

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

(21) PI 0807552-2 A2



(22) Data de Depósito: 08/01/2008
(43) Data da Publicação: 01/07/2014
(RPI 2269)

(51) Int.Cl.:
C07D 263/32
C07D 263/60
C07D 277/30
C07D 513/04
A61K 31/421
A61K 31/423
A61K 31/426
A61K 31/429
A61P 3/00

(54) Título: COMPOSTOS E MÉTODOS PARA
MODULAR RECEPTORES ACOPLADOS À PROTEÍNA
G

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 22/02/2007 US 60/891,178

(73) Titular(es): Irm LLC

(72) Inventor(es): Christopher Cow, Gerald Lelais, Mihai
Azimioara, Robert Eppler, Ross Russo, Victor Nikulin

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2008050507 de
08/01/2008

(87) Publicação Internacional: WO 2008/103501 de
28/08/2008

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS E MÉTODOS PARA MODULAR RECEPTORES ACOPLADOS À PROTEÍNA G**".

Referência Cruzada a Pedidos Relacionados

- 5 Este pedido reivindica o benefício do pedido provisório US série número 60/891.178, depositado em 22 de fevereiro de 2007, que está aqui incorporado em sua integridade a título de referência.

Campo Técnico

- 10 A presente invenção refere-se, de um modo geral, a receptores acoplados à proteína G.

Antecedentes da Invenção

- 15 Receptores acoplados à proteína G (GPCRs) constituem uma classe importante de proteínas responsáveis pela transdução de um sinal em uma célula. Com a ligação de um ligante a uma porção extracelular de um GPCR, um sinal é transduzido na célula o que resulta em uma alteração em uma propriedade biológica ou fisiológica da célula. GPCRs, junto com proteínas G e efetores (enzimas intracelulares e canais modulados por proteínas G), são os ingredientes de um sistema de sinalização modular que conecta o estado de segundos mensageiros intracelulares a entradas extra-
20 celulares.

- Genes de GPCR e produtos gênicos são potenciais agentes causadores de doenças (Spiegel *et al.*, J. Clin. Invest. 92:1119 1125 (1993)). Por exemplo, foi mostrado que defeitos específicos no gene rodopsina e no gene receptor de vasopressina V2 causam várias formas de retinite pigmentosa (Nathans *et al.*, Annu. Rev. Genet. 26:403 424 (1992)), e diabetes insípido nefrogênico (Holtzman *et al.*, Hum. Mol. Genet. 2:1201 1204 (1993)). Estes receptores são importantes tanto para os processos do sistema nervoso central quanto para os processos fisiológicos periféricos.

- 30 O receptor acoplado à proteína G 120 (GPR120) é um receptor acoplado à proteína G órfão que é abundantemente expresso no intestino, e funciona como um receptor para ácidos graxos livres de cadeia longa e insaturados (FFAs). (Hirasawa *et al.*, Nature Medicine 11:90-94 (2005)). Já foi

reportado que a estimulação de GPR120 por FFAs promove a secreção de peptídio-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e aumenta a insulina circulante, e ativa a cascata de quinases reguladas por sinais extracelulares (ERK). (Katsuma *et al.*, J. Biol. Chem. 280:19507-19515 (2005)). Periféricamente, o

5 GLP-1 afeta a motilidade intestinal, e inibe a secreção de ácido gástrico e glucagon. No sistema nervoso central, o GLP-1 induz a saciedade, levando a um ganho de peso reduzido. No pâncreas, o GLP-1 induz a expansão de massa de células β secretoras de insulina, além do aumento da secreção de insulina estimulada por glicose. (MacDonald *et al.*, Diabetes 51:Suppl. 3

10 S434-S442 (2002)).

Dada a importância do GLP-1 como uma potente incretina insulino-trópica e no controle do apetite e da alimentação, o GPR120 é um alvo promissor para o tratamento de diabetes, obesidade e outros distúrbios alimentares. Por causa da importância dos GPCRs como alvos para ação e

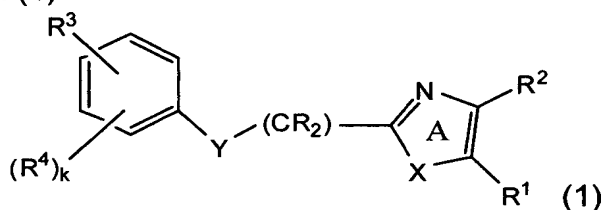
15 desenvolvimento de fármacos, ainda existe a necessidade de desenvolvimento de agentes que modulam a ação do GPCR.

Descrição da Invenção

A invenção oferece compostos, composições farmacêuticas e métodos de uso de tais compostos para modular receptores acoplados à proteína G, mais particularmente GPR120.

20

Em um aspecto, a presente invenção oferece compostos compreendendo a fórmula (1):

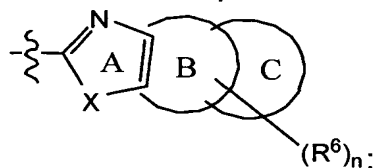


ou sais, hidratos, solvatos e profármacos farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, em que:

- 25 X é O ou S;
 Y é NR, O ou S;
 um de R¹ ou R² é H ou C₁₋₆ alquila, e o outro de R¹ ou R² é fenila; a referida fenila é opcionalmente substituída com halo, C₁₋₆ alquila halo-

genado, C₂₋₆ alquenila, C₃₋₆ alquinila, C₃₋₇ cicloalquila, um C₁₋₆ alcóxi opcionalmente halogenado, ou OR⁵; ou

R¹ e R² juntos com o anel A podem formar



R³ é -O-(CR⁷₂)_m-CO₂-R ou -(CR⁷₂)_m-CO₂-R;

5 R⁴ é C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₃₋₆ alquinila, halo, ou C₁₋₆ alcóxi;
ou

R³ e R⁴ ou dois R⁴ adjacentes juntos com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados podem formar um anel carbocíclico ou um anel heterocíclico de 4-7 membros, saturado ou insaturado, contendo N, O ou S;
10 em que o referido anel carbocíclico ou anel heterocíclico é substituído com -O-(CR⁷₂)_m-CO₂-R ou -(CR⁷₂)_m-CO₂-R;

R⁵ é a C₃₋₇ cicloalquila, ou um anel arila, heteroarila ou heterocíclico de 5-7 membros contendo N, O ou S, cada um deles sendo opcionalmente substituído;

15 R⁶ é um substituinte em qualquer posição no anel B ou no anel C, e é halo, uma C₁₋₆ alquila opcionalmente halogenada, C₂₋₆ alquenila, C₃₋₆ alquinila, um C₁₋₆ alcóxi opcionalmente halogenado, ou OR⁵;

cada R⁷ é H, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenileno ou OR;

cada R é H ou C₁₋₆ alquila;

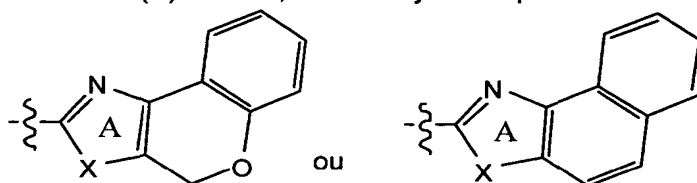
20 o anel B é um anel carbocíclico ou um anel heterocíclico de 4-7 membros, saturado ou insaturado, contendo N, O ou S;

o anel C é arila;

k é 0-4; e

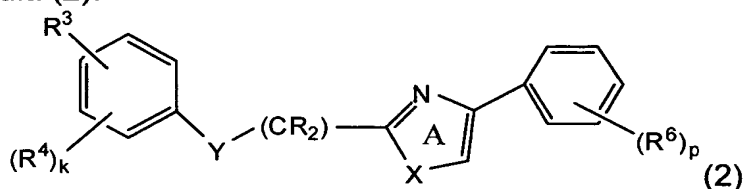
m e n são independentemente 0-6.

25 Na fórmula (1) acima, R¹ e R² juntos podem formar



Na fórmula (1) acima, n pode ser 0.

Em uma modalidade, a invenção oferece compostos compreendendo a fórmula (2):



em que p é 0-5;

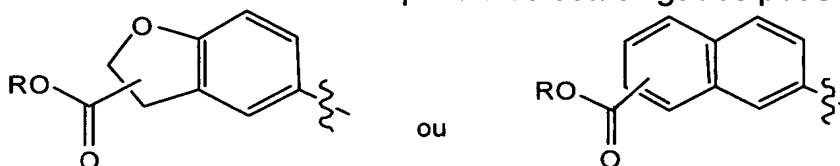
- 5 R^6 é halo, uma C_{1-6} alquila opcionalmente halogenada, C_{2-6} alquenila, C_{3-6} alquinila, um C_{1-6} alcóxi opcionalmente halogenado, ou OR^5 ; e X, Y, R, R^3 , R^4 , e k são como definidos na fórmula (1).

Na fórmula (2) acima, p pode ser 1-2 e R^6 é halo. Em alguns exemplos, R^6 é cloro.

- 10 Nas fórmulas (1) e (2) acima, k pode ser 1 e R^4 é C_{1-6} alquila ou C_{1-6} alcóxi.

Nas fórmulas (1) e (2) acima, m pode ser 0-3.

Nas fórmulas (1) e (2) acima, R^3 e R^4 ou dois R^4 adjacentes juntos com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados podem formar



- 15 Em um outro aspecto, a presente invenção oferece composições farmacêuticas compreendendo um composto de fórmula (1) ou (2), e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

- Em ainda um outro aspecto, a invenção oferece métodos para modular o receptor acoplado à proteína G 120 (GPR120), que compreende
- 20 administrar a um sistema celular ou tecidual ou a um mamífero, uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto compreendendo a fórmula (1) ou (2), ou sais farmacêuticamente aceitáveis ou composições farmacêuticas dos mesmos, e opcionalmente em combinação com um segundo agente terapêutico, dessa forma modulando o referido GPR120. Em modalidades particulares,
- 25 os compostos da invenção são agonistas de GPR120.

A invenção também oferece métodos para prevenir, melhorar ou tratar uma condição mediada pelo receptor acoplado à proteína G 120 (GPR120), que compreende administrar a um sistema celular ou tecidual ou a um mamífero, uma quantidade eficaz de um composto compreendendo a fórmula (1) ou (2), ou sais farmacêuticamente aceitáveis ou composições farmacêuticas dos mesmos, e opcionalmente com um segundo agente terapêutico, dessa forma tratando a referida condição.

Além disso, a presente invenção oferece o uso de um composto de fórmula (1) ou (2), para tratar uma condição mediada pelo receptor acoplado à proteína G 120 (GPR120). A presente invenção também oferece o uso de um composto de fórmula (1) ou (2) na produção de um medicamento para tratar uma condição mediada por GPR120.

Exemplos de condições que podem ser melhoradas ou tratadas através do uso dos compostos da invenção incluem, porém, sem limitação diabetes tal como diabetes melito, dislipidemia tal como hiperlipidemia, obesidade ou anorexia.

Definições

"Alquila" refere-se a uma porção e como um elemento estrutural de outros grupos, por exemplo alquila e alcóxi halo-substituídos, e pode ser de cadeia reta ou ramificada. Uma alquila, alquenila ou alquinila opcionalmente substituída conforme usado neste relatório pode ser opcionalmente halogenado (por exemplo, CF_3), ou pode ter um ou mais carbonos que é substituído com um heteroátomo, tal como NR, O ou S (por exemplo, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, alquiltióis, tioalcóxi, alquilaminas, etc.).

"Arla" refere-se a um anel aromático monocíclico ou bicíclico fundido contendo átomos de carbono. Por exemplo, arila pode ser fenila ou naftila. "Arileno" significa um radical divalente derivado de um grupo arila.

"Heteroarila" conforme usado neste relatório é como definido para arila acima, onde um ou mais dos membros do anel é um heteroátomo. Exemplos de heteroarilas incluem, porém, sem limitação piridila, indolila, indazolila, quinoxalinila, quinolinila, benzofuranila, benzopiranila, benzotiopiranila, benzo[1,3]dioxol, imidazolila, benzo-imidazolila, pirimidinila, furanila,

oxazolila, isoxazolila, triazolila, tetrazolila, pirazolila, tienila, etc.

Um "anel carbocíclico" conforme usado neste relatório refere-se a um anel monocíclico, bicíclico fundido ou policíclico ligado por meio de ponte, saturado ou parcialmente insaturado, contendo átomos de carbono, que podem ser opcionalmente substituídos, por exemplo, com =O. Exemplos de anéis carbocíclicos incluem, porém, sem limitação, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, ciclopropileno, ciclo-hexanona, etc.

Um "anel heterocíclico" conforme usado neste relatório é como definido para um anel carbocíclico acima, em que um ou mais carbonos do anel é um heteroátomo. Por exemplo, um anel heterocíclico pode conter N, O, S, -N=, -S-, -S(O), -S(O)₂-, ou -NR- onde R pode ser hidrogênio, C₁-alquila ou um grupo protetor. Exemplos de anéis heterocíclicos incluem, porém, sem limitação morfolino, pirrolidinila, pirrolidinil-2-ona, piperazinila, piperidinila, piperidinilona, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-ila, etc.

A menos que de outra forma indicado, quando um substituinte é considerado "opcionalmente substituído", entende-se que o substituinte é um grupo que pode ser substituído com um ou mais grupos individualmente e independentemente selecionados de, por exemplo, uma alquila opcionalmente halogenada, alquenila, alquinila, alcóxi, alquilamina, alquiltio, alquinila, amida, amino, incluindo grupos amino monossustituído e dissustituído, arila, arilóxi, ariltio, carbonila, carbocíclico, ciano, cicloalquila, halogênio, heteroalquila, heteroalquenila, heteroalquinila, heteroarila, heterocíclico, hidróxi, isocianato, isotiocianato, mercapto, nitro, O-carbamila, N-carbamila, O-tiocarbamila, N-tiocarbamila, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carbóxi, O-carbóxi, per-haloalquila, perfluoroalquila, silila, sulfonila, tiocarbonila, tiocianato, tri-halometanossulfonila, e os compostos protegidos dos mesmos. Os grupos protetores que podem formar os compostos protegidos dos substituintes acima são conhecidos pelos versados na técnica e podem ser encontrados em referências tais como Greene & Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, e Kocienski, Protective Groups, Thieme Verlag, New York, NY, 1994, que estão aqui incorporados a título de referência.

Os termos "coadministração" ou "administração combinada" e similares, conforme usado neste relatório abrangem a administração dos agentes terapêuticos selecionados a um único paciente, e pretendem incluir regimes de tratamento nos quais os agentes não são necessariamente ad-
5 ministrados pela mesma via de administração ou ao mesmo tempo.

O termo "combinação farmacêutica" conforme usado neste relatório refere-se a um produto obtido através da mistura ou combinação de ingredientes ativos, e inclui combinações tanto fixas como não-fixas dos in-
10 gredientes ativos. O termo "combinação fixa" significa que os ingredientes ativos, por exemplo um composto de fórmula (1) e um coagente, são ambos administrados a um paciente simultaneamente na forma de uma única entidade ou dosagem. O termo "combinação não-fixa" significa que os ingredi-
15 entes ativos, por exemplo um composto de fórmula (1) e um coagente, são ambos administrados a um paciente como entidades separadas seja simultaneamente, concorrentemente ou sequencialmente sem limites de tempo
específicos, onde tal administração proporcione níveis terapeuticamente efica-
zes dos ingredientes ativos no corpo do paciente. Este último também se aplica a uma terapia com coquetel, por exemplo a administração de três ou mais ingredientes ativos.

20 O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" significa a quantidade do composto em questão que vai produzir uma resposta biológica ou médica em uma célula, tecido, órgão, sistema, animal ou humano que está sendo buscada pelo cientista, veterinário, médico ou outro clínico.

Entende-se pelo termo "administração" e ou "administrar" o
25 composto em questão o fato de ser oferecido um composto da invenção incluindo um profármaco de um composto da invenção a um indivíduo com necessidade de tratamento.

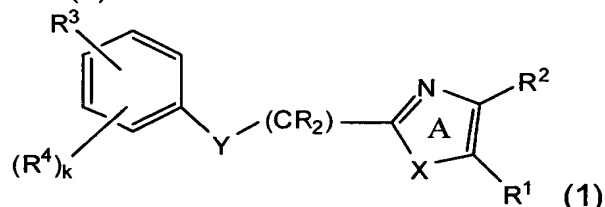
Conforme usado neste relatório, os termos "tratar", "tratando" e "tratamento" refere-se a um método para aliviar ou mitigar uma doença e/ou
30 os sintomas associados à mesma.

Modos de Realização da Invenção

A invenção oferece compostos, composições farmacêuticas e

métodos de uso de tais compostos para modular receptores acoplados à proteína G, mais particularmente GPR120.

Em um aspecto, a presente invenção oferece compostos compreendendo a fórmula (1):



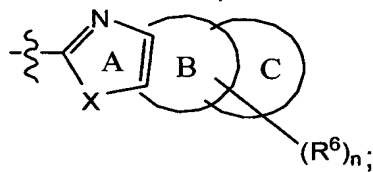
5 ou sais, hidratos, solvatos e profármacos farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, em que:

X é O ou S;

Y é NR, O ou S;

um de R¹ ou R² é H ou C₁₋₆ alquila, e o outro de R¹ ou R² é feni-
 10 la; a referida fenila é opcionalmente substituída com halo, C₁₋₆ alquila halo-
 genado, C₂₋₆ alquenila, C₃₋₆ alquinila, C₃₋₇ cicloalquila, um C₁₋₆ alcóxi opcio-
 nalmente halogenado, ou OR⁵; ou

R¹ e R² juntos com o anel A podem formar



R³ é -O-(CR⁷₂)_m-CO₂-R ou -(CR⁷₂)_m-CO₂-R;

15 R⁴ é C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₃₋₆ alquinila, halo, ou C₁₋₆ alcóxi;
 ou

R³ e R⁴ ou dois R⁴ adjacentes juntos com os átomos de carbono
 aos quais eles estão ligados podem formar um anel carbocíclico ou um anel
 heterocíclico de 4-7 membros, saturado ou insaturado, contendo N, O ou S;
 20 em que o referido anel carbocíclico ou anel heterocíclico é substituído com
 -O-(CR⁷₂)_m-CO₂-R ou -(CR⁷₂)_m-CO₂-R;

R⁵ é uma C₃₋₇ cicloalquila, ou um anel arila, heteroarila ou hete-
 rocíclico de 5-7 membros contendo N, O ou S, cada um deles sendo opcio-
 nalmente substituído;

25 R⁶ é um substituinte em qualquer posição no anel B ou no anel

C, e é halo, uma C₁₋₆ alquila opcionalmente halogenada, C₂₋₆ alquenila, C₃₋₆ alquinila, um C₁₋₆ alcóxi opcionalmente halogenado, ou OR⁵;

cada R⁷ é H, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenileno ou OR;

cada R é H ou C₁₋₆ alquila;

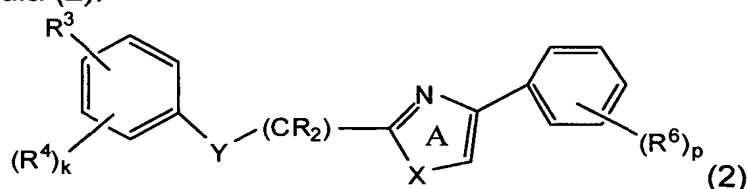
5 o anel B é um anel carbocíclico ou um anel heterocíclico de 4-7 membros, saturado ou insaturado, contendo N, O ou S;

o anel C é arila;

k é 0-4; e

m e n são independentemente 0-6.

10 Em uma modalidade, a invenção oferece compostos compreendendo a fórmula (2):



em que p é 0-5;

R⁶ é halo, uma C₁₋₆ alquila opcionalmente halogenada, C₂₋₆ alquenila, C₃₋₆ alquinila, um C₁₋₆ alcóxi opcionalmente halogenado, ou OR⁵; e

15 X, Y, R, R³, R⁴, e k são como definidos na fórmula (1).

Em outras modalidades, o grupo R² fenila pode ser substituído com C₁₋₆ alquila, ou R⁶ na fórmula (2) pode ser C₁₋₆ alquila, contanto que X seja O.

A presente invenção também inclui todas as variações isotópicas adequadas dos compostos da invenção, ou sais farmaceuticamente aceitáveis das mesmas. Uma variação isotópica de um composto da invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma é definida como um composto no qual pelo menos um átomo é substituído por um átomo tendo o mesmo número atômico porém uma massa atômica diferente da massa atômica geralmente encontrada na natureza. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados nos compostos da invenção e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos incluem, porém, sem limitação isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio e oxigênio tais como ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl e ¹²³I. Certas variações isotópicas dos compostos da invenção e sais

farmaceuticamente aceitáveis das mesmas, por exemplo, aquelas nas quais um isótopo radioativo tal como ^3H ou ^{14}C é incorporado, são úteis em estudos de distribuição tecidual de fármaco e/ou substrato. Em exemplos particulares, os isótopos ^3H e ^{14}C podem ser usados por sua facilidade de preparação e detectabilidade. Em outros exemplos, a substituição com isótopos tais como ^2H pode oferecer certas vantagens terapêuticas resultantes de maior estabilidade metabólica, tal como meia-vida *in vivo* aumentada ou exigências de dosagens reduzidas. Variações isotópicas dos compostos da invenção ou sais farmaceuticamente aceitáveis das mesmas geralmente podem ser preparadas por procedimentos convencionais usando variações isotópicas apropriadas de reagentes adequados.

Os compostos da invenção podem ser úteis para modular receptores acoplados à proteína G (GPCRs), particularmente GPR120. Por exemplo, os compostos da invenção podem ser úteis como agonistas de GPR120. Os compostos da invenção também podem ser úteis para tratar condições mediadas pelo GPR120, incluindo porém sem limitação diabetes tal como diabetes melito, dislipidemia tal como hiperlipidemia, obesidade ou anorexia.

Farmacologia e Utilidade

Os compostos da invenção podem modular receptores acoplados à proteína G, e como tais, são úteis para tratar doenças ou distúrbios nos quais o GPCR contribui para a patologia e/ou sintomatologia da doença. Mais particularmente, os compostos da invenção podem ser usados para prevenir, melhorar ou tratar uma condição mediada pelo receptor acoplado à proteína G 120 (GPR120).

Exemplos de condições mediadas pelo GPR120 incluem, porém, sem limitação obesidade, diabetes, hiperfagia, anormalidades endócrinas, doença do armazenamento de triglicerídeos, síndrome de Bardet-Biedl, síndrome de Lawrence-Moon, síndrome de Prader-Labhart-Willi, anorexia, e caquexia. Em exemplos particulares, obesidade é definida como um índice de massa corporal (BMI) igual a 30 kg/m ou mais (National Institute of Health, Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults (1998)). No entanto, os compostos da inven-

ção podem ser usados para prevenir, melhorar ou tratar uma condição caracterizada por um índice de massa corporal(BMI) de 25 kg/m ou mais, 26 kg/m ou mais, 27 kg/m ou mais, 28 kg/m ou mais, 29 kg/m ou mais, 29,5 kg/m ou mais, ou 29,9 kg/m ou mais, todos estes sendo tipicamente considerados excesso de peso (National Institute of Health, Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults (1998)).

Em algumas modalidades, os compostos da invenção podem ser úteis como um agente para regular a produção de glicerol pelos adipócitos, um agente para regular o glicerol sanguíneo, um agente para regular a lipólise, um agente regulador da resistência à insulina, um agente regulador do estresse, um agente para regular a secreção do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), um agente para regular a secreção do hormônio do crescimento, e um agente para regular a secreção do peptídio-1 semelhante ao glucagon (GLP-1).

Os compostos da invenção que são agonistas de GPR120, ou que potencializam a afinidade de ligação de ácidos graxos livres ao GPR120, podem ser úteis como um agente para suprimir a produção de glicerol pelos adipócitos, um agente para diminuir o glicerol sanguíneo, um agente para suprimir a lipólise, um agente para suprimir a resistência à insulina, um agente regulador do estresse, um agente supressor da secreção do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), um agente supressor da secreção do hormônio do crescimento e um agente promotor da secreção do peptídio-1 semelhante ao glucagon (GLP-1). Em exemplos particulares, os agonistas de GPR úteis como agente supressor da secreção do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) podem ser úteis para prevenir/tratar doenças relacionadas, tais como tumor produtor de ACTH, doença de Cushing, doenças infecciosas, insuficiência adrenocortical secundária, úlcera péptica, diabetes melito, distúrbio mental, catarata, glaucoma, doença tuberculosa, hipertensão, síndrome de Cushing (por exemplo, obesidade central, edema, hipertensão, distúrbio menstrual, estrias extensa, hirsutismo, diabetes melito, face de lua cheia, osteoporose, diátese hemorrágica, distúrbio mental (por exemplo, de-

pressão, ansiedade), atrofia muscular, perda de resistência muscular, hipocalcemia, hipercolesterolemia, resistência à glicose enfraquecida, leucocitose), atrofia adrenocortical etc.

Os compostos da invenção que são antagonistas de GPR120, ou que reduzem a afinidade de ligação de ácidos graxos livre ao GPR120, podem ser úteis como um agente para promover a produção de glicerol pelos adipócitos, um agente para aumentar o glicerol sanguíneo, um agente para promover a lipólise, um agente para promover a resistência à insulina, um agente regulador do estresse, um agente para promover a secreção do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), um agente para promover a secreção do hormônio do crescimento e um agente para suprimir a secreção do peptídio-1 semelhante ao glucagon (GLP-1)). Em exemplos particulares, os antagonistas de GPR120 úteis como agente para promover a secreção do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) podem ser úteis para prevenir/tratar doenças do tecido conjuntivo (por exemplo, reumatismo articular crônico, lúpus eritematoso sistêmico, polimiosite, febre reumática, escleroderma), doenças renais (por exemplo, nefrose), doenças respiratórias (por exemplo, asma brônquica, pleurite tuberculosa pulmonar, sarcoidose, pneumonia intersticial difusa), doenças alimentares (por exemplo, colite ulcerativa, hepatite aguda colestática, hepatite fulminante, hepatite crônica, cirrose), doenças neuromusculares (por exemplo, encefalomielite, neurite periférica, esclerose múltipla, miastenia gravia, paralisia facial), doenças sanguíneas (por exemplo, anemia hemolítica, agranulocitose, púrpura, anemia aplásica, leucemia, linfoma maligno), doenças endócrino-metabólicas (por exemplo, insuficiência adrenocortical aguda ou crônica, síndrome adrenogenital, exoftalmia maligna devido à doença da glândula tireoide, deficiência isolada de ACTH), doenças de pele (por exemplo, urticária, eczema, dermatite, herpes-zóster, psoríase, alergia medicamentosa) ou choque anafilático etc.

Os compostos da invenção também podem ser úteis como um agente para prevenir/tratar, por exemplo, diabetes melito, tolerância à glicose enfraquecida, cetose, acidose, neuropatia diabética, nefropatia diabética, retinopatia diabética, hiperlipemia, arteriosclerose, angina do peito, infarto do

miocárdio, disfunção sexual, obesidade, disfunções pituitárias (por exemplo, hipopituitarismo, nanismo pituitário, diabetes insípido, acromegalia, doença de Cushing, hiperprolactinemia, síndrome da secreção inadequada de hormônio antidiurético), câncer (por exemplo, câncer colorretal), deficiências de memória e aprendizado, exaustão pancreática, hipoglicemia, alergia à insulina, lipotoxicidade, atrofia gordurosa, caquexia cancerosa, hiperinsulinemia, hiperglicemia, distúrbio causado por alto fluxo de FFA, hipertrigliceridemia, fígado gorduroso, disfunção de produção de calor, colelitíase, distúrbio alimentar, anorexia, distúrbios de secreção de hormônios intestinais (por exemplo, colecistoquinina (CCK), peptídio inibidor gástrico (GIP), gastrina, peptídio-1 semelhante ao glucagom (GLP-1), somatostatina, peptídio liberador de gastrina, secretina, peptídio intestinal vasoativo, motilina, substância P, neurotensina, galanina, neuropeptídio Y, encefalinas, peptídio YY, etc.) ou doenças circulatórias. Agonistas de GPR120 podem ser particularmente úteis para prevenir/tratar diabetes melito, hiperlipemia, arteriosclerose, angina do peito ou infarto do miocárdio, ao passo que antagonistas de GPR120 podem ser úteis para prevenir/tratar anorexia e obesidade, tal como obesidade com acúmulo de gordura visceral).

Além disso, os compostos da invenção podem ser úteis como um agente para prevenir/tratar doenças, por exemplo, arteriosclerose, doenças arterioscleróticas e suas doenças secundárias [por exemplo, síndrome coronariana aguda tal como aterosclerose, doença arterial periférica, infarto agudo do miocárdio, angina instável etc., doenças cardíacas isquêmicas tais como restenose subsequente à angioplastia coronariana transluminal percutânea (PTCA), infarto do miocárdio, angina do peito etc., arteriosclerose incluindo angiocalcinose, etc., claudicação intermitente, apoplexia (infarto cerebral, embolia cerebral, hemorragia cerebral, etc.), infarto lacunar, demência cerebrovascular, gangrena, glomerulosclerose, nefropatia, doença de Tangier, etc.], lesões vasculares em aterosclerose e suas doenças secundárias (por exemplo, doença cardíaca coronariana (CHD), isquemia cerebral, etc.), disbolismo lipídico e suas doenças secundárias, etc.

Administração e Composições Farmacêuticas

Em geral, os compostos da invenção serão administrados em quantidades terapeuticamente eficazes via qualquer um dos modos usuais e aceitáveis conhecidos na técnica, seja isoladamente ou em combinação com um ou mais agentes terapêuticos. Os compostos da invenção podem ser
5 misturados com o outro agente terapêutico em uma composição farmacêutica fixa, ou podem ser administrados separadamente, antes, simultaneamente ou depois do outro agente terapêutico.

Por conseguinte, a invenção abrange os compostos da invenção, que podem ser usados em combinação com outras substâncias terapêuticas tais como agentes terapêuticos para o tratamento de diabetes,
10 complicações diabéticas, dislipidemia e mais particularmente hiperlipidemia; agentes anti-hipertensivos, agentes antiobesidade, diuréticos, agentes quimioterápicos, agentes imunoterápicos, imunomoduladores, agentes anti-inflamatórios, agentes antitrombóticos, agentes terapêuticos para osteoporose,
15 agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes antiprotozoários, antibióticos, antitussígenos e fármacos expectorantes, sedativos, anestésicos, agentes antiúlcera, tranquilizantes, agentes antipsicóticos, agentes antitumorais, relaxantes musculares, antiepiléticos, antidepressivos, agentes antialérgicos, estimulantes cardíacos, agentes antiarrítmicos, vasodilatadores,
20 vasoconstritores, antagonistas narcóticos, vitaminas, derivados de vitaminas, agentes antiasmáticos, agentes antidemência, agentes de tratamento para polaquíúria ou incontinência urinária, agentes terapêuticos para disúria, agentes terapêuticos para dermatite atópica, agentes terapêuticos para rinite alérgica, vasopressores, antagonistas ou anticorpos de endotoxina, inibidores da transdução de sinais, supressores do efeito mediador inflamatório,
25 anticorpos supressores do efeito mediador inflamatório, supressores do efeito mediador anti-inflamatório, anticorpos supressores do efeito mediador anti-inflamatório e similares.

Agentes terapêuticos para diabetes incluem, porém, sem limitação
30 preparações de insulina (por exemplo, preparações de insulina animal extraída do pâncreas de boi ou de porco; preparações de insulina humana sintetizadas geneticamente usando *Escherichia coli* ou levedura; insulina

zíncica; insulina zíncica com protamina; fragmento ou derivado de insulina (por exemplo, INS-1, etc.), preparação de insulina oral entre outras), sensibilizadores de insulina (por exemplo, pioglitazona ou um sal da mesma (de preferência cloridrato), troglitazona, rosiglitazona ou um sal da mesma (de preferência maleato), Reglixane (JTT-501), Netoglitazona (MCC-555), YM-440, GI-262570, KRP-297, FK-614, CS-011, ácido (E)- -[[[4-[(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)metóxi]fenil]metóxi]imino]benzenobutanoico e similares, compostos descritos no documento WO 99/58510 (por exemplo, ácido (E)-4-[4-(5-metil-2-fenil-4-oxazolilmetóxi)-benzilóxi-imino]-4-fenilbutírico), compostos descritos no documento WO 01/38325, Tesaglitazar (AZ-242), Ragaglitazar (NN-622), BMS-298585, ONO-5816, BM-13-1258, LM-4156, MBX-102, LY-519818, MX-6054, LY-510929, Balaglitazona (NN-2344), T-131 ou um sal do mesmo, THR-0921), inibidores de glicosidase (por exemplo, voglibose, acarbose, miglitol, emiglitate, etc.), biguanidas (por exemplo, fenformina, metformina, buformina, etc.), secretagogos de insulina [sulfonilureia (por exemplo, tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, glicopiramida, glimepirida, etc.), repaglinida, senaglinida, mitiglinida ou sal de cálcio hidratado da mesma, nateglinida, etc.], agonistas de receptores GLP-1 [por exemplo, GLP-1, agente GLP-1MR, NN-2211, AC-2993 (exendina-4), BIM-51077, Aib(8.35)hGLP-1(7.37)NH₂, CJC-1131, etc.], inibidores da dipeptidila peptidase IV (por exemplo, NVP-DPP-278, PT-100, P32/98, P93/01, NVP-DPP-728, LAF237, TS-021, etc.), agonistas de 3 (por exemplo, CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, AJ-9677, AZ40140, etc.), agonistas de amilina (por exemplo, pramlintida, etc.), inibidores de fosfotirosina fosfatase (por exemplo, ácido vanádico, etc.), inibidores da gliconeogênese (por exemplo, inibidores de glicogênio fosforilase, inibidores de glicose-6-fostatase, antagonistas de glucagon, etc.), inibidores de SGLT (cotransportador da glicose sódica) (por exemplo, T-1095, etc.), inibidores de 11-hidroxiesteroide desidrogenase (por exemplo, BVT-3498, etc.), adiponectina ou agonistas da mesma, inibidores de IKK (por exemplo, AS-2868, etc.), fármacos aumentadores da resistência à leptina, agonistas de receptores da somatostatina (compostos descritos nos documentos WO 01/25228, WO

03/42204, compostos descritos nos documentos WO 98/44921, WO 98/45285, WO 99/22735, etc.), ativadores da glicoquinase (por exemplo, Ro-28-1675) e similares.

5 Agentes terapêuticos para tratar complicações diabéticas incluem, porém, sem limitação inibidores da aldose reductase (por exemplo, Tolrestat, Epalrestat, Zenarestat, Zopolrestat, Fidarestat (SNK-860), Minalrestat (ARI-509), CT-112, etc.), fatores neurotróficos e fármacos aumentadores dos
 10 mesmos (por exemplo, NGF, NT-3, BDNF, promotores da produção-secreção da neurotrofina descritos no documento WO 01/14372 (por exemplo, 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-1-imidazolil)-5-[3-(2-metilfenóxi)propil]oxazol, etc.) e similares), inibidores da quinase proteica C (PKC) (por exemplo, LY-333531, etc.), inibidores de AGE (por exemplo, ALT-945, pimagedina, piratoxantina, brometo de N-fenaciltiazólio (ALT-766), EXO-226, ALT-711, Piridori-
 15 na, Piridoxamina, etc.), sequestrantes de oxigênio ativo (por exemplo, ácido tióctico, etc.), vasodilatadores cerebrais (por exemplo, tiapurida, etc.), agonista dos receptores da somatostatina (BIM23190), inibidores da quinase-1 reguladora do sinal de apoptose (ASK-1) e similares.

 Agentes terapêuticos para tratar hiperlipidemia incluem, porém, sem limitação compostos de estatina que são inibidores da síntese do
 20 colesterol (por exemplo, pravastatina, sinvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina ou um sal das mesmas (por exemplo, sal sódico, etc.), etc.), inibidores da síntese do esqualeno (por exemplo, compostos descritos no documento WO 97/10224, tais como ácido N-[[[(3R,5S)-1-(3-acetóxi-2,2-dimetilpropil)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetra-hi-
 25 dro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil]piperidina-4-acético e similares), compostos de fibrato (por exemplo, bezafibrato, clofibrato, sinfibrato, clinofibrato, etc.), antioxidantes (por exemplo, ácido lipoico, probucol) e similares.

 Exemplos dos agentes anti-hipertensivos incluem, porém, sem limitação inibidores da enzima conversora de angiotensina (por exemplo,
 30 captoprila, enalaprila, delaprila, etc.), antagonistas da angiotensina II (por exemplo, losartan, candesartan, cilexetila, eprosartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, tasosartan, ácido 1-[[[2'-(2,5-di-hidro-5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-

il)bifenil-4-il]metil]-2-etóxi-1H-benzimidazol-7-carboxílico, etc.), antagonistas do cálcio (por exemplo, manidipina, nifedipina, anlodipina, efonidipina, nicardipina, etc.), clonidina e similares.

Exemplos dos agentes antiobesidade incluem, porém, sem limitação agentes antiobesidade que agem no sistema nervoso central (por exemplo, dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina, anfepramona, dexanfetamina, mazindol, fenilpropanolamina, clobenzorex; antagonistas dos receptores de MCH (por exemplo, SB-568849; SNAP-7941; compostos abrangidos pelos documentos WO 01/82925 e WO 01/87834, etc.); antagonistas do neuropeptídeo Y (por exemplo, CP-422935, etc.); antagonistas dos receptores de canabinoide (por exemplo, SR-141716, SR-147778, etc.); antagonistas de grelina; inibidores da 11-hidroxiesteroide desidrogenase (por exemplo, BVT-3498, etc.) e similares), inibidores da lipase pancreática (por exemplo, orlistat, ATL-962, etc.), agonistas de 3 (por exemplo, CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, AJ-9677, AZ40140, etc.), anorexiantes peptídicos (por exemplo, leptina, CNTF (Fator Neurotrófico Ciliar), etc.), agonistas da colecistoquinina (por exemplo, lintitript, FPL-15849, etc.), inibidores do apetite (por exemplo, P-57, etc.) e similares.

Exemplos de diuréticos incluem, porém, sem limitação derivados de xantina (por exemplo, salicilato sódico de teobromina, salicilato cálcico de teobromina, etc.), preparações de tiazida (por exemplo, etiazida, ciclopentiazida, triclorometiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, benzil-hidroclorotiazida, penflutizida, politiazida, meticlotiazida, etc.), preparações de antialdosterona (por exemplo, espironolactona, trianterene, etc.), inibidores da carbonato desidratase (por exemplo, acetazolamida e similares), preparações de clorobenzenossulfonamida (por exemplo, clortalidona, mefrusida, indapamida, etc.), azosemida, isosorbida, ácido etacrínico, piretanida, bumetanida, furosemida e similares.

Exemplos dos agentes quimioterápicos incluem, porém, sem limitação agentes alquilantes (por exemplo, ciclofosfamida, ifosfamida, etc.), antagonistas metabólicos (por exemplo, metotrexato, 5-fluoruracila, etc.), antibióticos antitumorais (por exemplo, mitomicina, adriamicina, etc.), agen-

tes antitumorais derivados de plantas (por exemplo, vincristina, vindesina, Taxol, etc.), cisplatina, carboplatina, etoposida e similares.

Exemplos dos agentes imunoterápicos incluem, porém, sem limitação ingredientes de micro-organismos ou bacterianos (por exemplo, derivado de muramila dipeptídio, Picibanila, etc.), polissacarídeos com atividade potencializadora de imunidade (por exemplo, lentinan, schizophyllan, krestin, etc.), citocinas obtidas por técnicas de engenharia genética (por exemplo, interferon, interleucina (IL), etc.), fatores estimulantes de colônias (por exemplo, fator estimulante de colônias de granulócitos, eritropoietina, etc.) e similares, com preferência dada a interleucinas tais como IL-1, IL-2, IL-12 entre outras.

Exemplos dos agentes anti-inflamatórios incluem, porém, sem limitação agentes anti-inflamatórios não-esteroides tais como aspirina, acetaminofeno, indometacina e similares.

Exemplos dos agentes antitrombóticos incluem, porém, sem limitação heparina (por exemplo, heparina sódica, heparina cálcica, dalteparina sódica, etc.), warfarina (por exemplo, warfarina potássica, etc.), fármacos antitrombina (por exemplo, aragatroban, etc.), agentes trombolíticos (por exemplo, uroquinase, tisoquinase, alteplase, nateplase, monteplase, pamiteplase, etc.), supressores da agregação plaquetária (por exemplo, cloridrato de ticlopidina, cilostazol, icosapentato de etila, beraprost sódico, cloridrato de sarpogrelato, etc.) e similares.

Agentes terapêuticos para tratar osteoporose incluem, porém, sem limitação alfacalcidol, calcitriol, elcatonina, calcitonina de salmão, estriol, ipriflavona, pamidronato dissódico, alendronato sódico hidratado, incadronato dissódico e similares.

Exemplos de vitaminas que podem ser usadas em combinação com os compostos da invenção incluem, porém, sem limitação vitamina B1, vitamina B12 e similares, e derivados das mesmas.

Exemplos dos agentes antidemência incluem, porém, sem limitação tacrina, donepezila, rivastigmina, galantamina e similares.

Agentes terapêuticos para polaquíúria ou incontinência urinária

incluem, porém, sem limitação cloridrato de flavoxato, cloridrato de oxibutina, cloridrato de propiverina e similares.

Agentes terapêuticos para disúria incluem, porém, sem limitação inibidores da acetilcolina esterase (por exemplo, distigmina) e similares.

- 5 Além disso, agentes terapêuticos tendo um efeito melhorador da caquexia em modelos e situações clínicas podem ser usados em combinação com o composto da invenção. Exemplos de tais agentes terapêuticos incluem, porém, sem limitação inibidores da ciclo-oxigenase (por exemplo, indometacina, etc.) [Cancer Research, Vol. 49, páginas 5935-5939, 1989],
 10 derivados de progesterona (por exemplo, acetato de megestrol) [Journal of Clinical Oncology, Vol. 12, páginas 213-225, 1994], glicosteroides (por exemplo, dexametasona, etc.), agentes metoclopramida, agentes tetra-hidro-cannabinol (todas as publicações mencionadas acima), agentes melhoradores do metabolismo da gordura (por exemplo, ácido eicosapentanoico, etc.) [British Journal of Cancer, Vol. 68, páginas 314-318, 1993], hormônios do crescimento, IGF-1, ou anticorpos para um fator indutor de caquexia tal como TNF- , LIF, IL-6, oncostatina M e similares.

- Além disso, inibidores de glicosilação (por exemplo, ALT-711, etc.), fármacos promotores da regeneração nervosa (por exemplo, Y-128, VX853, prosaptida, etc.), antidepressivos (por exemplo, desipramina, amitriptilina, imipramina, etc.), antiepiléticos (por exemplo, lamotrigina, Trileptal, Keppra, Zonegran, Pregabalin, Harkoseride, carbamazepina), agentes anti-arrítmicos (por exemplo, mexiletina), ligantes dos receptores da acetilcolina (por exemplo, ABT-594), antagonistas dos receptores da endotelina (por exemplo, ABT-627), inibidores da absorção de monoamina (por exemplo, tramadol), analgésicos narcóticos (por exemplo, morfina), agonistas dos receptores de GABA (por exemplo, gabapentina, preparações de gabapentina MR), agonistas dos receptores de 2 (por exemplo, clonidina), analgésicos locais (por exemplo, capsaicina), fármacos antiansiedade (por exemplo, benzodiazepinas), inibidores da fosfodiesterase (por exemplo, sildenafil),
 25 agonistas dos receptores da dopamina (por exemplo, apomorfina) e similares também podem ser usados em combinação com os compostos da in-

venção.

Uma quantidade terapeuticamente eficaz pode variar amplamente dependendo da severidade da doença, da idade e do estado de saúde relativo do indivíduo, da potência do composto usado e outros fatores. Em geral, foi indicado que resultados satisfatórios são obtidos sistemicamente a dosagens diárias de cerca de 0,01 a 2,5 mg/kg por peso corporal. Uma dosagem diária indicada nos mamíferos superiores, por exemplo humanos, varia na faixa de cerca de 0,01 mg/kg por peso corporal a cerca de 100 mg, administrada de forma conveniente, por exemplo em doses fracionadas até quatro vezes ao dia ou na forma retard. Formas de dosagem unitária adequadas para administração oral compreendem de cerca de 0,01 a 50 mg/kg por peso corporal. Por exemplo, um composto da invenção (como um ingrediente ativo) pode ser administrado oralmente a um paciente com hiperlipidemia a uma dose de cerca de 0,01 a cerca de 30 mg/kg de peso corporal ao dia; em alguns exemplos, de cerca de 0,1 a cerca de 20 mg/kg de peso corporal ao dia; e em outros exemplos, de cerca de 1 a cerca de 20 mg/kg de peso corporal ao dia, que podem ser dados de uma só vez ou várias porções ao dia.

Os compostos da invenção podem ser administrados como composições farmacêuticas por qualquer via convencional conhecida na técnica, tais como aquelas descritas no documento EP 1688138, aqui incorporado em sua integridade a título de referência. Por exemplo, os compostos da invenção podem ser administrados por via entérica, por exemplo, por via oral, por exemplo, na forma de comprimidos ou cápsulas, ou por via parenteral, por exemplo, na forma de soluções ou suspensões injetáveis, por via tópica, por exemplo, na forma de loções, géis, pomadas ou cremes, ou em uma forma nasal ou na forma de supositório.

Composições farmacêuticas compreendendo um composto da presente invenção na forma livre ou na forma de um sal farmaceuticamente aceitável em associação com pelo menos um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável podem ser produzidas de maneira convencional por métodos de mistura, granulação ou revestimento. Por exemplo, as composições

orais podem ser comprimidos ou cápsulas de gelatina compreendendo o ingrediente ativo junto com a) diluentes, por exemplo, lactose, dextrose, sacarose, manitol, sorbitol, celulose e/ou glicina; b) lubrificantes, por exemplo, sílica, talco, ácido esteárico, seu sal de magnésio ou cálcio e/ou polietileno-
5 glicol; para comprimidos, junto com c) aglutinantes, por exemplo, silicato de magnésio e alumínio, pasta de amido, gelatina, tragacanto, metilcelulose, carboximetilcelulose sódica e/ou polivinilpirrolidona; e se desejado, d) desintegrantes, por exemplo, amidos, ágar, ácido algínico ou seu sal de sódio, ou
10 misturas efervescentes; e/ou e) absorventes, corantes, flavorizantes e adoçantes. As composições injetáveis podem ser soluções ou suspensões aquosas isotônicas, e os supositórios podem ser preparados a partir de emulsões ou suspensões graxas.

As composições podem ser esterilizadas e/ou conter coadjuvantes, tais como agentes conservantes, estabilizantes, umectantes ou emulsificantes, promotores de solução, sais para regular a pressão osmótica e/ou
15 tampões. Além disso, elas também podem conter outras substâncias terapeuticamente valiosas. Formulações adequadas para aplicações transdérmicas incluem uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção com um veículo. Um veículo pode incluir solventes farmacêuticamente aceitáveis absorvíveis para auxiliar a passagem através da
20 pele do hospedeiro. Por exemplo, os dispositivos transdérmicos estão na forma de uma bandagem compreendendo um elemento de forro, um reservatório contendo o composto opcionalmente com veículos, opcionalmente uma barreira controladora da taxa para distribuir o composto para a pele do
25 hospedeiro a uma taxa controlada e predeterminada durante um período de tempo prolongado, e meios para prender o dispositivo à pele. Formulações transdérmicas matriciais também podem ser usadas. Formulações adequadas para aplicação tópica, por exemplo, à pele e aos olhos, podem ser soluções aquosas, pomadas, cremes ou géis bastante conhecidos na técnica.
30 Estes podem conter solubilizantes, estabilizantes, agentes aumentadores da tonicidade, tampões e conservantes.

A invenção também oferece kits de uma combinação farmacêu-

tica, compreendendo a) um primeiro agente compreendendo um composto de fórmula (1) ou (2), na forma livre ou na forma de um sal farmaceuticamente aceitável, e b) pelo menos um coagente terapêutico. O kit pode compreender ainda instruções para sua administração.

5 Processos para fazer compostos da invenção

Os compostos da invenção podem ser preparados de acordo com os procedimentos exemplificados nos exemplos.

Os compostos da invenção também podem ser preparados como um sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável por reação da forma de base livre do composto com um ácido inorgânico ou orgânico farmaceuticamente aceitável. Alternativamente, um sal de adição de base farmaceuticamente aceitável de um composto da invenção pode ser preparados por reação da forma de ácido livre do composto com uma base inorgânica ou orgânica farmaceuticamente aceitável. Alternativamente, as formas de sal dos compostos da invenção podem ser preparadas usando sais dos materiais de partida ou dos intermediários.

As formas de ácido livre ou de base livre dos compostos da invenção podem ser preparadas a partir da forma de sal de adição de base ou de sal de adição de ácido correspondente, respectivamente. Por exemplo um composto da invenção na forma de um sal de adição de ácido pode ser convertido na base livre correspondente por tratamento com uma base adequada (por exemplo, solução de hidróxido de amônio, hidróxido de sódio, e similares). Um composto da invenção na forma de um sal de adição de base pode ser convertido no ácido livre correspondente por tratamento com um ácido adequado (por exemplo, ácido clorídrico, etc.).

Os compostos da invenção na forma não-oxidada podem ser preparados a partir de N-óxidos dos compostos da invenção por tratamento com um agente redutor (por exemplo, enxofre, dióxido de enxofre, trifenila fosfina, boro-hidreto de lítio, boro-hidreto de sódio, tricloreto de fósforo, tribrometo, e similares) em um solvente orgânico inerte adequado (por exemplo acetonitrila, etanol, dioxano aquoso, e similares) a uma temperatura de 0 a 80°C.

Derivados protegidos dos compostos da invenção podem ser feitos por meios conhecidos pelos versados na técnica. Uma descrição detalhada de técnicas aplicáveis à criação de grupos protetores e sua remoção pode ser encontrada em T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3^a edição, John Wiley & Sons, Inc., 1999.

Os compostos da presente invenção podem ser convenientemente preparados, ou formados durante o processo da invenção, como solvatos (por exemplo, hidratos). Hidratos de compostos da presente invenção podem ser convenientemente preparados por recristalização a partir de uma mistura de solventes aquosos/orgânicos, usando solventes orgânicos tais como dioxina, tetra-hidrofurano ou metanol.

A invenção também oferece derivados de profármaco dos compostos da invenção. A conversão de derivados do tipo profármaco nos compostos da invenção pode ocorrer em condições fisiológicas como descrito em "Pharmaceutical Development", vol. 7 (Molecular Design), páginas 163-198 (1990), ou com uma reação por uma enzima, um ácido gástrico, etc. no corpo vivo (por exemplo, conversão por oxidação enzimática, redução, hidrólise, etc.).

Derivados do tipo profármaco dos compostos da invenção podem ser preparados por métodos conhecidos pelos versados na técnica (por exemplo, Saulnier *et al.*, (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985). Por exemplo, profármacos apropriados podem ser preparados por reação de um composto da invenção não-derivatizado com um agente carbamilaante adequado (por exemplo, cloridrato de 1,1-aciloxialquilcarbano, carbonato de para-nitrofenila, e similares). Outros exemplos incluem compostos da invenção em que um grupo amino é substituído com acila, alquila, ácido fosfórico, etc. (por exemplo, substituição de um grupo amino com eicosanila, alanila, pentilaminocarbonila, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonila, tetra-hidrofuranila, pirrolidilmetila, pivaloiloximetila, ter-butila, etc.); um composto em que um grupo hidróxi é substituído com acila, alquila, ácido fosfórico, ácido bórico, etc. (por exemplo, substituição de um grupo hidroxila com acetila, palmitoila, propanoila, pivaloila, suc-

cinila, fumarila, alanila, dimetilaminometilcarbonila, etc.); um composto onde um grupo carboxila é substituído com éster, amida, etc. (por exemplo, modificação de um grupo carboxila com éster etílico, éster fenílico, éster carboximetílico, éster dimetilaminometílico, éster pivaloiloximetílico, éster etoxicarboniloxietílico, éster ftalidílico, éster (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metílico, éster ciclo-hexiloxicarboniletílico, metila amida, etc.); etc. Em exemplos particulares, os derivados do tipo profármaco são preparados por esterificação de um grupo carboxila com um grupo C₁₋₆ alquila tal como metila, etila, terc-butila e similares.

Os compostos da invenção podem ser preparados como seus estereoisômeros individuais por reação de uma mistura racêmica do composto com um agente de resolução oticamente ativo para formar um par de compostos diastereoisoméricos, separação dos diastereômeros e recuperação dos enantiômeros oticamente puros. Embora a resolução dos enantiômeros possa ser efetuada usando derivados diastereoméricos covalentes dos compostos da invenção, complexos dissociáveis são preferidos (por exemplo, sais diastereoméricos cristalinos). Diastereômeros possuem propriedades físicas distintas (por exemplo, pontos de fusão, pontos de ebulição, solubilidades, reatividade etc.) e podem ser facilmente separados tirando-se vantagem dessas diferenças. Os diastereômeros podem ser separados por cromatografia, ou de preferência, por técnicas de separação/resolução baseadas nas diferenças em solubilidade. O enantiômero oticamente puro é então recuperado, junto com o agente de resolução, por qualquer meio prático que não resulte em racemização. Uma descrição mais detalhada das técnicas aplicáveis à resolução de estereoisômeros de compostos a partir de sua mistura racêmica pode ser encontrada em Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981.

Os compostos da invenção podem ser preparados da maneira exemplificada nos exemplos, e podem opcionalmente envolver:

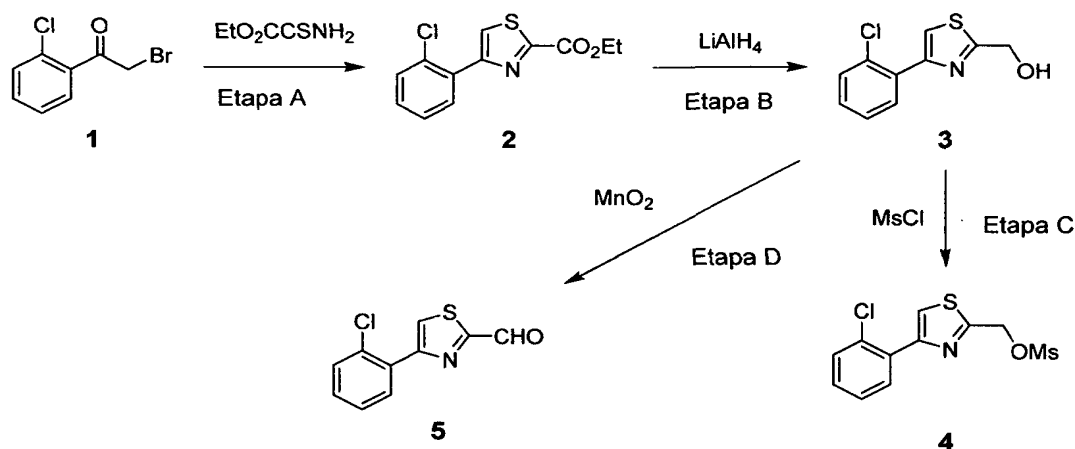
- (a) converter um composto da invenção em um sal farmacêuticamente aceitável;

- (b) converter uma forma de sal de um composto da invenção em uma forma não-sal;
- (c) converter uma forma não-oxidada de um composto da invenção em um N-óxido farmaceuticamente aceitável;
- 5 (d) converter uma forma de N-óxido de um composto da invenção em sua forma não-oxidada;
- (e) resolver um isômero individual de um composto da invenção a partir de uma mistura de isômeros;
- 10 (f) converter um composto não derivatizado da invenção em um derivado do tipo profármaco farmaceuticamente aceitável; e
- (g) converter um derivado do tipo profármaco de um composto da invenção em sua forma não derivatizada.

Na medida em que a produção dos materiais de partida não estiver particularmente descrita, os compostos são conhecidos ou podem ser preparados de maneira análoga a métodos conhecidos na técnica ou da maneira apresentada nos exemplos abaixo. O versado na técnica vai perceber que as metodologias de síntese descritas neste relatório são apenas representativas de métodos para a preparação dos compostos da presente invenção, e que outros métodos bastante conhecidos podem ser igualmente usados. A presente invenção é ainda exemplificada, porém sem limitação, pelos exemplos a seguir que ilustram a preparação dos compostos da invenção.

Preparação de Intermediários

25 metanossulfonato de (4-(2-clorofenil)thiazol-2-il)metila (4)



Etapa A: 2-bromo-1-(2-cloro-fenil)-etanona (20,0 g, 1,0 eq., 85,7 mmols) é dissolvida em EtOH (100 ml). Tioxamato etila (11,4 g, 1 eq., 85,7 mmols) é adicionado e a mistura é aquecida até o refluxo por 6 horas. A reação é então resfriada, e o etanol é evaporado e substituído por EtOAc. A solução é lavada com NaHCO₃ saturado, água e salmoura. Os filtrados combinados são secos em MgSO₄, concentrados e purificados por cromatografia em sílica (0-20% de EtOAc em hexanos) para dar o éster **2** como um sólido escuro: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,08 (s, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 4,51 (q, J = 9,6 Hz, 2H), 1,45 (t, J = 9,6 Hz, 3H). MS calculada para C₁₂H₁₀ClNO₂S (M+H⁺) 268,0, encontrada 268,0.

Etapa B: o éster **2** da Etapa A acima (13,88 g, 51,8 mmols) é dissolvido em THF anidro (200 mL) e resfriado para 0°C sob nitrogênio. Tetra-hidro-aluminato de lítio em THF (1,0 M, 62 mL, 62 mmols) é adicionado gota-a-gotas com agitação, por um período de 10 minutos. Depois da adição, a mistura é agitada a 0°C por 30 minutos. Solução aquosa saturada de Na₂SO₄ é adicionada a 0°C, gota-a-gotas, com agitação, até parar todo o desprendimento de gás (cerca de 8 ml). A mistura é diluída com mais THF (200 ml) e filtrada. Os sólidos são suspensos em metanol (150 mL) e novamente filtrados. Os filtrados combinados são secos em MgSO₄ e concentrados. Cromatografia em sílica-gel (0 a 100% de EtOAc em hexanos) deu (4-(2-clorofenil)tiazol-2-il)metanol **3** como um sólido castanho claro: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,90 (dd, J = 1,8, 7,7 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,47 (dd, J = 1,4, 7,9 Hz, 1H), 7,34 (ddd, J = 1,4, 7,6, 7,9 Hz, 1H), 7,29 (ddd, J = 1,9, 7,7, 7,7 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 2,68 (br. s, 1H). MS calculada para C₁₀H₉ClNOS

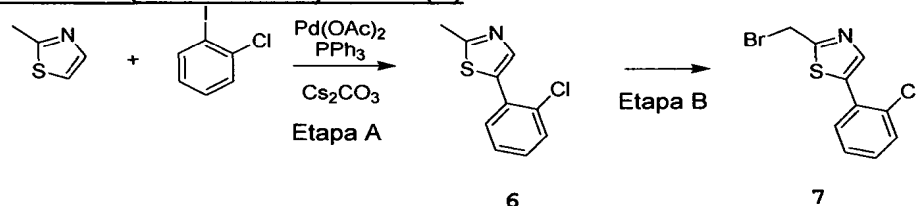
(M+H⁺) 226,0, encontrada 226,0.

Etapa C: (4-(2-clorofenil)tiazol-2-il)metanol **3** (0,41 g, 1,82 mmol) é dissolvido em diclorometano (25 mL). Trietilamina (0,50 mL, 3,56 mmols) é adicionada e a solução é resfriada para 0°C. Cloreto de metanossulfonila (0,17 mL, 2,19 mmols) é adicionado gota-a-gotas à solução fria, com agitação. O banho é removido e a mistura é agitada à temperatura ambiente por 3 horas. Adição de água, extração com DCM, secagem em MgSO₄ e concentração deram metanossulfonato de (4-(2-clorofenil)tiazol-2-il)metila **4** como um óleo: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,93 (s, 1H) 7,90 (dd, J = 1,9, 7,7 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 1,4, 7,7 Hz, 1H), 7,36 (ddd, J = 1,4, 7,4, 7,6 Hz, 1H), 7,30 (ddd, J = 1,9, 7,7, 7,5 Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 3,13 (s, 3H). MS calculada para C₁₁H₁₁ClNO₃S₂ (M+H⁺) 304,0, encontrada 303,9.

4-(2-clorofenil)tiazol-2-carbaldeído (**5**)

Etapa D: metano-sulfonato de (4-(2-clorofenil)tiazol-2-il)metila **4** da Etapa C acima (0,10 g, 0,51 mmol) é dissolvido em diclorometano (4,0 mL), seguido da adição de dióxido de manganês (0,18 g, 2 mmols). A suspensão é vigorosamente agitada à temperatura ambiente por uma noite. Filtração e concentração deram 4-(2-clorofenil)tiazol-2-carbaldeído **5** como um óleo castanho claro: MS calculada para C₁₀H₇ClNOS (M+H⁺) 224,0, encontrada 224,0.

2-bromometil-5-(2-cloro-fenil)-tiazol (**7**)

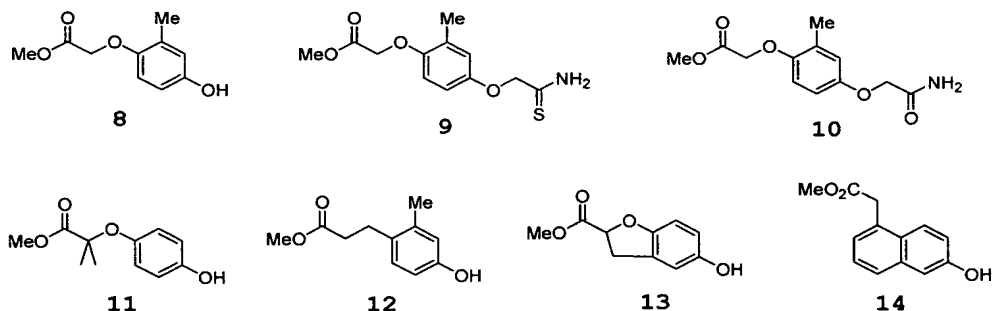


Etapa A: 1-cloro-2-iodobenzeno (500 μL, 4,1 mmols) é dissolvido em DMF (10 mL), e em seguida 2-metiltiazol (406 mg, 4,1 mmols), trifenilfosfina (54 mg, 0,20 mmol), carbonato de cério (1,33 g, 4,1 mmols), acetato de paládio (II) (92 mg, 0,41 mmol) são adicionados e a mistura é agitada a 140°C por 24 horas. A mistura reacional é diluída com HCl a 1 M (10 ml) e extraída em EtOAc (3 x 10 mL). As camadas orgânicas são combinadas e lavadas com H₂O (2 x 20 mL) e salmoura (10 mL), e em seguida secas (MgSO₄), filtradas, concentradas e purificadas por cromatografia em sílica-gel (EtOAc/hexano,

gradiente) para dar 5-(2-clorofenil)-2-metiltiazol **6**. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,80 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 2,75 (s, 3H). MS calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClNS}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 210,0, encontrada 210,1.

Etapa B: N-bromossuccinimida (344 mg, 1,61 mmol) é adicionada a uma
 5
 solução de 5-(2-clorofenil)-2-metiltiazol (337 mg, 1,93 mmol) em tetracloreto
 de carbono (15 mL). A solução acima é agitada a 75°C por 18 horas. A solu-
 ção é diluída com CH_2Cl_2 (50 mL) e lavada com NaHCO_3 saturado (50 mL) e
 salmoura (30 mL). A camada orgânica é seca (MgSO_4), filtrada, concentrada
 e purificada por cromatografia em sílica-gel (EtOAc/hexano, gradiente) para
 10
 dar 2-(bromometil)-5-(2-clorofenil)tiazol **7** como um sólido branco. MS calcu-
 lada para $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{BrClNS}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 287,9, encontrada 286,9.

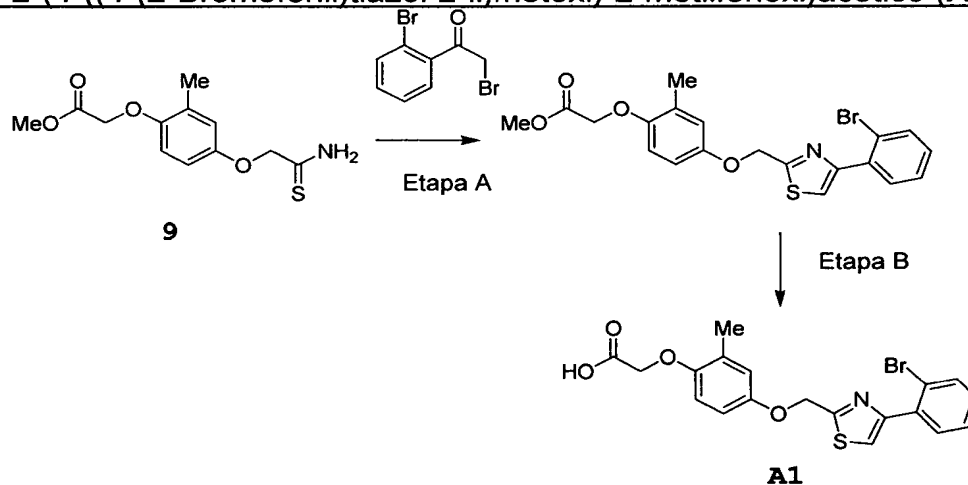
Intermediários 8-14



As sínteses dos intermediários 8-14 não-disponíveis comercial-
 mente estão descritas no documento WO 2005116000, aqui incorporado em
 15
 sua integridade a título de referência.

Exemplo 1

Ácido 2-(4-((4-(2-Bromofenil)tiazol-2-il)metóxi)-2-metilfenóxi)acético (**A1**)

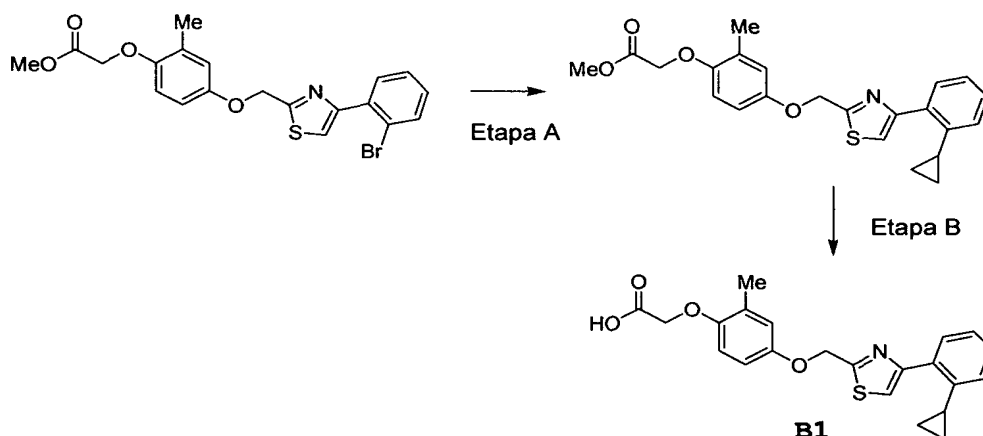


Etapa A: o intermediário **9** (1,0 g, 3,73 mmols), e brometo de 2-bromofenacila (1,03 g, 3,73 mmols) são aquecidos ao refluxo em MeOH (20 mL) por 12 horas. A mistura é resfriada, extraída com EtOAc (2 x 40 mL) e lavada com NaHCO₃ saturado (20 mL), e em seguida H₂O (20 mL). A camada orgânica é seca (MgSO₄), filtrada, e concentrada. O resíduo é triturado com hexanos e filtrado para dar 2-(4-((4-(2-bromofenil)tiazol-2-il)metóxi)-2-metilfenóxi)acetato de metila como um pó branco: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,77 (dd, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,39 (dt, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,21 (dt, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,29 (s, 3H). MS calculada para C₁₉H₁₇BrNO₄S (M+H⁺) 448,0, encontrada 447,9.

Etapa B: 2-(4-((4-(2-bromofenil)tiazol-2-il)metóxi)-2-metilfenóxi)acetato de metila (20 mg, 0,04 mmol) é dissolvido em THF (1 mL). Uma solução de LiOH a 1 M em H₂O (0,2 mL) é adicionada, e a mistura é agitada por 1 hora à temperatura ambiente. A mistura é acidificada com HCl a 1 M (0,25 mL); EtOAc (10 mL) é adicionado e a camada orgânica é lavada com salmoura (5 mL). A camada orgânica é seca (MgSO₄), filtrada, concentrada e purificada por HPLC de fase reversa (gradiente de H₂O/MeCN) para dar o composto do título **A1** como um sólido branco: ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ = 7,74 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,38 (dt, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,22 (dt, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 2,28 (s, 3H). MS calculada para C₁₉H₁₇BrNO₄S (M+H⁺) 434,0, encontrada 433,9.

25 Exemplo 2

Ácido 2-(4-((4-(2-ciclopropilfenil)tiazol-2-il)metóxi)-2-metilfenóxi)acético (**B1**)

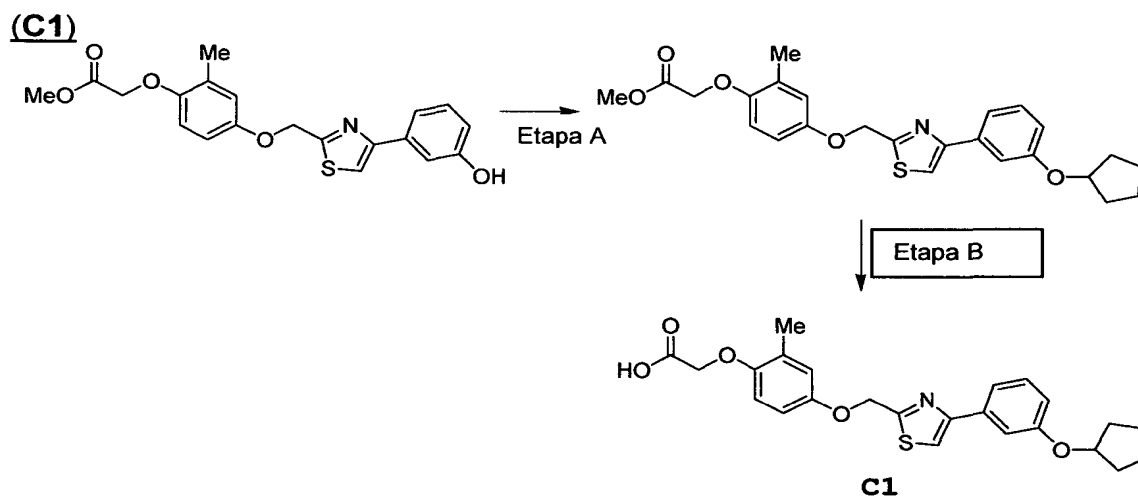


Etapa A: éster metílico do ácido {4-[4-(2-bromo-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-2-metil-fenóxi}-acético (30 mg, 0,067 mmol), ácido ciclopropilborônico (6,9 mg, 0,080 mmol) e carbonato de sódio (21 mg, 0,20 mmol) são dissolvidos em água (120 μ L), etanol (90 μ L) e 1,2-dimetoxietano (360 μ L). Pd(PPh₃)₄ (10 % em mol) é adicionado, e a mistura é submetida a micro-ondas (180°C) por 5 minutos em um tubo vedado para dar o 2-(4-((4-(2-ciclopropilfenil)tiazol-2-il)metóxi)-2-metilfenóxi)acetato de metila bruto, que é usado sem purificação posterior na Etapa B.

Etapa B: a solução de 2-(4-((4-(2-ciclopropilfenil)tiazol-2-il)metóxi)-2-metilfenóxi)acetato de metila da Etapa A é diluída com THF (1 mL), e em seguida uma solução de LiOH a 1 M em H₂O (0,2 mL) é adicionada e a mistura é agitada por 3 horas à temperatura ambiente. A mistura é acidificada com HCl a 1 M (0,25 mL), EtOAc (10 mL) é adicionado e a camada orgânica é lavada com salmoura (5 mL). A camada orgânica é seca (MgSO₄), filtrada, concentrada e purificada por HPLC de fase reversa (gradiente de H₂O/MeCN) para dar o composto do título **B1** como um sólido branco: ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ = 7,57 (dd, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,30 (dt, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,24 (dt, J = 1,2, 7,2 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,10 (m, 1H), 0,89 (m, 2H), 0,72 (m, 2H). MS calculada para C₂₂H₂₂NO₄S (M+H⁺) 396,1, encontrada 396,1.

Exemplo 3

Ácido 2-(4-((4-(3-(ciclopentilóxi)fenil)tiazol-2-il)metóxi)-2-metilfenóxi)acético

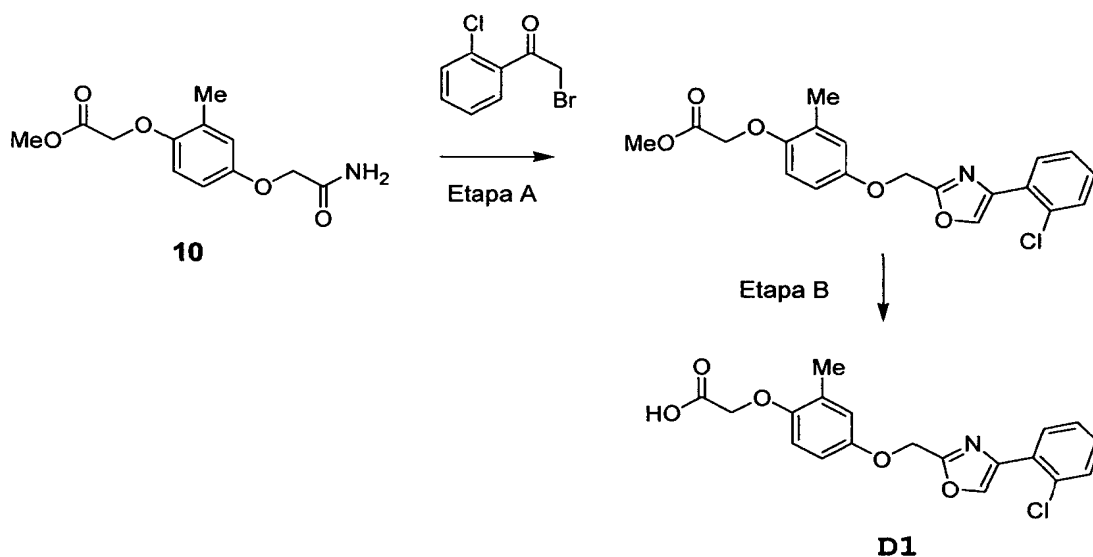


Etapa A: ácido 2-(4-((4-(3-hidroxifenil)tiazol-2-il)metóxi)-2-metilfenóxi)acético (20 mmol, 0,052 mmol) é dissolvido em acetona (4 mL). K_2CO_3 (21 mg, 0,156 mmol) é adicionado, seguido de brometo de ciclopentila (38 μ L, 0,259 mmol) e a mistura reacional é aquecida até o refluxo por 18 horas. O solvente é evaporado a vácuo para dar o 2-(4-((4-(3-(ciclopentilóxi)fenil)tiazol-2-il)metóxi)-2-metilfenóxi)acetato de metila bruto, que é usado na Etapa B sem purificação posterior.

Etapa B: o 2-(4-((4-(3-(ciclopentilóxi)fenil)tiazol-2-il)metóxi)-2-metilfenóxi)acetato de metila da Etapa A é dissolvido em THF (1 mL), e em seguida uma solução de LiOH a 1 M em H_2O (0,2 mL) é adicionada e a mistura é agitada por 3 horas à temperatura ambiente. A mistura é acidificada com HCl a 1 M (0,25 mL). EtOAc (10 mL) é adicionado, e a camada orgânica é lavada com salmoura (5 mL). A camada orgânica é seca ($MgSO_4$), filtrada, concentrada e purificada por HPLC de fase reversa (gradiente de $H_2O/MeCN$) para dar o composto do título **C1** como um sólido branco: 1H -RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7,46 (s, 1H), 7,33 (m, 3H), 6,89 (m, 2H), 6,76 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,84 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,88 (m, 4H), 1,82 (m, 2H), 1,63 (m, 2H). MS calculada para $C_{24}H_{26}NO_5S$ ($M+H^+$) 440,2, encontrada 440,1.

Exemplo 4

Ácido 2-(4-((4-(2-clorofenil)oxazol-2-il)metóxi)-2-metilfenóxi)acético (**D1**)

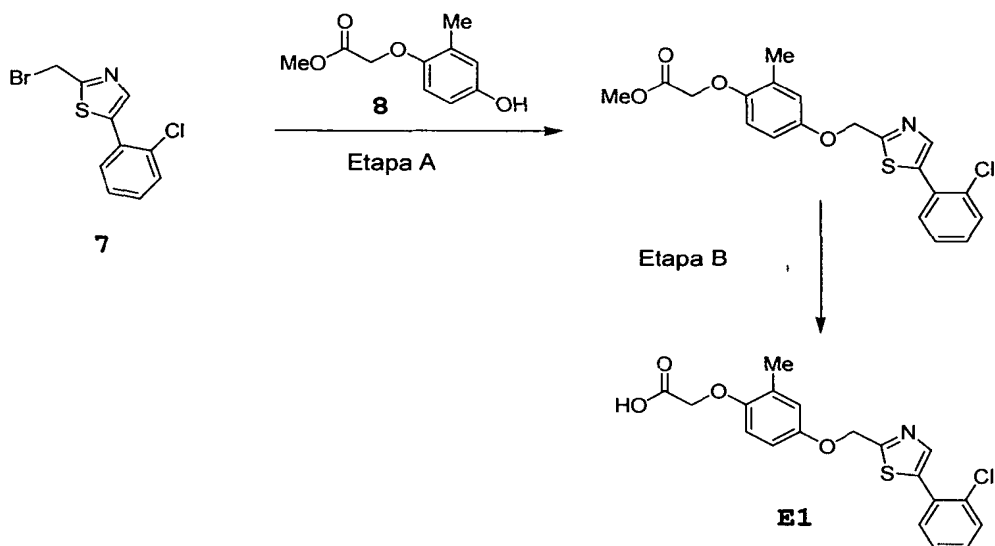


Etapa A: o intermediário **10** (50 mg, 0,197 mmol), e brometo de 2-clorofenacila (230 μ L, 0,985 mmol) são aquecidos com agitação a 120°C por 12 horas. A mistura bruta contendo 2-(4-((4-(2-clorofenil)oxazol-2-il)metóxi)-2-metilfenóxi)acetato de metila é usada diretamente na Etapa B sem purificação.

Etapa B: a solução de 2-(4-((4-(2-clorofenil)oxazol-2-il)metóxi)-2-metilfenóxi)acetato de metila da Etapa A é diluída com THF (1 mL), e em seguida uma solução de LiOH a 1 M em H₂O (0,2 mL) é adicionada e a mistura é agitada por 12 horas à temperatura ambiente. A mistura é acidificada com HCl a 1 M (5 mL), e extraída em EtOAc (20 mL). A camada orgânica é seca (MgSO₄), filtrada, concentrada e purificada por HPLC de fase reversa (gradiente de H₂O/MeCN) para dar o composto do título **D1** como um sólido branco: ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ = 8,28 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 0,8, 8,0 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 0,8, 7,6 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20 (dt, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 2,21 (s, 3H). MS calculada para C₁₉H₁₇ClNO₅ (M+H⁺) 374,1, encontrada 374,1.

Exemplo 5

Ácido 2-(4-((5-(2-clorofenil)tiazol-2-il)metóxi)-2-metilfenóxi)acético (**E1**)

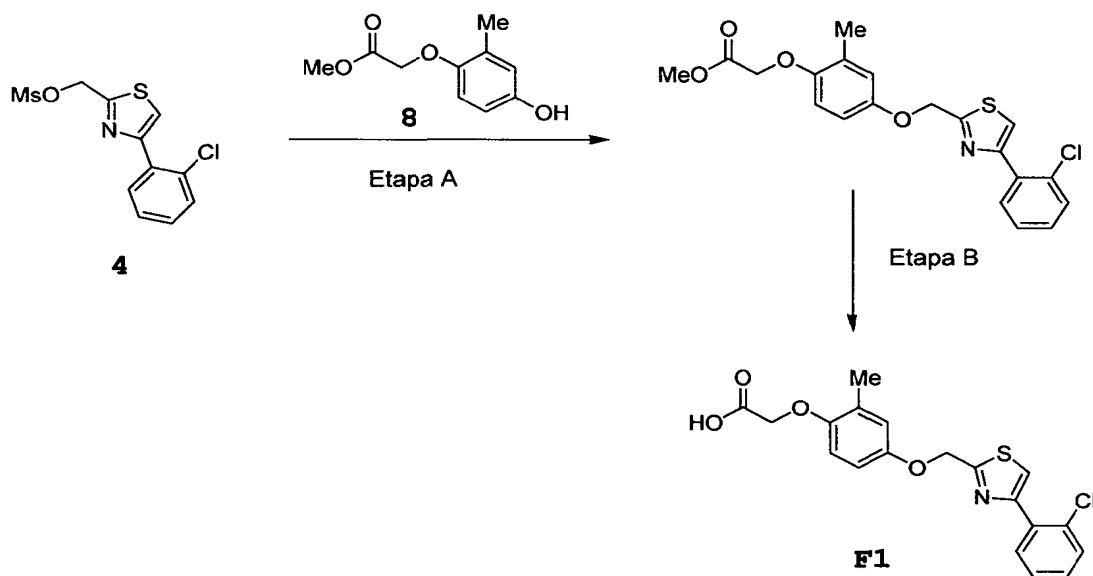


Etapa A: o intermediário **8** (34 mg, 0,17 mmol) e Cs_2CO_3 (113 mg, 0,34 mmol) são adicionados a uma solução de intermediário **7** (50 mg, 0,17 mmol) em MeCN (5 mL). A mistura é agitada por 3 horas à temperatura ambiente. A mistura bruta contendo metila 2-(4-((5-(2-clorofenil)tiazol-2-il)metóxi)-2-metilfenóxi)acetato é usada diretamente na Etapa D sem purificação.

Etapa B: a solução de 2-(4-((5-(2-clorofenil)tiazol-2-il)metóxi)-2-metilfenóxi)acetato de metila da Etapa A é tratada com uma solução de LiOH a 1 M em H_2O (1 mL), e a mistura é agitada por 12 horas à temperatura ambiente. A mistura é acidificada com HCl a 1 M (10 mL) e extraída com EtOAc (20 mL). A camada orgânica é seca (MgSO_4), filtrada, concentrada e purificada por HPLC de fase reversa (gradiente de $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$) para dar o composto do título **E1** como um sólido branco: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,96 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 6,89 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 2,29 (s, 3H). MS calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClNO}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 390,0, encontrada 390,0.

Exemplo 6

Ácido {4-[4-(2-cloro-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-2-metil-fenoxi}-acético (**F1**)

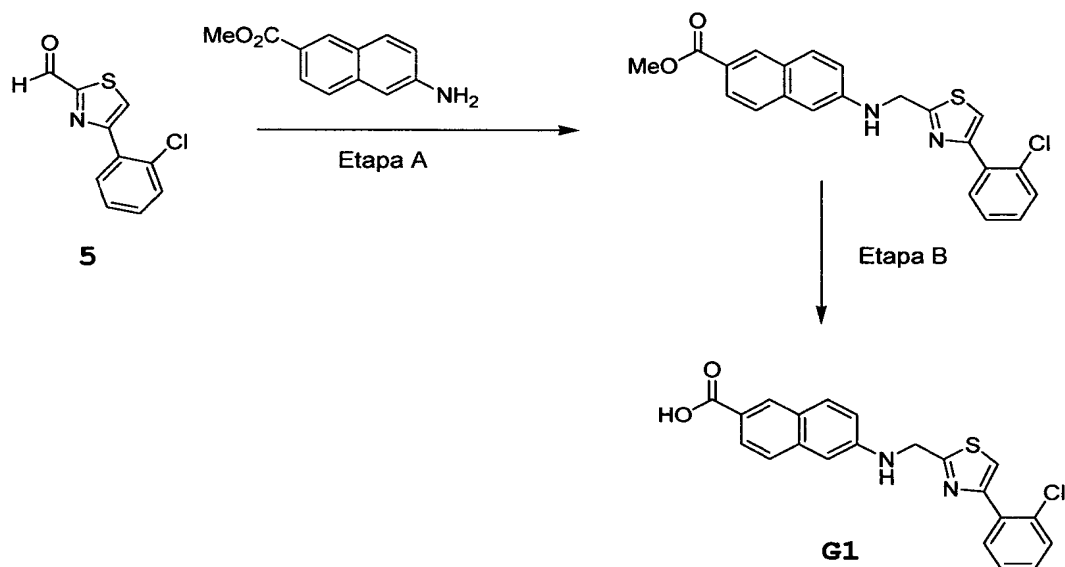


Etapa A: o intermediário **8** (34 mg, 0,17 mmol) e Cs₂CO₃ (113 mg, 0,34 mmol) são adicionados a uma solução de intermediário **4** (52 mg, 0,17 mmol) em MeCN (5 mL). A mistura é agitada por 3 horas à temperatura ambiente. A mistura bruta contendo éster metílico do ácido {4-[4-(2-cloro-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-2-metil-fenoxi}-acético é usada diretamente na Etapa B sem purificação.

Etapa B: a solução de éster metílico do ácido {4-[4-(2-cloro-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-2-metil-fenoxi}-acético da Etapa C é tratada com uma solução de LiOH a 1 M em H₂O (1 mL), e a mistura é agitada por 12 horas à temperatura ambiente. A mistura é acidificada com HCl a 1 M (1,2 mL) e extraída em EtOAc (20 mL). A camada orgânica é seca (MgSO₄), filtrada, concentrada e purificada por HPLC de fase reversa (gradiente de H₂O/MeCN) para dar o composto do título **F1** como um sólido branco: MS calculada para C₁₉H₁₇ClNO₄S (M+H⁺) 390,0, encontrada 390,0.

Exemplo 7

Ácido 6-{[4-(2-Cloro-fenil)-tiazol-2-ilmetil]-amino}-naftaleno-2-carboxílico (**G1**)



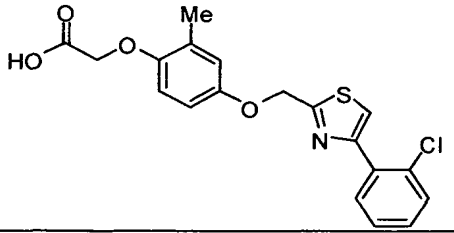
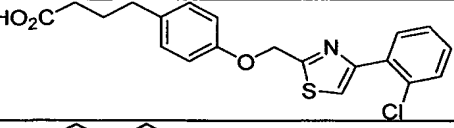
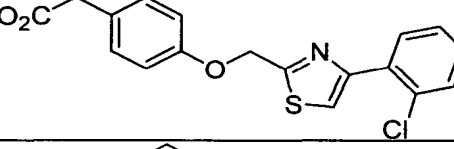
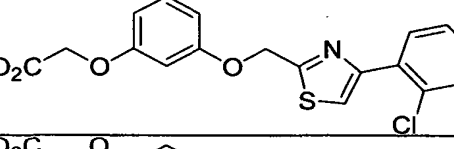
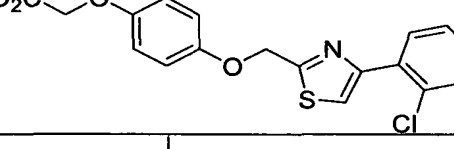
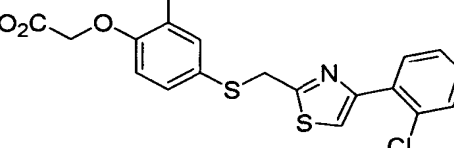
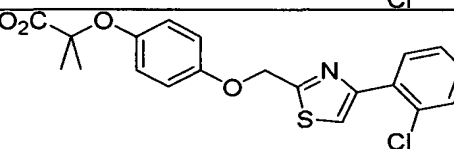
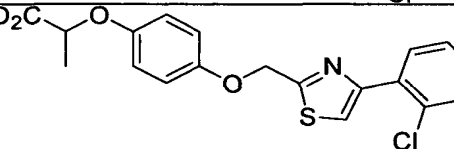
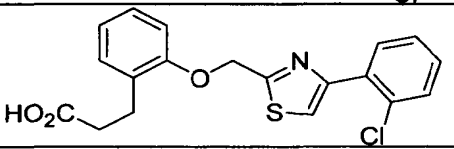
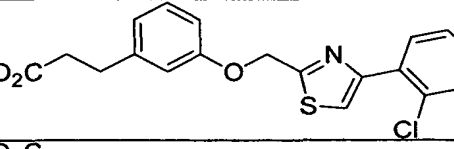
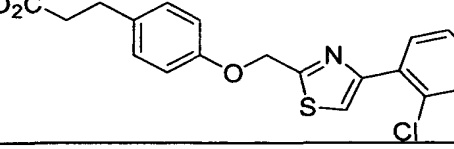
- Etapa A:** uma solução de éster metílico do ácido 6-amino-naftaleno-2-carboxílico (241 mg, 1,2 mmol) e intermediário **5** (224 mg, 1 mmol) em DCM (15 mL) é agitada à temperatura ambiente com Na_2SO_4 (0,2 g, 1,4 mmol) por 1 hora. Triacetoxiboro-hidreto de sódio (636 mg, 3 mmols) é adicionado e a mistura é agitada por 16 horas à temperatura ambiente. H_2O (10 mL) é adicionado e o produto é extraído com DCM (3 x 10 mL). As camadas orgânicas são combinadas, secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas. O éster metílico do ácido 6-[[4-(2-cloro-fenil)-tiazol-2-ilmetil]-amino]-naftaleno-2-carboxílico bruto é usado na etapa seguinte sem purificação posterior.
- Etapa B:** o éster metílico do ácido 6-[[4-(2-cloro-fenil)-tiazol-2-ilmetil]-amino]-naftaleno-2-carboxílico bruto da Etapa A é dissolvido em THF (1 mL). Uma solução de LiOH a 1 M em H_2O (1 mL) é adicionada e a mistura é agitada por 12 horas à temperatura ambiente. A mistura é acidificada com HCl a 1 M (1 mL) e extraída em EtOAc (20 mL). A camada orgânica é seca (MgSO_4), filtrada, concentrada e purificada por HPLC de fase reversa (gradiente de $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$) para dar o composto do título **G1** como um sólido branco: MS calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 395,9, encontrada 396,0.

Compostos representativos da invenção, preparados pelos seguintes procedimentos descritos nos exemplos acima usando materiais de partida apropriados que serão evidentes para os versados na técnica, estão mostrados na Tabela 1.

Tabela 1

	Estrutura do composto	Dados físicos ¹ H RMN 400 MHz (DMSO-d ₆) e/ou MS (m/z)
A1		¹ H-RMN (400MHz, CDCl ₃) δ = 7,74 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,38 (dt, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,22 (dt, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 2,28 (s, 3H). MS calculada para C ₁₉ H ₁₇ BrNO ₄ S (M+H ⁺) 434,0, encontrada 433,9.
A2		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 8,30 (s, 1H), 8,17 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,43 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 2,19 (s, 3H). MS calculada para C ₁₉ H ₁₇ BrNO ₄ S (M+H ⁺) 434,0, encontrada 433,9.
A3		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 8,11 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,52 (m, 3H), 6,95 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 2,19 (s, 3H). MS calculada para C ₂₀ H ₁₇ F ₃ NO ₅ S (M+H ⁺) 440,1, encontrada 440,1.
A4		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 7,83 (dd, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,22 (dt, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 0,8, 8,0 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 2,28 (s, 3H). MS calculada para C ₂₀ H ₁₈ NO ₅ S (M+H ⁺) 384,1, encontrada 384,0.
A5		MS calculada para C ₁₉ H ₁₈ NO ₄ S (M+H ⁺) 356,1, encontrada 356,1.
A6		MS calculada para C ₂₀ H ₂₀ NO ₄ S (M+H ⁺) 370,1, encontrada 370,1.
A7		MS calculada para C ₂₀ H ₂₀ NO ₅ S (M+H ⁺) 386,1, encontrada 386,1.

A8		MS calculada para $C_{20}H_{20}NO_5S$ ($M+H^+$) 386,1, encontrada 386,1.
A9		MS calculada para $C_{20}H_{17}F_3NO_4S$ ($M+H^+$) 424,1, encontrada 424,1.
A10		MS calculada para $C_{19}H_{16}Cl_2NO_4S$ ($M+H^+$) 424,0, encontrada 424,0.
B1		1H -RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7,57 (dd, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,30 (dt, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,24 (dt, J = 1,2, 7,2 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,10 (m, 1H), 0,89 (m, 2H), 0,72 (m, 2H). MS calculada para $C_{22}H_{22}NO_4S$ ($M+H^+$) 396,1, encontrada 396,1.
C1		1H -RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7,46 (s, 1H), 7,33 (m, 3H), 6,89 (m, 2H), 6,76 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,84 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,88 (m, 4H), 1,82 (m, 2H), 1,63 (m, 2H). MS calculada para $C_{24}H_{26}NO_5S$ ($M+H^+$) 440,2, encontrada 440,1.
D1		1H -RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ = 8,28 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 0,8, 8,0 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 0,8, 7,6 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20 (dt, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 2,21 (s, 3H). MS calculada para $C_{19}H_{17}ClNO_5$ ($M+H^+$) 374,1, encontrada 374,1.
D2		MS calculada para $C_{21}H_{18}NO_5$ ($M+H^+$) 364,1, encontrada 364,1.
E1		1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,96 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 6,89 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 2,29 (s, 3H). MS calculada para $C_{19}H_{17}ClNO_4S$ ($M+H^+$) 390,0, encontrada 390,0.

F1		MS calculada para C ₁₉ H ₁₇ ClNO ₄ S (M+H ⁺) 390,0, encontrada 390,0.
F2		MS calculada para C ₂₀ H ₁₉ ClNO ₃ S (M+H ⁺) 388,1, encontrada 388,1.
F3		MS calculada para C ₁₈ H ₁₅ ClNO ₃ S (M+H ⁺) 360,0, encontrada 360,0.
F4		MS calculada para C ₁₈ H ₁₅ ClNO ₄ S (M+H ⁺) 376,0, encontrada 376,0.
F5		MS calculada para C ₁₈ H ₁₅ ClNO ₄ S (M+H ⁺) 376,0, encontrada 376,0.
F6		MS calculada para C ₁₉ H ₁₇ ClNO ₃ S ₂ (M+H ⁺) 406,0, encontrada 406,0.
F7		MS calculada para C ₂₀ H ₁₉ ClNO ₄ S (M+H ⁺) 404,1, encontrada 404,1.
F8		MS calculada para C ₁₉ H ₁₇ ClNO ₄ S (M+H ⁺) 390,1, encontrada 390,0.
F9		MS calculada para C ₁₉ H ₁₇ ClNO ₃ S (M+H ⁺) 374,1, encontrada 374,1.
F10		MS calculada para C ₁₉ H ₁₇ ClNO ₃ S (M+H ⁺) 374,1, encontrada 374,1.
F11		MS calculada para C ₁₉ H ₁₇ ClNO ₃ S (M+H ⁺) 374,1, encontrada 374,1.

F12		MS calculada para C ₁₉ H ₁₅ ClNO ₃ S (M+H ⁺) 372,0, encontrada 372,0.
F13		MS calculada para C ₂₀ H ₁₉ ClNO ₃ S (M+H ⁺) 388,1, encontrada 388,1.
F14		MS calculada para C ₂₀ H ₁₉ ClNO ₃ S (M+H ⁺) 388,1, encontrada 388,1.
F15		MS calculada para C ₂₀ H ₁₉ ClNO ₃ S (M+H ⁺) 388,1, encontrada 388,1.
F16		MS calculada para C ₂₁ H ₂₁ ClNO ₄ S (M+H ⁺) 418,1, encontrada 418,1.
F17		MS calculada para C ₁₉ H ₁₅ ClNO ₄ S (M+H ⁺) 388,0, encontrada 388,0.
F18		MS calculada para C ₁₈ H ₁₅ ClNO ₃ S (M+H ⁺) 360,0, encontrada 360,0.
F19		MS calculada para C ₂₁ H ₁₅ ClNO ₃ S (M+H ⁺) 396,0, encontrada 396,1.
F20		MS calculada para C ₁₉ H ₁₅ ClNO ₃ S (M+H ⁺) 372,0, encontrada 372,0.
F21		MS calculada para C ₂₀ H ₁₇ ClNO ₄ S (M+H ⁺) 402,1, encontrada 402,1.
F22		MS calculada para C ₂₀ H ₁₇ ClNO ₄ S (M+H ⁺) 402,1, encontrada 402,1.

F23		MS calculada para $C_{22}H_{17}ClNO_3S$ ($M+H^+$) 410,1, encontrada 410,1.
F24		MS calculada para $C_{17}H_{13}ClNO_3S$ ($M+H^+$) 346,0, encontrada 346,0.
G1		MS calculada para $C_{21}H_{16}ClN_2O_2S$ ($M+H^+$) 395,9, encontrada 396,0.
G2		MS calculada para $C_{18}H_{16}ClN_2O_2S$ ($M+H^+$) 359,1, encontrada 359,1.
G3		MS calculada para $C_{18}H_{16}ClN_2O_2S$ ($M+H^+$) 359,1, encontrada 359,1.
G4		MS calculada para $C_{19}H_{18}ClN_2O_2S$ ($M+H^+$) 373,1, encontrada 373,1.
G5		MS calculada para $C_{19}H_{16}ClN_2O_2S$ ($M+H^+$) 371,1, encontrada 371,1.
G6		MS calculada para $C_{20}H_{18}ClN_2O_2S$ ($M+H^+$) 385,1, encontrada 385,1.
G7		MS calculada para $C_{17}H_{14}ClN_2O_2S$ ($M+H^+$) 345,0, encontrada 345,0.

Ensaaios

A adequabilidade de um composto para modular o receptor acoplado à proteína G 120 (GPR120) pode ser testada segundo os ensaios descritos abaixo, ou usando métodos conhecidos na técnica, tais como aqueles descritos no documento EP 1688138, aqui incorporado em sua integridade a título de referência.

Geração de células expressando GPR120

A linhagem celular estável de GPR120 humana foi gerada em células HEK293. GPR120 (Número de acesso BC101175) é fundido a uma proteína G promíscua, G α 16. O plasmídio de expressão é transfectados nas células HEK293 usando Fugene6 de acordo com as instruções do fabricante. Linhagens celulares estáveis são geradas de acordo com a escolha do fármaco.

Ensaio FLIPR

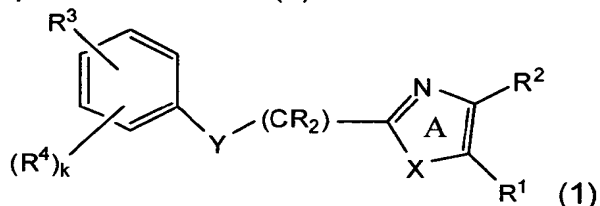
Ensaaios FLIPR (Fluorimetric Imaging Plate Reader, Molecular Devices) são realizados para medir a mobilização de cálcio induzida por um agonista nas células expressando GPR120. Um dia antes do ensaio FLIPR, células HEK293-GPR120-Ga16 são semeadas em placas de 384 poços de fundo claro e parede preta revestidas com poli-D-lisina (Falcon) a 25.000 células por poço em 40 μ l de DMEM suplementado com 1% de FBS. As células são incubadas por uma noite a 37°C em uma incubadora umidificada. O meio é aspirado no dia do ensaio FLIPR. As células são incubadas com 50 μ l/poço do tampão de ensaio (HBSS, 20mM de HEPES, 2,5mM de probenecid, pH 7,4) contendo o corante Fluo-4 NM (Invitrogen cat# F36205) a 37°C por 45 minutos, e em seguida equilibradas à temperatura ambiente por 30 minutos. Os compostos são dissolvidos em DMSO e diluídos até as concentrações desejadas com tampão de ensaio. A potência fluorescente é medida imediatamente depois da adição do composto (12,5 μ l/poço) na máquina de FLIPR.

Um valor de EC₅₀ foi calculado usando a variação de intensidade fluorescente desde o início da reação. Em geral, os compostos da invenção podem ter valores de EC₅₀ de 10 μ M ou menos, por exemplo de 0,1 μ M a 10 μ M.

Em alguns exemplos, os compostos da invenção podem ter valores de EC_{50} de 0,1 μM a 5 μM ; ou mais particularmente de 0,5 μM a 5 μM . Em outros exemplos, os compostos da invenção podem ter valores de EC_{50} de 3 μM ou menos; por exemplo de 0,1 μM a 3 μM . Em ainda outros exemplos, os compostos podem ter valores de EC_{50} inferiores a 0,1 μM ou superiores a 10 μM . Fica entendido que os exemplos e as modalidades descritas neste relatório são ilustrativos apenas e que várias modificações ou alterações à luz dos mesmos serão sugeridas aos versados na técnica e estão incluídas no espírito e alcance deste pedido e no escopo das reivindicações anexas. Todas as publicações, patentes, e pedidos de patente estão aqui incorporados a título de referência para todos os fins.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (1):



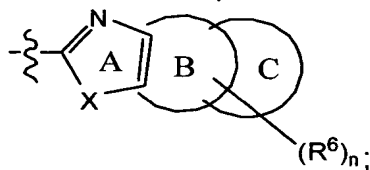
ou sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo, em que:

X é O ou S;

5 Y é NR, O ou S;

um de R¹ ou R² é H ou C₁₋₆ alquila, e o outro de R¹ ou R² é fenila; a referida fenila é opcionalmente substituída com halo, C₁₋₆ alquila halogenado, C₂₋₆ alquenila, C₃₋₆ alquinila, C₃₋₇ cicloalquila, um C₁₋₆ alcóxi opcionalmente halogenado, ou OR⁵; ou

10 R¹ e R² juntos com o anel A podem formar



R³ é -O-(CR⁷₂)_m-CO₂-R ou -(CR⁷₂)_m-CO₂-R;

R⁴ é C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₃₋₆ alquinila, halo, ou C₁₋₆ alcóxi;

ou

15 R³ e R⁴ ou dois R⁴ adjacentes juntos com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados podem formar um anel carbocíclico ou um anel heterocíclico de 4-7 membros, saturado ou insaturado, contendo N, O ou S; em que o referido anel carbocíclico ou anel heterocíclico é substituído com -O-(CR⁷₂)_m-CO₂-R ou -(CR⁷₂)_m-CO₂-R;

20 R⁵ é uma C₃₋₇ cicloalquila, ou um anel arila, heteroarila ou heterocíclico de 5-7 membros contendo N, O ou S, cada um deles sendo opcionalmente substituído;

R⁶ é um substituinte em qualquer posição no anel B ou no anel C, e é halo, uma C₁₋₆ alquila opcionalmente halogenada, C₂₋₆ alquenila, C₃₋₆ alquinila, um C₁₋₆ alcóxi opcionalmente halogenado, ou OR⁵;

25 cada R⁷ é H, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquilenilo ou OR;

cada R é H ou C₁₋₆ alquila;

o anel B é um anel carbocíclico ou um anel heterocíclico de 4-7 membros, saturado ou insaturado, contendo N, O ou S;

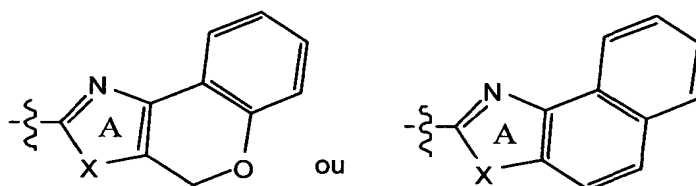
o anel C é arila;

5

k é 0-4; e

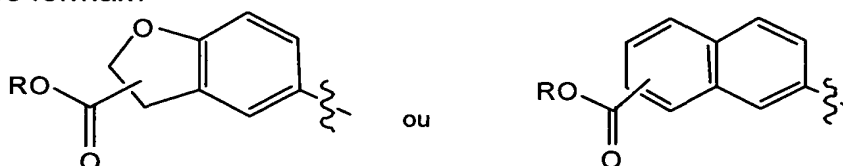
m e n são independentemente 0-6.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R¹ e R² juntos formam



3. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que k é 1 e R⁴ é C₁₋₆ alquila ou C₁₋₆ alcóxi.

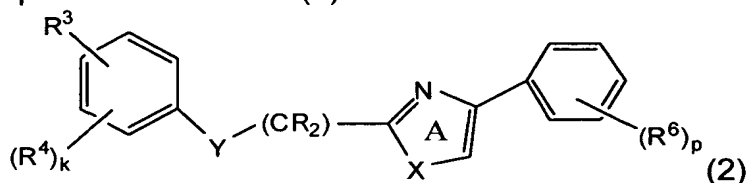
4. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R³ e R⁴ ou dois R⁴ adjacentes juntos com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam



5. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que n é 0.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que m é 0-3.

7. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que o referido composto compreende a fórmula (2):



em que p é 0-5; e

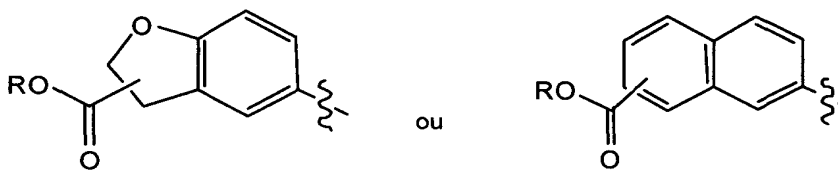
R⁶ é halo, uma C₁₋₆ alquila opcionalmente halogenada, C₂₋₆ alquenila, C₃₋₆ alquinila, um C₁₋₆ alcóxi opcionalmente halogenado, ou OR⁵.

8. Composto de acordo com a reivindicação 7, em que p é 1-2 e R⁶ é halo.

9. Composto de acordo com a reivindicação 8, em que o referido halo é cloro.

10. Composto de acordo com a reivindicação 7, em que k é 1 e R⁴ é C₁₋₆ alquila ou C₁₋₆ alcóxi.

5 11. Composto de acordo com a reivindicação 7, em que R³ e R⁴ ou dois R⁴ adjacentes juntos com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam



12. Composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11.

13. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, e opcionalmente em combinação com um segundo agente terapêutico, para modular o receptor acoplado à proteína G 120 (G-PR120).

15 14. Uso de acordo com a reivindicação 13, em que o referido composto é um agonista de GPR120.

20 15. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, e opcionalmente em combinação com um segundo agente terapêutico, para a produção de um medicamento para tratar uma condição mediada pelo receptor acoplado à proteína G 120 (GPR120).

16. Uso de acordo com a reivindicação 15, em que a referida condição é diabetes, dislipidemia, obesidade ou anorexia.

17. Uso de acordo com a reivindicação 16, em que o referido diabetes é diabetes melito.

25 18. Uso de acordo com a reivindicação 16, em que a referida dislipidemia é hiperlipidemia.

RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSTOS E MÉTODOS PARA MODULAR RECEPTORES ACOPLADOS À PROTEÍNA G"**.

5 A presente invenção refere-se a compostos e composições farmacêuticas dos mesmos, que são úteis para modular o receptor acoplado à proteína G 20 (GPR20), e métodos para usar tais compostos para tratar, melhorar ou prevenir uma condição associada a GPR20 anormal ou desregulado.