplo derivados de alcóxi ou tioalcóxi (por exemplo NaOMe, NaOEt) que fornecem o intermediário (II) por intermédio da substituição do grupo tiometila e fechamento do anel.

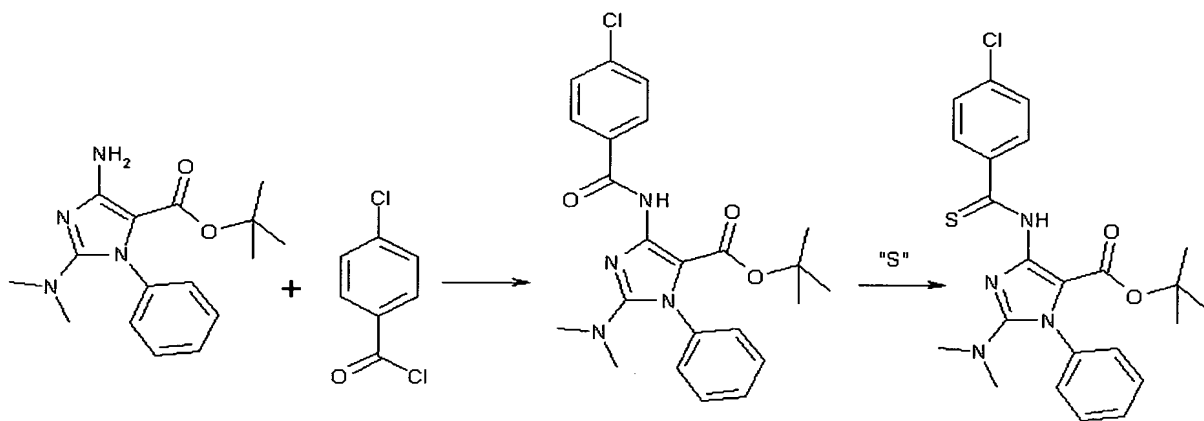


Esquema 5

EXEMPLOS

15 Exemplo 1:

Síntese de 4-{[(4-clorofenil)carbonotioil]amino}-2-(dimetilamino)-1-fenil-

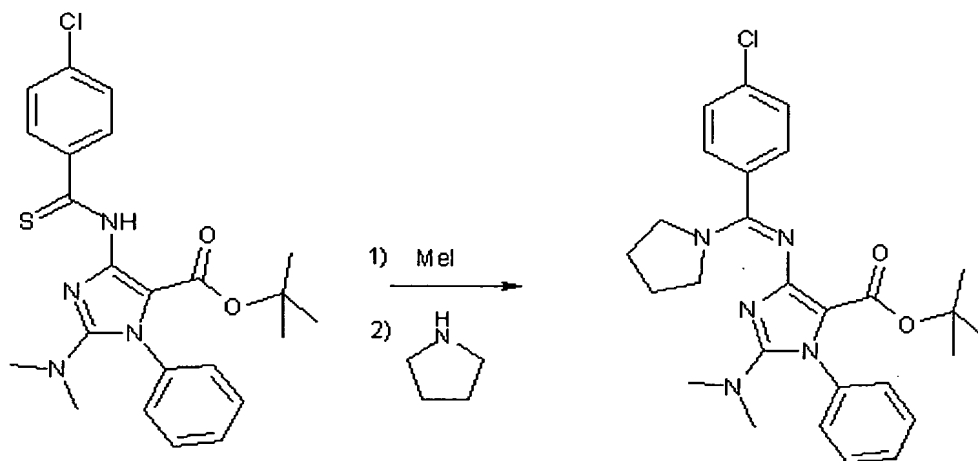
1*H*-imidazol-5-carboxilato de *terc*-butila

Esquema 8

O 1*H*-imidazol-5-carboxilato (29 mg, 0,1 mmol) foi dissolvido em THF (700 μ L) em um frasco de 1 ml. 50 mg de diisopropiletilamina suportada por polímero (3,5 mmol/g) e subseqüentemente cloreto de 4-clorobenzoíla (31 mg, 0,15 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada durante a noite em temperatura ambiente e então filtrada em uma coluna de Isolute-NH₂ (200 mg) lavando sem interrupção com THF (1mL). O THF foi evaporado *a vácuo* ao rendimento do produto (20 mg, 46 %; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,39 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,43-7,38 (m, 5H), 7,28-7,20 (m, 2H), 2,72 (s, 6H), 1,18 (s, 9H), MS *m/z* 441,02 (M + H)⁺. Subseqüentemente, o fenil-1*H*-imidazol-5-carboxilato (0,043 mmol) e reagente de Lawesson (0,042 mmol) foram dissolvidos em tolueno (1,5 ml). A solução foi submetida ao refluxo sob atmosfera de N₂ por 12 horas, e então o tolueno foi evaporado. O resíduo resultante foi dissolvido em K₂CO₃(aq) (1M, 5 ml) e diversas vezes extraídas com éter dietílico. As camadas orgânicas foram unidas, secadas em MgSO₄, filtradas e o solvente foi evaporado. O resíduo bruto foi purificado pela cromatografia preparativa com Kromasil C8 10um 21,2 x 250 mm e 5- $\rightarrow$ 95 % MeCH:NH₄OAc como o eluente para dar 95 % de um produto de sólido amarelo. Rendimento: 53 %. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 11,35(s, 1H), 7,82(s(amplo), 2H), 7,45-7,21 (m,7), 2,66(s, 5H), 1,17 (s, 9H), MS *m/z* 441,01(M + H)⁺

Exemplo 2:

Síntese de 4-{[(1*Z*)-(4-clorofenil)(pirrolidin-1-il)metileno]amino}-2-(dimetilamino)-1-fenil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de *terc*-butila



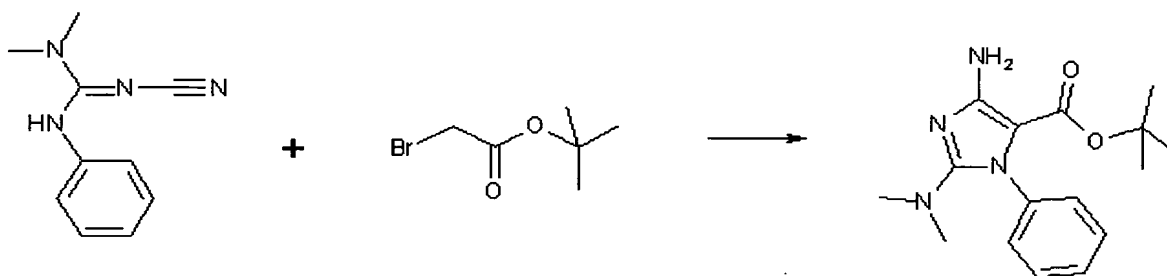
Esquema 9

O Iodometano (0,26 mmol) foi adicionado às gotas para uma
 5 solução agitada de 1-fenil-1*H*-imidazol-5-carboxilato (0,26 mmol) e
 carbonato de potássio (71 mg, 0,52 mmol) em DCM (5 ml) e acetona (1 ml).
 A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 4 horas antes da
 reação ter se completado. A mistura bruta foi usada sem trabalho na próxima
 reação. Pirrolidina (5 ml) foi adicionada a uma mistura bruta e a mistura
 10 resultante aquecida em refluxo por 6 horas. A reação foi esfriada em
 temperatura ambiente, lavadas com água, os orgânicos foram secados em
 MgSO₄, evaporados e purificados por cromatografia de coluna cintilante
 (DCM e metanol) para dar um sólido.

Rendimento: 29,4 %, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,27-7,18
 15 (m, 7H), 6,99 (d, 2H), 3,82-3,64 (m, 2H), 3,19-3,02 (m, 2H), 2,51 (s, 6H)
 1,98-1,75 (m, 4H), 1,17 (s, 9H), MS m/z 494,11 (M + H)⁺

Exemplo 3:

Síntese de 4-amino-2-(dimetilamino)-1-fenil-1*H*-imidazol-5-carboxilato *terc*-
 butila (usado como intermediário)



Esquema 10

K_2CO_3 (7,01 g, 50,75 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de *N'*-ciano-*N,N*-dimetil-*N'*-fenilguanidina (7,96 g, 42,29 mmol) em DMF (50 ml). Bromoacetato de *tert*-Butila (9,90 g, 50,75 mmol) foi adicionado às gotas e a mistura aquecida em 60°C por 4 horas. A mistura foi

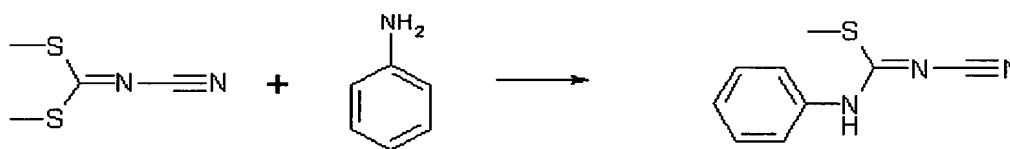
5 esfriada em temperatura ambiente antes de NaOH (4,23 g, 105,72 mmol) em água (100 ml) foi adicionado. Após agitação em temperatura ambiente por 1 hora a goma resultante foi decantada a partir da reação e dissolvida em diclorometano (100 ml). A camada orgânica foi lavada com água (100 ml) e secada (Na_2SO_4), filtrada e evaporada para dar um sólido que foi

10 recristalizado a partir de acetato de etila para dar um sólido branco (rendimento: 6,70 g, 52,4 %).

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40 - 7,23 (m, 5H), 5,02 (s, 2H), 2,61 (s, 6H), 1,22 (s, 9H), MS m/z 303,20 ($M + H$)⁺

Exemplo 4:

15 Síntese de *N*-ciano-*N'*-fenilimidotiocarbamato de metila (usado como intermediário)



Esquema 12

Anilina (0,093 mol) foi adicionada a uma solução de dimetilcianoditioimidocarbonato (0,146 mol) dissolvido em 250 ml de etanol (99.9 %). A suspensão foi aquecida por 3 horas. A reação foi deixada atingir

20 a temperatura ambiente e o precipitado resultante foi removido pela filtração.

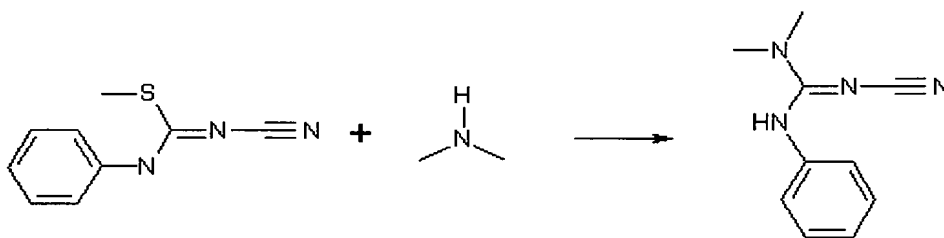
O sólido foi lavado com etanol resfriado e secado sob vácuo para produzir o produto. Rendimento: 78 %

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,91 (s, 1H), 7,46-7,24 (m, 5H), 2,47 (s, 3H)

5 MS m/z 192,05 (M + H)

Exemplo 5:

Síntese de metila N''-ciano-N'-fenil-N,N-dimetilguanidina (usado como intermediário)



Esquema 13

10 N-ciano-N'-fenilimidotiocarbamato de metila (0,156 mol) foi adicionado a uma solução fabricada recentemente de dimetilamina (0,313 mol) em EtOH (600 ml). A suspensão resultante foi submetida ao refluxo por 19 horas antes de ser evaporada até a secura. O óleo resultante foi aquecido em acetato de etila para o precipitado quando esfriado. O sólido foi lavado com acetato de etila esfriado e secado sob vácuo para produzir o produto
15 desejado. Rendimento 55,0 %

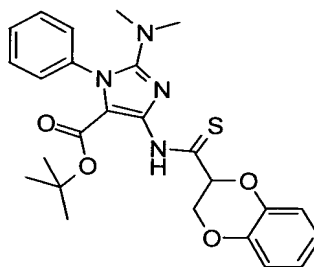
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,31 (t, 2H), 7,12 (t, 1H), 6,96 (d, 2H), 2,89 (s, 6H)

MS m/z 189,09 (M + H)⁺

20 Os compostos seguintes foram sintetizados em um método análogo aos exemplos descritos acima:

Exemplo 6:

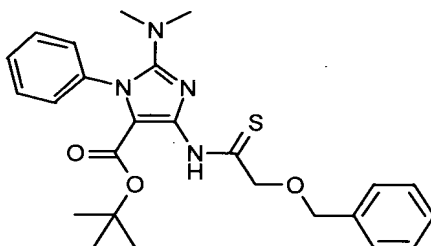
4-[(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-2-ilcarbonotioil)amino]-2-(dimetilamino)-1-fenil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de *terc*-butila



Rendimento: 45,1 %, ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 11,95 (s, 1H), 7,45-7,36 (m), 7,31-7,20 (m), 7,12-7,02 (m), 6,95-6,79 (m), 5,03 (q, 1H), 4,92 (q, 1H), 4,20-4,13 (m), 2,69 (s, 5H), 1,17 (s, 9H),
MS m/z 481,26 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

5 Exemplo 7:

4- {[2-(benzilóxi)etanotioil]amino}-2-(dimetilamino)-1-fenil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de *terc*-butila



Rendimento 24,1 %, ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 11,71 (s, 1H), 7,47-7,20 (m, 10H), 4,66 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 2,70 (s, 6H), 1,19 (s, 9H),
10 MS m/z 467,08 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$

Análise

A análise LC-MS foi realizada usando um sistema MUX-LTC ESP+ de sonda de Micromass 8, a pureza sendo determinada por comprimento de onda simples (254nm) de detecção UV. Cromatografia foi
15 realizada em uma coluna XterraTM MS C8 3,5um, 4.6 x 30 mm, 8 em paralelo. O fluxo de 15ml/min foi dividido em 8 colunas para dar uma taxa de fluxo de 1,9ml/min. Um gradiente de cromatografia de 10 minutos foi como os seguintes:

Fase móvel A: 95 % ACN + 5 % 0.010 M NH_4OAc

20

Fase móvel B: 5 % ACN + 95 % 0.010 M NH_4OAc

10 min	0,0 min	0 % A
	8,0 min	100 % A
	9,0 min	100 % A
	9,1 min	0 % A

5 A análise RMN foi realizada a 400 MHz.

Avaliação biológica

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

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

15 A potência dos compostos isto é a capacidade dos compostos para reduzir o EC₅₀ de GABA foi revelado pela concentração necessária para reduzir GABA's EC₅₀ por 50 %. Estas potências foram similar à potência relatada por CGP7930 (pode ser adquirido de Tocris, Northpoint, Fourth Way, Avonmouth, Bristol, BS11 8TA, UK) por Urwiler *et al.* CGP7930 aumentando a potência de GABA de EC₅₀ a cerca de 170-180 nM a EC₅₀ de
20 cerca de 35-50 nM.

PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

Materiais

25 O meio de cultura de célula F-12 misto de noz, meio de soro reduzido OPTI-MEM I, soro bovino fetal (FBS), solução de penicilina/estreptomicina (PEST), geneticina, HEPES ácido (4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfônico (tampão), solução de 1 M), solução salina balanceada de Hank (HBSS) e zeocina foram a partir de Life technologies (Paisley, Scotland); polietilenoimina, probenicida, baclofen e ácido γ -aminobutírico (GABA) foram a partir de Sigma (St Louis, USA); Fluo-3

AM foi de Molecular Probes (Oregon, USA). Ácido 4-Amino-n-[2,3-³H]butírico ([³H]GABA) foi de Amersham Pharmacia Biotech (Uppsala, Sweden).

Geração de linhas celulares que expressam o receptor GABA_B

5 GABA_BR1a e GABA_BR2 foram clonados a partir do cDNA do cérebro humano e subclonados em pCI-Neo (Promega) e pALTER-1 (Promega), respectivamente. Um vetor de expressão de proteína de fusão de GABA_BR1a-G_{αq15} foi construído usando o plasmídeo de cDNA de pCI-Neo-GABA_BR1a e pLEC₁-G_{αq15} (Molecular Devices, CA). A fim de tornar uma
10 toxina de coqueluche G_{αq15} insensível, Cys356 foi mudado por Gly usando metodologia PCR padrão com os iniciadores 5'-GGATCCATGGCATGCTGCCTGAGCGA-3' (direto) e 5'-GCGGCCGCTCAGAAGAGGCCGCGTCCTT-3' (reverso). O cDNA G_{αq15mut} foi ligado nos locais BamHI e NotI de pcDNA3.0 (Invitrogen). A seqüência que
15 codifica GABA_B R1a foi estendida por PCR a partir de pCI-Neo-GABA_BR1a usando os iniciadores, 5'-GGATCCCCGGGGAGCCGGGCCC-3' (direto) e 5'-GGATCCCTTATAAAGCAAATGCACTCGA-3' (reverso) e subclonados no local BamHI de pcDNA3.0-G_{αq15mut}.

A fim de otimizar a seqüência de consenso de Kozak de
20 GABA_BR2, a mutagênese in situ foi realizada usando o kit de mutagênese de locais alterados de acordo com instrução do fabricante (Promega) com o iniciador seguinte, 5'-GAATTCGCACCATGGCTTCCC-3'. O GABA_BR2 otimizado foi então limitado de pALTER-1 com Xho I + Kpn I e subclonados no vetor de expressão de mamífero pcDNA3.1(-)/Zeo
25 (Invitrogen) para produzir a construção final, pcDNA3.1(-)/Zeo-GABA_BR2.

Para geração de linhas celulares estáveis, as células CHO-K1 foram desenvolvidas em meios suplementados de F-12 (Ham) de mistura de noz com 10 % de FBS, 100 U/ml de Penicilina e 100 µg/ml de Estreptomicina a 37° C em uma incubadora de CO₂ umidificada. As células foram separadas

com 1 mM EDTA em PBS e 1 milhão de células foram semeadas em placas de Petri de 100 mm. Após 24 horas o meio de cultura foi recolocado com OptiMEM e incubado por 1 hora em uma incubadora de CO₂.

Para geração de uma linha celular que expressam o heterodímero de GABA_BR1a/GABA_BR2, o plasmídeo DNA (4 µg) de GABA_BR2 de plasmídeo DNA (4 µg) de GABA_BR1a e lipofectamina (24 µl) foram misturados em 5 ml de OptiMEM e incubado por 45 minutos em temperatura ambiente. As células foram expostas ao meio de transfecção por 5 horas, que então foi recolocado com meio de cultura. As células foram cultivadas por 10 dias adicionais antes do agente de seleção (300 µg/ml de higromicina e 400 µg/ml de geneticina) foram adicionados. Vinte e quatro dias após a transfecção, a classificação celular simples em placas de 96 reservatórios por citometria de fluxo foi realizada usando um FACS Vantage SE (Becton Dickinson, Palo Alto, CA). Após a expansão, a resposta funcional do receptor de GABA_B foi testada usando o ensaio de FLIPR descrito abaixo. O clone com a resposta funcional mais alta foi coletado, expandido e então subclonado pela classificação celular simples. A linha celular clonal com a resposta de pico mais alta no FLIPR foi usado no presente estudo.

Para geração de uma linha celular estável que expressa a proteína de fusão GABA_BR1a-G_{αq15} e plasmídeo DNA (8 µg) de GABA_BR2 de plasmídeo DNA (8 µg) de GABA_BR2, GABA_BR1a-G_{αq15mut} e lipofectamina (24 µl) foram misturados em 5 ml de OptiMEM e incubado por 45 minutos em temperatura ambiente. As células foram expostas ao meio de transfecção por 5 horas, que então foi recolocada com meio de cultura. Após quarenta e oito horas, as células foram separadas e seladas em placas de 6 reservatórios (2000 células/reservatório) e desenvolvidas em meio de cultura suplementada com geneticina (400 µg/ml) e zeocina (250 µg/ml). Após 4 dias, as células a partir de colônias simples foram coletadas e transferidas a uma placa de 24 reservatórios. Após 10 dias, os clones celulares foram

semeadas em frascos T-25 e desenvolvidos por 16 dias adicionais de foram testados pela resposta funcional mediada pelo receptor de GABA_B. Os clones que mostraram resposta de pico mais alta foram coletados e subclonados por semear as células em placas de 6 reservatórios (1000 células/reservatório) e repetindo-se as etapas descritas acima. A linha celular clonal que dá a resposta de pico mais alta no FLIPR foi usado no presente estudo.

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

A medição de liberação dependente do receptor de GABA_B de cálcio intracelular no leitor de placa formadora de imagem de fluorescência (FLIPR) foi realizada como descrito por Coward et al. *Anal. Biochem.* (1999) 270, 242-248, com algumas modificações. As células CHO transferidas foram cultivadas em F-12 (HAM) de mistura de noz com Glutamax-I e suplementadas com 10 %, 100 U/ml de Penicilina e 100 µg/ml de estreptomicina, 250 µg/ml de zeocina e 400 µg/ml de geneticina. Vinte quatro antes ao experimento as células (35.000 células/reservatório) foram semeadas em placas revestidas com poli-D-lisina de 96 reservatórios de paredes negras (Becton Dickinson, Bedford, UK) em meio de cultura sem agentes de seleção. O meio de cultura celular foi aspirado e 100 µl de Fluo-3 de solução de carregamento (4 µM Fluo-3, 2,5 mM probenecida e 20 mM de Hepes em F-12 (Ham) de mistura de noz) foi adicionado. Após incubação por 1 hora a 37°C em uma incubadora 5 % de CO₂, a solução de pigmento foi aspirada e as células foram lavadas 2 vezes com 150 µl de solução de lavagem (2,5 mM de probenecida e 20 mM de Hepes em HBSS) seguido pela adição de 150 µl de solução de lavagem. As células foram então submetidas a ensaio no leitor de placa formadora de imagem de fluorescência (Molecular Devices Corp., CA, USA). Os compostos testados foram diluídos nas concentrações de 50 µM em HBSS contendo 20 mM de Hepes e 5 % de DMSO e adicionados em um volume de 50 µl. A fluorescência foi submetida a amostragem a cada segundo

por 60 segundos (10 segundos antes e 50 segundos após a adição do composto testado) antes de GABA (50 µl 7,6 nM-150 µM) foi adicionado e a amostragem continuou a cada seis segundos por 120 segundos adicionais.

GTP γ S

5 Os ensaios de ligação [35 S]-GTP γ S foram realizados a 30° C por 45min no tampão de membrana (100mM de NaCl, 5mM, 1mM de EDTA, 50mM de HEPES, pH 7,4) contendo 0,025µg/µl de proteína de membrana (preparado a partir de linhas celulares descritas acima) com 0,01 % de soro de albumina bovino (ácido graxo livre), 10µM GDP, 100µM DTT e 0,53nM
10 [35 S]-GTP γ S (Amersham-Pharmacia Biotech) em um volume de 200µl. A ligação não específica foi determinada na presença de 20µM GTP γ S. A reação foi iniciada pela adição de GABA em concentração entre 1mM e 0,1nM na presença ou ausência de concentração requerida de PAM. A reação foi terminada pela adição de tampão de lavagem gelado (50mM de Tris-HCl,
15 5mM de MgCl₂, 50mM de NaCl, pH 7,4) seguido por filtração rápida sob vácuo através de filtros de fibra de vidro Printed Filtermat A (Wallac) (0,05 % PEI tratado) usando um Micro 96 Harvester (Skatron Instruments). Os filtros foram secados por 30 min a 50° C, então a almofada cintilante de parafina foi fundida nos filtros e a radioatividade ligada foi determinada usando um
20 contador de cintilação 1450 Microbeta Trilux (Wallac).

Cálculos

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

A potência de PAM no ensaio de GTP γ S foi determinada pela plotagem do log EC₅₀ por GABA contra a concentração de log do modulador alostérico positivo na presença cuja medição foi realizada.

Geralmente, a potência dos compostos da fórmula (I) varia de

EC₅₀s entre 30 μ M e 0,001 μ M. Exemplos de valores EC₅₀ individuais:

COMPOSTO	EC ₅₀ (μ M)
4-{[(1 <i>Z</i>)-(4-clorofenil)(pirrolidin-1-il)metileno]amino}-2-(dimetilamino)-1-fenil-1 <i>H</i> -imidazol-5-carboxilato de <i>terc</i> -butila (exemplo 2)	2,38
4-[(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-2-ilcarbonotioil)amino]-2-(dimetilamino)-1-fenil-1 <i>H</i> -imidazol-5-carboxilato de <i>terc</i> -butila (exemplo 6)	2,27

Efeito dos compostos em Modelo IBS (distensão colorretal)

Distensão colorretal (CRD)

Para CRD, um balão de polietileno de 3 cm com um cateter de
 5 conexão (feito em casa) é inserido no cólon distal, 2 cm da base do balão ao
 ânus, durante anestesia de isoflurano leve (Forene[®], Abbott Scandinavia AB,
 Sweden). O cateter é fixado à base da calda com fita. No mesmo tempo, um
 cateter intravenoso (Neoflon[®], Becton Dickinson AB, Sweden) é inserido em
 uma veia da calda para administração dos compostos. A seguir, os ratos são
 10 colocados em gaiolas de Bollman e deixados para se recuperar da sedação por
 pelo menos 15 minutos antes de começar os experimentos.

Durante o procedimento CRD, os balões são conectados ao
 transdutores de pressão (P-602, CFM-k33, 100 mmHg; Bronkhorst Hi-Tec,
 Veenendal, The Netherlands). Um barostato customizado (AstraZeneca,
 15 Mölndal, Sweden) é usado para controlar a inflação de ar e a pressão intra-
 balão. Um software de computador customizado (PharmLab on-line 4.0.1)
 rodando em um PC padrão é usado para controlar o barostato e para realizar a
 coleta de dados e armazenagem. O paradigma de distensão gerado pelo
 barostato são atingidos pela geração de padrões de pulso em um canal de
 20 produção análoga. Os paradigmas CRD usados consistem em distensões
 fásicas repetidas, 12 vezes a 80 mmHg, com uma duração de pulso de
 intervalos de 30 segundos a 5 minutos.

As respostas ao CRD são avaliadas por gravação e
 quantificação de mudanças fásicas em pressão intra-balão durante os pulsos
 25 de distensão. As oscilações de pressão durante a inflação isobárica de balão

intracolônico refletem contrações do músculo abdominal associados ao procedimento de distensão e, portanto, são considerados uma determinação válida da resposta visceromotor (VMR) associada à presença de dor de origem visceral.

5 *Coleta de dados e análise*

Os sinais de pressão do balão são submetidos a amostragem a 50 Hz e posteriormente submetidos à filtração digital. Um filtro *de* passagem alta a 1 HZ é usado para separar a mudança de pressão que induz a contração da pressão variada baixa gerado pelo barostato. Uma resistência no fluxo de ar entre o gerador de pressão e o transdutor de pressão ainda intensifica as variações de pressão induzida pela contrações abdominais do animal. Além disso, um filtro e interrupção de faixa de 49 a 51 HZ é usado para remover interferência de frequência de linha. Um software de computador customizado (PharmLab off-line 4.0.1) é usado para quantificar as mudanças fásicas dos sinais de pressão do balão. O valor retificado médio (ARV) dos sinais de pressão do balão é calculado pelo período de 30 segundos antes do pulso (atividade de linha de base) e para a duração do pulso (como uma medida do VMR para distensão). Quando realiza-se a análise de pulso, o primeiro e o último segundo de cada pulso são excluídos visto que estes refletem os sinais produzidos pelo barostato durante a inflação e deflação do balão e do e não se originam do animal.

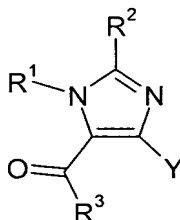
Resultados

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

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que é da fórmula geral

(I)



(I)

em que

5 R^1 representa alquila C_1-C_{10} ; alquenila C_2-C_{10} ; alquinila C_2-C_{10} ; ou cicloalquila C_3-C_{10} , cada um opcionalmente substituído por um ou mais de alcóxi C_1-C_{10} , cicloalquila C_3-C_{10} , tioalcóxi C_1-C_{10} , SO_3R^7 , halogênio(s), hidróxi, mercapto, ácido carboxílico, $CONR^8R^9$, NR^8COR^9 , CO_2R^{10} , nitrila ou um ou dois grupos de arila e heteroarila ou

10 R^1 representa arila ou heteroarila, cada um opcionalmente substituído por um ou mais de alquila C_1-C_{10} , alquenila C_2-C_{10} , alquinila C_2-C_{10} , cicloalquila C_3-C_{10} , alcóxi C_1-C_{10} , tioalcóxi C_1-C_{10} , halogênio(s), hidróxi, mercapto, nitro, ácido carboxílico, $CONR^8R^9$, NR^8COR^9 , CO_2R^{10} , nitrila ou um ou dois grupos de arila ou heteroarila;

15 R^2 representa alquila C_1-C_6 , alcóxi C_1-C_6 ou NR^5R^6 ; opcionalmente substituído por um ou mais de alcóxi C_1-C_{10} , cicloalquila C_3-C_{10} , tioalcóxi C_1-C_{10} , halogênio(s), hidróxi, mercapto, ácido carboxílico, $CONR^8R^9$, NR^8COR^9 , CO_2R^{10} , nitrila ou um ou dois grupos de arila e heteroarila;

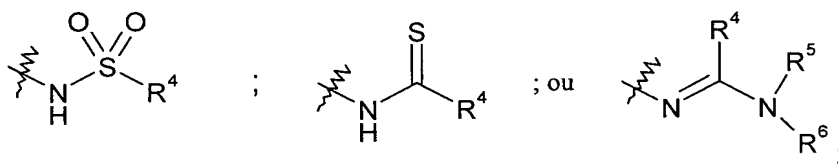
20 R^3 representa alcóxi C_1-C_{10} , opcionalmente substituído por um ou mais de tioalcóxi C_1-C_{10} , cicloalquila C_3-C_{10} , ceto, halogênio(s), hidróxi, mercapto, ácido carboxílico, $CONR^8R^9$, NR^8COR^9 , CO_2R^{10} , nitrila ou um ou dois grupos de arila e heteroarila; alquila C_1-C_{10} ; alquenila C_2-C_{10} ; alquinila C_2-C_{10} ; ou cicloalquila C_3-C_{10} , cada um opcionalmente substituído por um ou

mais de alcóxi C_1-C_{10} , tioalcóxi C_1-C_{10} , cicloalquila C_3-C_{10} , ceto, halogênio(s), hidróxi, mercapto, ácido carboxílico, $CONR^8R^9$, NR^8COR^9 , CO_2R^{10} , nitrila ou um ou dois grupos de arila e heteroarila ou

5 R^3 representa arila ou heteroarila, cada um opcionalmente substituído por um ou mais de alquila C_1-C_{10} , alquenila C_2-C_{10} , alquinila C_2-C_{10} , cicloalquila C_3-C_{10} , alcóxi C_1-C_{10} , tioalcóxi C_1-C_{10} , halogênio(s), hidróxi, mercapto, nitro, ácido carboxílico, $CONR^8R^9$, NR^8COR^9 , CO_2R^{10} , nitrila ou um ou dois grupos de arila e heteroarila ou

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

Y representa



15 R^4 representa alquila C_1-C_{10} ; alquenila C_2-C_{10} ; alquinila C_2-C_{10} ; alcóxi C_1-C_{10} ; ou cicloalquila C_3-C_{10} , cada um opcionalmente substituído por um ou mais de alcóxi C_1-C_{10} , cicloalquila C_3-C_{10} , tioalcóxi C_1-C_{10} , halogênio(s), hidróxi, mercapto, ceto, ácido carboxílico, $CONR^8R^9$, NR^8COR^9 , CO_2R^{10} , COR^{10} , nitrila, $SO_2NR^8R^9$, SO_2R^{11} , $NR^8SO_2R^9$, $NR^8C=ONR^9$ ou um ou dois grupos de arila e heteroarila ou

20 R^4 representa arila ou heteroarila, cada um opcionalmente substituído por um ou mais de alquila C_1-C_{10} , alquenila C_2-C_{10} , alquinila C_2-C_{10} , cicloalquila C_3-C_{10} , alcóxi C_1-C_{10} , tioalcóxi C_1-C_{10} , halogênio(s), hidróxi, mercapto, nitro, ácido carboxílico, $CONR^8R^9$, NR^8COR^9 , CO_2R^{10} , SO_3R^7 , nitrila ou um ou dois grupos de arila ou heteroarila;

25 R^5 representa hidrogênio, alquila C_1-C_{10} ; alquenila C_2-C_{10} ; alquinila C_2-C_{10} ; ou cicloalquila C_3-C_{10} , cada um opcionalmente substituído por um ou mais de alcóxi C_1-C_{10} , cicloalquila C_3-C_{10} , tioalcóxi C_1-C_{10} , halogênio(s), hidróxi, mercapto, ácido carboxílico, $CONR^8R^9$, NR^8COR^9 ,

CO_2R^{10} , nitrila ou um ou dois grupos de arila e heteroarila;

R^5 representa arila ou heteroarila, cada um opcionalmente substituído por um ou mais de alquila $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, alquenila $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, alquinila $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, cicloalquila $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, alcóxi $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, tioalcóxi $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, halogênio(s), hidróxi, mercapto, nitro, ácido carboxílico, CONR^8R^9 , NR^8COR^9 , CO_2R^{10} , nitrila ou um ou dois grupos de arila e heteroarila;

R^6 representa hidrogênio, alquila $\text{C}_1\text{-C}_{10}$; alquenila $\text{C}_2\text{-C}_{10}$; alquinila $\text{C}_2\text{-C}_{10}$; ou cicloalquila $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, cada um opcionalmente substituído por um ou mais de alcóxi $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, cicloalquila $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, tioalcóxi $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, halogênio(s), hidróxi, mercapto, ácido carboxílico, CONR^8R^9 , NR^8COR^9 , CO_2R^{10} , nitrila ou um ou dois grupos de arila e heteroarila;

R^6 representa arila ou heteroarila, cada um opcionalmente substituído por alquila $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, alquenila $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, alquinila $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, cicloalquila $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, alcóxi $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, tioalcóxi $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, halogênio(s), hidróxi, mercapto, nitro, ácido carboxílico, CONR^8R^9 , NR^8COR^9 , CO_2R^{10} , nitrila ou um ou dois grupos de arila e heteroarila;

ou R^5 e R^6 juntos formam um anel que consiste de 3 a 7 átomos selecionados de C, N e O, em que o dito anel é opcionalmente substituído por um ou mais de alquila $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, alquenila $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, alquinila $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, cicloalquila $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, alcóxi $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, tioalcóxi $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, halogênio(s), hidróxi, mercapto, nitro, ceto, ácido carboxílico, CONR^8R^9 , NR^8COR^9 , CO_2R^{10} , nitrila ou um ou dois grupos de arila e heteroarila;

R^7 cada um e independentemente representa alquila $\text{C}_1\text{-C}_{10}$;

R^8 cada um e independentemente representa hidrogênio, alquila $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, arila ou heteroarila, em que a dita arila ou heteroarila ainda pode ser opcionalmente substituída por um ou mais de halogênio(s), alquila $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, alcóxi $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ou tioalcóxi $\text{C}_1\text{-C}_{10}$;

R^9 cada um e independentemente representa hidrogênio, alquila $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, arila ou heteroarila, em que a dita arila ou heteroarila ainda

pode ser opcionalmente substituída por um ou mais de halogênio(s), alquila C₁-C₁₀, alcóxi C₁-C₁₀ ou tioalcóxi C₁-C₁₀;

R¹⁰ cada um e independentemente representa alquila C₁-C₁₀, opcionalmente substituído por arila ou heteroarila, em que a dita arila ou heteroarila ainda pode ser opcionalmente substituída por um ou mais de halogênio(s), alquila C₁-C₁₀, alcóxi C₁-C₁₀ ou tioalcóxi C₁-C₁₀;

R¹¹ representa alquila C₁-C₁₀, arila ou heteroarila, em que a dita arila ou heteroarila ainda pode ser opcionalmente substituída por um ou mais de halogênio(s), alquila C₁-C₁₀, alcóxi C₁-C₁₀ ou tioalcóxi C₁-C₁₀;

cada um de alquila, alquenila, alquinila e cicloalquila usado na definição de R¹ e R³-R¹¹ pode independentemente ter um ou mais átomos de carbono substituídos por O, N ou S; em que nenhum de O, N ou S é na posição adjacente para qualquer outro O, N ou S;

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

com a condição que R² pode apenas representar alcóxi se Y representar NHSO₂ ou NHCS;

bem como sais farmacêutica e farmacologicamente aceitáveis destes, e enantiômeros de composto da fórmula (I) e sais destes.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que em que R¹ representa alquila C₁-C₄, opcionalmente substituído por uma arila ou dois grupos heteroarila.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R¹ representa arila, opcionalmente substituído por um ou mais de alquila C₁-C₁₀, alquenila C₂-C₁₀, alquinila C₂-C₁₀, cicloalquila C₃-C₁₀, alcóxi C₁-C₁₀, tioalcóxi C₁-C₁₀, SO₃R⁷, halogênio(s), hidróxi, mercapto, nitro, ácido carboxílico, CONR⁸R⁹, NR⁸COR⁹, CO₂R¹⁰, nitrila ou um ou dois grupos de arila e heteroarila.

4. Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que R^1 representa fenila não substituída.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, caracterizado pelo fato de que R^2 representa alquila C_1 - C_4 .

5 6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, caracterizado pelo fato de que R^3 representa alcóxi C_1 - C_4 , opcionalmente substituído por um ou mais de tioalcóxi C_1 - C_{10} , cicloalquila C_3 - C_{10} , ceto, halogênio(s), hidróxi, mercapto, ácido carboxílico, $CONR^8R^9$, NR^8COR^9 , CO_2R^{10} , nitrila ou um ou dois grupos de arila e heteroarila.

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

15 8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, caracterizado pelo fato de que R^4 representa alquila C_1 - C_7 , alquenila C_2 - C_7 , alquinila C_2 - C_7 ou cicloalquila C_3 - C_7 , opcionalmente substituído por um ou mais de alcóxi C_1 - C_{10} , cicloalquila C_3 - C_{10} , tioalcóxi C_1 - C_{10} , halogênio(s), hidróxi, mercapto, ácido carboxílico, $CONR^8R^9$, NR^8COR^9 ,
20 CO_2R^{10} , nitrila, $SO_2NR^8R^9$, $NR^8SO_2R^9$, $NR^8C=ONR^9$ ou um ou dois grupos de arila ou heteroarila.

9. Composto de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que R^4 representa alquila C_1 - C_4 , opcionalmente substituído por um ou dois grupos de arila ou heteroarila.

25 10. Composto de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que R^4 representa alquila C_1 - C_4 , substituído por um ou dois grupos de arila ou heteroarila.

11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, caracterizado pelo fato de que R^4 representa arila ou heteroarila,

opcionalmente substituído por um ou mais de alquila C_1-C_{10} , alquenila C_2-C_{10} , alquinila C_2-C_{10} , cicloalquila C_3-C_{10} , alcóxi C_1-C_{10} , tioalcóxi C_1-C_{10} , halogênio(s), hidróxi, mercapto, nitro, ácido carboxílico, $CONR^8R^9$, NR^8COR^9 , CO_2R^{10} , nitrila ou um ou dois grupos de arila e heteroarila.

5 12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 11, caracterizado pelo fato de que R^5 representa alquila C_{1-4} .

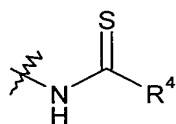
13. Composto de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que R^5 representa metila.

10 14. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 13, caracterizado pelo fato de que R^6 representa alquila C_{1-4} .

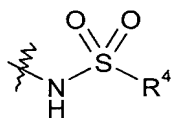
15 15. Composto de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que R^6 representa metila.

16. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 11, caracterizado pelo fato de que R^5 e R^6 formam um anel que consiste de 5 ou 6 átomos selecionados de C, O e N.

17. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 11, caracterizado pelo fato de que Y representa



18. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 11, caracterizado pelo fato de que Y representa



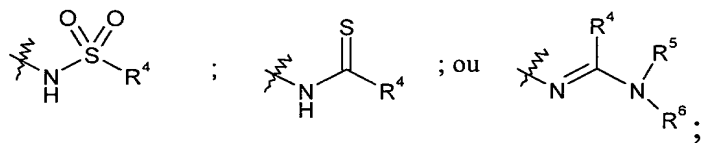
20 19. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que

R^1 representa arila;

R^2 representa NR^5R^6 ;

R^3 representa alcóxi C_1-C_{10} ;

Y representa



R^4 representa alquila $\text{C}_1\text{-C}_{10}$; opcionalmente substituído por uma arila; ou

R^4 representa arila ou heteroarila, cada um opcionalmente substituído por um halogênio;

R^5 representa hidrogênio, alquila $\text{C}_1\text{-C}_{10}$;

R^6 representa hidrogênio, alquila $\text{C}_1\text{-C}_{10}$;

ou R^5 e R^6 juntos formam um anel que consiste de 3 a 7 átomos selecionados de C ou N;

em que a alquila usada na definição de R^4 pode ter um átomo de carbono substituído por O.

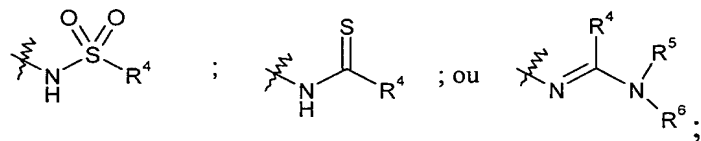
20. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que

R^1 representa arila;

R^2 representa NR^5R^6 ;

R^3 representa alcóxi $\text{C}_1\text{-C}_4$;

Y representa



R^4 representa alquila $\text{C}_1\text{-C}_{10}$; opcionalmente substituído por uma arila; ou

R^4 representa arila ou heteroarila, cada um opcionalmente substituído por um halogênio;

R^5 representa alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$;

R^6 representa hidrogênio, alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$;

ou R^5 e R^6 juntos formam um anel que consiste de 5 a 6

átomos selecionados de C ou N;

em que a alquila usada na definição de R⁴ pode ter um átomo de carbono substituído por O.

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

4-{[(4-clorofenil)carbonotioil]amino}-2-(dimetilamino)-1-fenil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de *terc*-butila;

4-{[(1*Z*)-(4-clorofenil)(pirrolidin-1-il)metileno]amino}-2-(dimetilamino)-1-fenil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de *terc*-butila;

4-[(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-2-ilcarbonotioil)amino]-2-(dimetilamino)-1-fenil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de *terc*-butila; e

4-{[2-(benzilóxi)etanotioil]amino}-2-(dimetilamino)-1-fenil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de *terc*-butila.

22. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 21 e um carreador ou diluente farmacêuticamente aceitável.

23. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 21, caracterizado pelo fato de que é para o uso em terapia.

24. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 21, opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABA_B, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para o tratamento de doença de refluxo gastroesofágico (GERD).

25. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 21, opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABA_B, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para evitar refluxo.

26. Uso de um composto como definido em qualquer uma das

reivindicações de 1 a 21, opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABA_B, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para a inibição de relaxamento do esfíncter esofágico inferior transitório (TLESRs).

5 27. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 21, opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABA_B, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio gastrointestinal funcional.

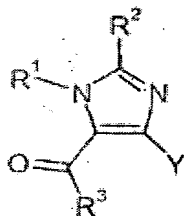
10 28. Uso de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que o dito distúrbio gastrointestinal funcional é dispepsia funcional.

 29. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 21, opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABA_B, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para o tratamento de síndrome do intestino irritável (IBS).

15 30. Uso de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de que o dito IBS é IBS de predominante na constipação.

 31. Uso de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de que o dito IBS é IBS predominante na diarreia.

20 32. Uso de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de que o dito IBS é IBS predominante no movimento do intestino alternante.



PI0620372-8

RESUMO

“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO”

A presente invenção diz respeito a novos derivados de imidazol tendo um efeito modulador do receptor (GBR) de GABAB alostérico positivo, métodos para a preparação dos ditos compostos e a seu uso, opcionalmente em combinação com um agonista de GABAB, para a inibição de relaxamentos do esfíncter esofágico inferior transitórios, para o tratamento de doença do refluxo gastroesofágico, bem como para o tratamento de distúrbios gastrointestinais funcionais e síndrome do intestino irritável (IBS). Os compostos são representados pela fórmula geral (I) em que R^1 , R^2 , R^3 e Y são como definidos no relatório descritivo. Por exemplo, R^1 pode ser fenila, R^2 pode ser dimetilamino, R^3 pode ser um alcóxi e Y pode ser um substituinte ligado por tioilamino ou metilenoamino contendo um grupo arila.