

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

(21) **PI0710057-4 A2**

(22) Data de Depósito: 28/03/2007
(43) Data da Publicação: 02/08/2011
(RPI 2117)



(51) Int.Cl.:

C07D 213/74 2006.01
C07D 213/75 2006.01
C07D 213/81 2006.01
C07D 213/82 2006.01
C07D 237/20 2006.01
C07D 239/42 2006.01
C07D 263/48 2006.01
C07D 277/42 2006.01
C07D 401/10 2006.01
C07D 401/12 2006.01
C07D 401/14 2006.01
C07D 405/12 2006.01
C07D 413/10 2006.01
C07D 413/12 2006.01
A61K 31/44 2006.01

(54) Título: **COMPOSTOS**

(30) Prioridade Unionista: 31/03/2006 US 60/787,859

(73) Titular(es): Novartis AG

(72) Inventor(es): Michael H. Serrano-Wu, Wenming Liu, Young-Shin Kwak

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

(86) Pedido Internacional: PCT US2007007772 de 28/03/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/126957 de 08/11/2007

(57) Resumo: COMPOSTOS A presente invenção refere-se à disposição compostos orgânicos com a seguinte estrutura: A-Li -B-C-D-L2-E que são úteis para o tratamento ou prevenção de doenças ou distúrbios associados à atividade de DGAT1 em animais, particularmente, humanos.



PI0710057-4

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOS-
TOS**".

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

A obesidade pode ser vista como um distúrbio do equilíbrio de
5 energia, que surge quando a entrada de energia excede a saída de energia,
sendo que a maioria das calorias em excesso é convertida em triglicérides e
armazenada no tecido adiposo. Medicamentos atualmente aprovados para o
tratamento de obesidade tentam restaurar o equilíbrio de energia, principal-
mente, reduzindo a entrada de energia, ou suprimindo o apetite ou interfe-
10 rindo na absorção de lipídeos no intestino delgado. Devido ao rápido aumen-
to na prevalência de obesidade em todo o mundo e a falta de eficiência das
atuais terapias médicas, são necessárias novas terapias farmacológicas pa-
ra obesidade.

Uma estratégia terapêutica potencial envolve inibir a síntese de
15 triglicérides. Embora triglicérides sejam essenciais para uma fisiologia nor-
mal, a acumulação excessiva de triglicérides resulta em obesidade e, parti-
cularmente, quando ocorre em tecidos não adiposos, está associada à resis-
tência à insulina. DGAT é uma enzima que catalisa a última etapa na bios-
síntese de triacilglicerol. DGAT catalisa a conjugação de 1,2-diacylglicerol com
20 uma CoA de acila graxa, resultando em uma Coenzima A e triacylglicerol.
Foram identificadas duas enzimas que apresentam atividade de DGAT:
DGAT1 (acyl coA-diacylglycerol acyl transferase 1, veja Cases et al, Proc. Natl.
Acad. Sci. 95:13018-13023, 1998) e DGAT2 (acyl coA-diacylglycerol acyl trans-
ferase 2, Cases et al, J. Biol. Chem. 276:38870-38876, 2001). DGTA1 e
25 DGTA2 não compartilham uma homologia de sequência de proteína signifi-
cativa. Camundongos knockout de DGAT1 estão protegidos contra ganho de
peso induzido por dieta com alto teor de gorduras e resistência à insulina
(Smith et al, Nature Genetics 25:87-90, 2000). O fenótipo dos camundongos
knockout de DGAT1 sugere que um inibidor de DGAT1 tem utilidade para o
30 tratamento de obesidade e complicações associadas à obesidade.

WO2006113919 descreve derivados alquílicos de arila, com ativi-
dade inibidora de DGAT.

WO2006044775 descreve derivados de ácido bifeníl-4-il-carbonilamino, com atividade inibidora de DGAT.

WO2006134317 descreve derivados de oxadiazol, com atividade inibidora de DGAT.

5 WO2006082952 descreve derivados de amida, com atividade inibidora de DGAT.

WO2006082010 descreve compostos com atividade inibidora de DGAT.

10 WO 2006/019020 A1 e WO 2006/004200 A1 descrevem derivados de uréia, com atividade inibidora de DGAT.

2005/044250 A1 descrevem compostos de sulfonamida, com atividade inibidora de DGAT.

2005/013907 A2 descreve derivados de pirrol[1,2-*b*], com atividade inibidora de DGAT.

15 WO 2005/072740 A2 descreve compostos com atividade inibidora de DGAT.

JP 2005/206492 A2 descreve compostos de sulfonamida, com atividade inibidora de DGAT.

20 JP 2004/067635 A2 descreve diésteres de ácido fosfônico, com atividade inibidora de DGAT.

US 2004/0224997 A1 descreve derivados de ácido alquílico de arila, com atividade inibidora de DGAT1.

WO 2004/04775 A2 descreve heterociclos bicíclicos, fundidos, que contêm nitrogênio, com atividade inibidora de DGAT.

25 US 2005/0101660 A1 descreve derivados de dibenzo-*p*-dioxano, com atividade inibidora de DGAT.

EP 0573696 A1 descreve derivados de heterobiarila com a estrutura geral $R^1NH-X_1-X_2-X_3-Y_1-Y_1-Y_3-Y_4-E$, com atividade inibidora de agregação.

30 US 2005/0143422 A1 refere-se a sulfonamidas de biarila e seu uso como inibidores de metaloproteinase.

WO 00/25780 refere-se a compostos de amina, com a estrutura

geral X-N(R)-B-D e a seu uso como inibidores de IMPDH.

WO 01/42241 refere-se a compostos de piridazina substituídos, com atividade inibidora de citocinas.

WO 02/055484 A1 refere-se a um composto da fórmula geral R¹-X¹-Y-X²-A-B-X³-N(-X⁴-R²)-Z-Ar, na qual A e B representam anéis aromáticos de 5 ou 6 membros. O composto pode ser usado como depressor de lipídeos no sangue.

WO 02/085891 A1 refere-se a derivados de cromano 2,6-substituídos, que são úteis no tratamento de doenças mediadas pelo adre-
norreceptor de beta-3.

WO 02/11724 A2 refere-se a composições farmacêuticas, que compreendem 2-piridinaminas, que podem ser usadas para evitar a morte celular isquêmica.

WO 03/062215 A1 refere-se a tia-/oxa-/pirazóis substituídos para inibir a atividade de uma ou mais quinases de proteína.

WO 2004/000788 A1 refere-se a compostos de anilina, substituídos com ureido, que são úteis como inibidores de proteinase de serina.

WO 2004/032882 A2 refere-se a derivados de oxazol, que são úteis no tratamento de doenças associadas a uma atividade de quina de proteína inadequada.

WO 2004/041810 A1 refere-se a compostos de heteroarila que contêm nitrogênio, que são úteis para o tratamento de distúrbios mediados por quinase de proteína.

WO 2004/046133 A1 refere-se a amino-heterociclos úteis como antagonistas de VR-1, para tratar dor.

WO 2004/089286 A2 refere-se a compostos de heteroarila que contêm nitrogênio, que são úteis para o tratamento de distúrbios associados a uma atividade de quinase de tirosina anormal.

WO 2004/110350 A2 refere-se a compostos da estrutura geral (A)-L_A-(B)-L_B-(C)-L_C-(D), sendo que A, B, C e D representam componentes de arila/heteroarila. Os compostos são úteis para tratar doenças neurodegenerativas.

WO 2005/012295 A1 refere-se a derivados de tiazol benzoisotiazoldioxo substituídos, que são úteis para tratar diabetes.

WO 2005/016862 A1 refere-se a derivados de ácido arilalcanóico substituídos, com atividade supressora da produção de prostaglandina.

5 WO 2005/085227 A1 refere-se a compostos de piridin, que são úteis como inibidores de atividade de quinase de PKB/AKT e no tratamento de câncer e artrite.

WO 2005/100344 A1 refere-se a compostos que compreendem componentes de piridazina e pirimidina substituídos. Esses compostos são
10 úteis para inibir a atividade da quina de proteína de serina/treonina.

WO 2005/116003 A2 refere-se a derivados de dióxido de oxazobenzoisotiazol, que são úteis no tratamento de diabetes.

WO 98/46574 refere-se a derivados de piridazina e ftalazina, que são úteis como anticonvulsivos.

15 WO 99/24404 refere-se a compostos de piridina substituídos, que são úteis como agentes anti-inflamatórios.

DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO

A presente invenção põe à disposição derivados que são úteis para tratar ou prevenir doenças ou distúrbios associados à atividade de
20 DGAT1 em animais, particularmente, humanos.

O composto posto à disposição pela presente invenção tem a seguinte estrutura

A-L1-B-C-D-L2-E

na qual

25 - A é um grupo alquila, cicloalquila, arila, ou heterociclila substituído ou não substituído,

- L1 é selecionado do grupo que consiste em:

* um grupo amina -NH-

* um grupo amina substituído da fórmula -N(CH₃)-, -CH₂-NH- ou
30 -CH₂-CH₂-NH-,

* um grupo amida -C(O)-NH-,

* um grupo sulfonamida -S(O)₂-NH-, ou

- * um grupo uréia –NHC(O)-NH-,
 - B é um grupo heteroarila, divalente, de 5 ou 6 membros, monocíclico, substituído ou não substituído,
 - C-D é selecionado das seguintes estruturas cíclicas:
- 5 * C-D, em conjunto, é um grupo bifenila, divalente, substituído ou não substituído,
- * C é um grupo fenila, divalente, substituído ou não substituído, e D é uma ligação simples,
- * C is um grupo fenila, divalente, substituído ou não substituído,
- 10 e D é um anel monocíclico, não aromático, divalente, substituído ou não substituído, que é selecionado de um grupo cicloalquila, divalente, saturado ou insaturado ou de um grupo heterocicloalquila, divalente, saturado ou insaturado,
- * C-D, em conjunto, é um radical espiro, sendo que
- 15 • o primeiro componente cíclico é um componente cíclico fundido com benzo, sendo que o anel que está fundido na parte fenila é um anel de 5 ou 6 membros, que compreende, opcionalmente, um ou mais heteroátomos, sendo que o primeiro componente cíclico está ligado ao componente B por meio de sua parte fenila, e
- 20 • o segundo componente cíclico é um radical de cicloalquila ou cicloalquilidenila, que está ligado a L2,
- L2 é selecionado do grupo que consiste em:
- * uma ligação simples,
- * um radical divalente com a seguinte estrutura:
- 25 $-[R^1]_a-[R^2]_b-[C(O)]_c-[N(R^3)]_d-[R^4]_e-[R^5]_f-$
- na qual
- a é 0 ou 1,
- b é 0 ou 1,
- c é 0 ou 1,
- 30 d é 0 ou 1,
- e é 0 ou 1,
- f é 0 ou 1,

com as condições de que $(a+b+c+d+e+f) > 0$, e $c=1$ se $d=1$,

R^1 , R^2 , R^4 e R^5 , que podem ser iguais ou diferentes, sejam um radical alquila, cicloalquila, alquenila, alquinila, alquilenos, arila ou heterociclila, divalente, substituído ou não substituído,

5 R^3 é H ou hidrocarbila, ou R^3 e R^4 formam, junto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, um grupo heterocicloalquila de 5 ou 6 membros,

com a condição de que R^1 e R^2 não sejam ambos alquila se $c=1$ e $d=e=f=0$ e o átomo de carbono da carbonila esteja ligado ao componente E,

10 * um grupo alquilidenila, que está ligado ao componente D por meio de uma ligação dupla, e

- E é selecionado do grupo que consiste em:

* um grupo ácido sulfônico e derivados do mesmo,

15 * um grupo carboxila e derivados do mesmo, sendo que o átomo de carbono da carboxila está ligado a L2, * um grupo ácido fosfônico e derivados do mesmo,

* um grupo alfa-ceto hidroxialquila,

* um grupo hidroxialquila, no qual o átomo de carbono ligado ao grupo hidroxila está substituído, ainda, com um ou dois grupos trifluormetila,

20 * um radical heterociclila de cinco membros, substituído ou não substituído, que tem no anel pelo menos dois heteroátomos e pelo menos um átomo de carbono, sendo que

• o pelo menos um átomo de carbono do anel está ligado a dois heteroátomos;

25 • pelo menos um dos heteroátomos, aos quais o átomo de carbono do anel está ligado, é um membro do anel;

• e pelo menos um dos heteroátomos, aos quais o átomo de carbono do anel está ligado, ou pelo menos um dos heteroátomos do anel contém um átomo de hidrogênio;

30 com as condições de que

- L2 não é uma ligação simples ou um grupo alquila divalente, se o componente D for uma ligação simples,

- L2 não é uma ligação simples se o componente D for um grupo fenila, divalente, não substituído, ou E for um ácido carboxílico ou um derivado do mesmo,

5 - E não é um grupo carboxamida se L2 compreender um grupo amida,

- E não é um grupo $-\text{COOH}$ se D for uma ligação simples e L2 for um grupo $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{O})-$, no qual o átomo de carbono da carbonila está ligado ao componente E,

10 - L2 não é um grupo N-metil piperidinila divalente se o componente E for um grupo piridinil-1,2,4-triazolila,

- L2 não é $-\text{C}(\text{O})-[\text{R}^4]_e-[\text{R}^5]_f-$ se C for um grupo fenila, divalente, substituído ou não substituído, e D for uma ligação simples.

15 A não ser quando indicado diversamente, os compostos apresentados na fórmula acima pretendem incluir todos os sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, prodrugas, estereoisômeros, formas cristalinas ou polimorfas dos mesmos.

A presente invenção também põe à disposição composições farmacêuticas, que compreendem o composto tal como definido acima e um veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

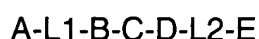
20 A presente invenção também põe à disposição métodos para tratar ou prevenir doenças ou distúrbios associados à atividade de DGAT1 em mamíferos, sendo que esse método compreende administrar a um mamífero, que necessita do mesmo, uma quantidade terapeuticamente eficiente de um composto da presente invenção. De preferência, o distúrbio é selecionado dos seguintes: distúrbios metabólicos, tais como obesidade, diabetes, anorexia nervosa, bulimia, caquexia, síndrome X, resistência à insulina, hipoglicemia, hiperglicemia, hiperuricemia, hiperinsulinemia, hipercolésterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, dislipidemia mista, hipertrigliceridemia e doença hepática gordurosa, não alcoólica; doenças cardiovasculares, tais como aterosclerose, arteriosclerose, insuficiência cardíaca aguda, insuficiência cardíaca congestiva, doença arterial coronária, cardiomiopatia, infarto do miocárdio, agina pectoris, hipertensão, hipotensão, acidente vascular cere-

25

30

bral, isquemia, lesão de reperfusão isquêmica, aneurisma, restenose e estenose vascular; doenças neoplásicas, tais como tumores sólidos, câncer de pele, melanoma, linfoma e cânceres endoteliais, por exemplo, câncer de mama, câncer de pulmão, câncer colorretal, câncer do estômago, outros
 5 cânceres do trato gastrointestinal (por exemplo, câncer do esôfago e câncer pancreático), câncer da próstata, câncer dos rins, câncer do fígado, câncer da bexiga, câncer cervical, câncer uterino, câncer testicular e câncer ovariano; doenças dermatológicas, tal como acne vulgaris. Em ainda outro aspecto, a presente invenção põe à disposição métodos para usar um composto
 10 ou composição da invenção como um anorético.

A presente invenção também põe à disposição o uso de um composto com a seguinte estrutura



na qual

- 15 - A é um grupo alquila, cicloalquila, arila, ou heterociclila substituído ou não substituído,
- L1 é selecionado do grupo que consiste em:
- * um grupo amina -NH-,
- * um grupo amina substituído da fórmula -N(CH₃)-, -CH₂-NH- ou
 20 -CH₂-CH₂-NH-,
- * um grupo amida -C(O)-NH-,
- * um grupo sulfonamida -S(O)₂-NH-, ou
- * um grupo uréia -NHC(O)-NH-,
- B é um grupo heteroarila, divalente, de 5 ou 6 membros, mono-
 25 cíclico, substituído ou não substituído,
- C-D é selecionado das seguintes estruturas cíclicas:
- * C-D, em conjunto, é um grupo bifenila, divalente, substituído ou não substituído,
- * C é um grupo fenila, divalente, substituído ou não substituído, e
 30 D é uma ligação simples,
- * C is um grupo fenila, divalente, substituído ou não substituído, e D é um anel monocíclico, não aromático, divalente, substituído ou não

substituído, que é selecionado de um grupo cicloalquila, divalente, saturado ou insaturado ou de um grupo heterocicloalquila, divalente, saturado ou insaturado,

* C-D, em conjunto, é um radical espiro, sendo que

5 • o primeiro componente cíclico é um componente cíclico fundido com benzo, sendo que o anel que está fundido na parte fenila é um anel de 5 ou 6 membros, que compreende, opcionalmente, um ou mais heteroátomos, sendo que o primeiro componente cíclico está ligado ao componente B por meio de sua parte fenila, e

10 • o segundo componente cíclico é um radical de cicloalquila ou cicloalquilidenila, que está ligado a L2,

- L2 é selecionado do grupo que consiste em:

* uma ligação simples,

* um radical divalente com a seguinte estrutura:

15 $-[R^1]_a-[R^2]_b-[C(O)]_c-[N(R^3)]_d-[R^4]_e-[R^5]_f-$

na qual

a é 0 ou 1,

b é 0 ou 1,

c é 0 ou 1,

20 d é 0 ou 1,

e é 0 ou 1,

f é 0 ou 1,

com as condições de que $(a+b+c+d+e+f) > 0$, e $c=1$ se $d=1$,

25 R^1 , R^2 , R^4 e R^5 , que podem ser iguais ou diferentes, sejam um radical alquila, cicloalquila, alquenila, alquinila, alquilenos, arila ou heterociclila, divalente, substituído ou não substituído,

R^3 é H ou hidrocarbila, ou R^3 e R^4 formam, junto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, um grupo heterocicloalquila de 5 ou 6 membros,

30 com a condição de que R^1 e R^2 não sejam ambos alquila se $c=1$ e $d=e=f=0$ e o átomo de carbono da carbonila esteja ligado ao componente E,

* um grupo alquilidenila, que está ligado ao componente D por

meio de uma ligação dupla, e

- E é selecionado do grupo que consiste em:

* um grupo ácido sulfônico e derivados do mesmo,

5 * um grupo carboxila e derivados do mesmo, sendo que o átomo de carbono da carboxila está ligado a L2, * um grupo ácido fosfônico e derivados do mesmo,

* um grupo alfa-ceto hidroxialquila,

* um grupo hidroxialquila, no qual o átomo de carbono ligado ao grupo hidroxila está substituído, ainda, com um ou dois grupos trifluormetila,

10 * um radical heterociclila de cinco membros, substituído ou não substituído, que tem no anel pelo menos dois heteroátomos e pelo menos um átomo de carbono, sendo que

• o pelo menos um átomo de carbono do anel está ligado a dois heteroátomos;

15 • pelo menos um dos heteroátomos, aos quais o átomo de carbono do anel está ligado, é um membro do anel;

• e pelo menos um dos heteroátomos, aos quais o átomo de carbono do anel está ligado, ou pelo menos um dos heteroátomos do anel contém um átomo de hidrogênio;

20 ou uma prodroga ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para a produção de um medicamento para o tratamento de distúrbios associados a DGAT1.

25 O tratamento ou prevenção dos distúrbios ou doenças associados a DGAT1 relacionados acima consiste em administrar a um indivíduo, que necessite do mesmo, uma quantidade terapeuticamente eficiente de um composto descrito nesta invenção. O tratamento também pode incluir a co-administração com agentes terapêuticos adicionais.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

30 Estão relacionadas abaixo definições de diversos termos usados para descrever os compostos da presente invenção. Essas definições aplicam-se aos termos, tais como são usados ao longo da especificação, a não ser que estejam de algum modo limitados, em casos específicos, quer indi-

vidualmente quer como parte de um grupo maior, por exemplo, quando um ponto de ligação de um determinado grupo está limitado a um átomo específico dentro desse grupo.

O termo "alquila substituída ou não substituída" refere-se a um grupo hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada, com 1-20 átomos de carbono, de preferência, 1-10 átomos de carbono, contendo 0 to 3 substituintes. Exemplos de grupos alquila não substituídos incluem metila, etila, propila, isopropila, *n*-butila, *t*-butila, isobutila, pentila, hexila, isohexila, heptila, 4,4-dimetilpentila, octila e similares. Grupos alquila substituídos incluem, mas não estão limitados a, grupos alquila substituídos por um ou mais dos seguintes grupos: halo, hidróxi, alcanoíla, alcóxi, alcoxicarbonila, alcoxicarbonilóxi, alcanoilóxi, tiol, alquiltio, alquiltiono, alquilsulfonila, sulfamoíla, sulfonamido, carbamoíla, ciano, carbóxi, acila, arila, alquenila, alquinila, aralquila, aralcanoíla, aralquiltio, arilasulfonila, arilatio, aroíla, aroilóxi, arilaóxicarbonila, aralcóxi, guanidino, e amino, hetrociclila opcionalmente substituídos.

O termo "alquila baixa" refere-se aos grupos alquila tais como descritos acima, com 1-7, de preferência, 2-4, átomos de carbono.

O termo "halogênio" ou "halo" refere-se a flúor, cloro, bromo e iodo.

O termo "alquenila" refere-se a qualquer um dos grupos alquila acima, com pelo menos dois átomos de carbono e que contêm, ainda, um carbono para ligação dupla de carbono no ponto de ligação. São preferidos grupos com 2-4 átomos de carbono.

O termo "alquinila" refere-se a qualquer um dos grupos alquila acima, com pelo menos dois átomos de carbono e que contêm, ainda, um carbono para ligação tripla de carbono no ponto de ligação. São preferidos grupos com 2-4 átomos de carbono.

O termo "alquileno" refere-se a uma ponte de cadeia linear de 4-6 átomos de carbono ligados por ligações simples, por exemplo, $-(CH_2)_x-$, sendo que x é 4-6, que pode estar interrompido com um ou mais heteroátomos selecionados de O, S, S(O), S(O)₂ or NR, sendo que R pode ser hidrogênio, alquila, cicloalquila, arila, heterociclila, aralquila, heteroaralquila, acila,

5 similares.

10

15

ciclohexila e ciclohexenila e similares.

20

25

O termo "alcóxi" refere-se a alquil-O-.

O termo "alcanoíla" refere-se a alquil-C(O)- .

O termo "alcanoilóxi" refere-se a alquil-C(O)-O-.

30

O termo "alcanoilamino" refere-se a alquil-C(O)-NH-.

O termo "alquiltio" refere-se a alquil-S-.

O termo "alquiltionio" refere-se a alquil-S(O)- .

O termo "alquilsulfonila" refere-se a $\text{alquil-S(O)}_2\text{-}$.

O termo "alcoxicarbonila" refere-se a alquil-O-C(O)- .

O termo "alcoxicarbonilóxi" refere-se a alquil-O-C(O)O- .

5 O termo "carbamoíla" refere-se a $\text{H}_2\text{NC(O)-}$, alquil-NHC(O)- , $(\text{alquil})_2\text{NC(O)-}$, arila-NHC(O)- , $\text{alquil(arila)-NC(O)-}$, $\text{heteroarila-NHC(O)-}$, $\text{alquil(heteroarila)-NC(O)-}$, aralquil-NHC(O)- , $\text{alquil(aralquil)-NC(O)-}$ e similares.

O termo "sulfamoíla" refere-se a $\text{H}_2\text{NS(O)}_2\text{-}$, $\text{alquil-NHS(O)}_2\text{-}$, $(\text{alquil})_2\text{NS(O)}_2\text{-}$, $\text{arila-NHS(O)}_2\text{-}$, $\text{alquil(arila)-NS(O)}_2\text{-}$, $(\text{arila})_2\text{NS(O)}_2\text{-}$, $\text{heteroarila-NHS(O)}_2\text{-}$, $\text{aralquil-NHS(O)}_2\text{-}$, $\text{heteroaralquil-NHS(O)}_2\text{-}$ e similares.

O termo "sulfonamido" refere-se a $\text{alquil-S(O)}_2\text{-NH-}$, $\text{arila-S(O)}_2\text{-NH-}$, $\text{aralquil-S(O)}_2\text{-NH-}$, $\text{heteroarila-S(O)}_2\text{-NH-}$, $\text{heteroaralquil-S(O)}_2\text{-NH-}$, $\text{alquil-S(O)}_2\text{-N(alquil)-}$, $\text{arila-S(O)}_2\text{-N(alquil)-}$, $\text{aralquil-S(O)}_2\text{-N(alquil)-}$, $\text{heteroarila-S(O)}_2\text{-N(alquil)-}$, $\text{heteroaralquil-S(O)}_2\text{-N(alquil)-}$ e similares.

15 O termo "sulfonila" refere-se a alquilsulfonila , arilasulfonila , $\text{heteroarilsulfonila}$, aralquilsulfonila , $\text{heteroaralquilsulfonila}$ e similares.

O termo "amino opcionalmente substituído" refere-se a um grupo amino primário ou secundário, que pode estar opcionalmente substituído por um substituinte, tal como acila, sulfonila, alcoxicarbonila, cicloalcoxicarbonila, ariloxycarbonila, heteroariloxycarbonila, aralcoxicarbonila, heteroaralcoxicarbonila, carbamoíla e similares.

O termo "arila" refere-se a grupos hidrocarboneto aromáticos, monocíclicos ou bicíclicos, com 6-12 átomos de carbono na parte do anel, tal como fenila, bifenila, naftila and tetraidronaftila, cada um dos quais pode estar opcionalmente substituídos por 1-4 substituintes, tais como alquila, trifluormetila, cicloalquila, halo, hidróxi, alcóxi, acila, alcanoilóxi, ariloxi, opcionalmente substituídos, amino, tiol, alquiltio, ariltio, nitro, ciano, carbóxi, alcoxicarbonila, carbamoíla, alquiltionio, sulfonila, sulfonamido, heterociclila, opcionalmente substituídos, e similares.

30 O termo "arila monocíclica" refere-se a fenila, opcionalmente substituída, tal como descrito sob arila.

O termo "aralquila" refere-se a um grupo arila ligado diretamente

através de um grupo alquila, tal como benzila.

O termo "aralcanoíla" refere-se a aralquil-C(O)-.

O termo "aralquiltio" refere-se a aralquil-S-.

O termo "aralcóxi" refere-se a um grupo arila, ligado diretamente
5 através de um grupo alcóxi.

O termo "arilsulfonil" refere-se a arila-S(O)₂-.

O termo "ariltio" refere-se a arila-S-.

O termo "aroíla" refere-se a arila-C(O)-.

O termo "aroiloxi" refere-se a arila-C(O)-O-.

O termo "aroilamino" refere-se a arila-C(O)-NH-.

O termo "ariloxicarbonila" refere-se a arila-O-C(O)-.

O termo "heterociclila" ou "heterociclo" refere-se a grupo cíclico
aromático ou não aromático, opcionalmente substituído, totalmente saturado
ou insaturado, por exemplo, que é um sistema anelar monocíclico de 4 a 7
15 membros, bicíclico de 7 a 12 membros ou tricíclico, de 10-15 membros, que
tem pelo menos um heteroátomo em um anel que contém pelo menos um
átomo de carbono. Cada anel do grupo heterocíclico, que contém um hete-
roátomo, pode ter 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados de átomos de nitro-
gênio, átomos de oxigênio e átomos de enxofre, sendo que os heteroátomos
20 de nitrogênio e enxofre também podem estar opcionalmente oxidados. O
grupo heterocíclicos pode estar ligado a um heteroátomo ou a um átomo de
carbono.

Exemplos de grupos heterocíclicos, monocíclicos, incluem pirro-
lidinila, pirrolila, pirazolila, oxetanila, prazolinila, imidazolila, imidazolinila, i-
25 midazolidinila, triazolila, oxazolila, oxazolidinila, isoxazolinila, isoxazolila, tia-
zolila, tiadiazolila, tiazolidinila, isotiazolila, isotiazolidinila, furila, tetraidrofurila,
tienila, oxadiazolila, piperidinila, piperazinila, 2-oxopiperazinila, 2-oxopiperi-
dinila, 2-oxopirrolidinila, 2-oxoazepinila, azepinila, 4-piperidonila, piridila, piri-
dila N-oxide, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, tetraidropiranila, morfolinila,
30 tiamorfolinila, tiamorfolinila sulfoxide, tiamorfolinila sulfona, 1,3-dioxolano e
tetraidro-1,1-dioxotienila, 1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ila e similares.

Exemplos de grupos heterocíclicos, bicíclicos, incluem indolila,

diidroidolila, benzotiazolila, benzoxazinila, benzoxazolila, benzotienila, benzotiazinila, quinuclidinila, quinolinila, tetraidroquinolinila, decaidroquinolinila, isoquinolinila, tetraidroisoquinolinila, decaidroisoquinolinila, benzimidazolila, benzopiranila, indolizinila, benzofurila, cromonila, coumarinila, benzopiranila, quinolinila, quinoxalinila, indazolila, pirrolpiridila, furopiridinila (tais como furo[2,3-c]piridinila, furo[3,2-b]-piridinila] ou furo[2,3-b]piridinila), diidroisoindolila, 1,3-dioxo-1,3-diidroisoindol-2-ila, diidroquinazolinila (tal como 3,4-diidro-4-oxo-quinazolinila), ftalazinila e similares.

Exemplos de grupos heterocíclicos, tricíclicos, incluem carbazoli-
la, dibenzoazepinila, ditienoazepinila, benzindolila, fenantrolinila, acridinila, fenantridinila, fenoxazinila, fenotiazinila, xantenila, carbolinila e similares.

O termo "heterociclila" inclui grupos heterocíclicos substituídos. Grupos heterocíclicos substituídos referem-se a grupos substituídos com 1, 2 ou 3 substituintes. Exemplos de substituintes incluem, mas não estão limitados aos seguintes:

- (a) alquila opcionalmente substituída;
- (b) hidroxila (ou hidroxila protegida);
- (c) halo;
- (d) oxo, isto é, =O;
- (e) amino, opcionalmente substituído;
- (f) alcóxi;
- (g) cicloalquila;
- (h) carbóxi;
- (i) heterocicloóxi;
- (j) alcóxicarbonila, tal como alcóxicarbonila baixa, não substituída;
- (k) mercapto;
- (l) nitro;
- (m) ciano;
- (n) sulfamoíla;
- (o) alcanoilóxi;
- (p) aroilóxi;

(q) ariltio;

(r) arilóxi;

(s) alquiltio;

(t) formila;

5 (u) carbamoíla;

(v) aralquila; ou

(w) arila, opcionalmente substituída com alquila, cicloalquila, alcóxi, hidroxila, amino, acilamino, alquilamino, dialquilamino ou halo.

10 O termo "heterocicloóxi" indica um grupo heterocíclico ligado através de uma ponte de oxigênio.

Os termos "heterocicloalquila saturada ou insaturada" ou "heterocicloalquila" referem-se a grupos heterocíclicos ou heterociclila não aromáticos, tais como descritos acima.

15 O termo "heteroarila" refere-se a um heterociclo aromático, por exemplo, arila monocíclica ou bicíclica, tais como pirrolila, pirazolila, imidazolila, triazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, furila, tienila, piridila, piridila N-óxido, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, indolila, benzotiazolila, benzoxazolila, benzotienila, quinolinila, isoquinolinila, benzimidazolila, benzofurila e similares, opcionalmente substituída por, por exemplo, alquila baixa,
20 alcóxi baixo ou halo.

O termo "heteroarilsulfonila" refere-se a heteroarila-S(O)₂-.

O termo "heteroaróila" refere-se a heteroarila-C(O)-.

O termo "heteroaroilamino" refere-se a heteroarila-C(O)NH-.

25 O termo "heteroaralquila" refere-se a um grupo heteroarila ligado através de um grupo alquila.

O termo "heteroaralcanoíla" refere-se a heteroaralquil-C(O)-.

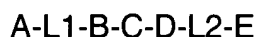
O termo "heteroaralcanoilamino" refere-se a heteroaralquil-C(O)NH-.

30 O termo "acila" refere-se a alcanoíla, aroíla, heteroaróila, aralcanoíla, heteroaralcanoíla e similares.

O termo "acilamino" refere-se a alcanoilamino, aroilamino, heteroaroilamino, aralcanoilamino, heteroaralcanoilamino e similares.

O termo "divalente" refere-se a um radical ligado a pelo menos dois radicais e, opcionalmente, com outros substituintes. Como exemplo, dentro do contexto da presente invenção, a expressão "radical fenila divalente, substituído ou não substituído" é considerado como equivalente à expressão "radical fenileno substituído ou não substituído".

A presente invenção põe à disposição um composto com a seguinte estrutura



e sais farmaceuticamente aceitáveis e prodrogas do mesmo,
na qual

- A é um grupo alquila, cicloalquila, arila, ou heterociclila substituído ou não substituído,

- L1 é selecionado do grupo que consiste em:

* um grupo amina -NH-
* um grupo amina substituído da fórmula -N(CH₃)-, -CH₂-NH- ou -CH₂-CH₂-NH-,

* um grupo amida -C(O)-NH-,

* um grupo sulfonamida -S(O)₂-NH-, ou

* um grupo uréia -NHC(O)-NH-,

- B é um grupo heteroarila, divalente, de 5 ou 6 membros, monocíclico, substituído ou não substituído,

- C-D é selecionado das seguintes estruturas cíclicas:

* C-D, em conjunto, é um grupo bifenila, divalente, substituído ou não substituído,

* C é um grupo fenila, divalente, substituído ou não substituído, e D é uma ligação simples,

* C is um grupo fenila, divalente, substituído ou não substituído, e D é um anel monocíclico, não aromático, divalente, substituído ou não substituído, que é selecionado de um grupo cicloalquila, divalente, saturado ou insaturado ou de um grupo heterocicloalquila, divalente, saturado ou insaturado,

* C-D, em conjunto, é um radical espiro, sendo que

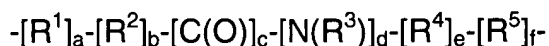
• o primeiro componente cíclico é um componente cíclico fundido com benzo, sendo que o anel que está fundido na parte fenila é um anel de 5 ou 6 membros, que compreende, opcionalmente, um ou mais heteroátomos, sendo que o primeiro componente cíclico está ligado ao componente B por meio de sua parte fenila, e

• o segundo componente cíclico é um radical cicloalquila ou cicloalquilidenila, que está ligado a L2,

- L2 é selecionado do grupo que consiste em:

* uma ligação simples,

* um radical divalente com a seguinte estrutura:



na qual

a é 0 ou 1,

b é 0 ou 1,

c é 0 ou 1,

d é 0 ou 1,

e é 0 ou 1,

f é 0 ou 1,

com as condições de que $(a+b+c+d+e+f) > 0$, e $c=1$ se $d=1$,

R^1 , R^2 , R^4 e R^5 , que podem ser iguais ou diferentes, sejam um radical alquila, cicloalquila, alquenila, alquinila, alquilenos, arila ou heterocíclica, divalente, substituído ou não substituído,

R^3 é H ou hidrocarbila, ou R^3 e R^4 formam, junto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, um grupo heterocicloalquila de 5 ou 6 membros,

com a condição de que R^1 e R^2 não sejam ambos alquila se $c=1$ e $d=e=f=0$ e o átomo de carbono da carbonila esteja ligado ao componente E,

* um grupo alquilidenila, que está ligado ao componente D por meio de uma ligação dupla, e

- E é selecionado do grupo que consiste em:

* um grupo ácido sulfônico e derivados do mesmo,

* um grupo carboxila e derivados do mesmo, sendo que o átomo de carbono da carboxila está ligado a L2, * um grupo ácido fosfônico e derivados do mesmo,

* um grupo alfa-ceto hidroxialquila,

5 * um grupo hidroxialquila, no qual o átomo de carbono ligado ao grupo hidroxila está substituído, ainda, com um ou dois grupos trifluormetila,

* um radical heterociclila de cinco membros, substituído ou não substituído, que tem no anel pelo menos dois heteroátomos e pelo menos um átomo de carbono, sendo que

10 • o pelo menos um átomo de carbono do anel está ligado a dois heteroátomos;

• pelo menos um dos heteroátomos, aos quais o átomo de carbono do anel está ligado, é um membro do anel;

15 • e pelo menos um dos heteroátomos, aos quais o átomo de carbono do anel está ligado, ou pelo menos um dos heteroátomos do anel contém um átomo de hidrogênio;

com as condições de que

- L2 não é uma ligação simples ou um grupo alquila divalente, se o componente D for uma ligação simples,

20 - L2 não é uma ligação simples se o componente D for um grupo fenila, divalente, não substituído, ou E for um ácido carboxílico ou um derivado do mesmo,

- E não é um grupo carboxamida se L2 compreender um grupo amida,

25 - E não é um grupo -COOH se D for uma ligação simples e L2 for um grupo $\text{-N(CH}_3\text{)-C(O)-}$, no qual o átomo de carbono da carbonila está ligado ao componente E,

- L2 não é um grupo N-metil piperidinila divalente se o componente E for um grupo piridinil-1,2,4-triazolila.

30 A presente invenção põe à disposição um composto com a seguinte estrutura

A-L1-B-C-D-L2-E

e sais farmacêuticamente aceitáveis e prodrugas do mesmo, sendo que

- A é um grupo alquila, cicloalquila, arila, ou heterociclila substituído ou não substituído,

- L1 é selecionado do grupo que consiste em:

5

* um grupo amina –NH–,

* um grupo amina substituído da fórmula –N(CH₃)–, –CH₂–NH– ou –CH₂–CH₂–NH–,

* um grupo amida –C(O)–NH–,

* um grupo sulfonamida –S(O)₂–NH–, ou

10

* um grupo uréia –NHC(O)–NH–,

- B é um grupo heteroarila, divalente, de 5 ou 6 membros, monocíclico, substituído ou não substituído,

- C-D é selecionado das seguintes estruturas cíclicas:

* C-D, em conjunto, é um grupo bifenila, divalente, substituído ou

15

não substituído,

* C é um grupo fenila, divalente, substituído ou não substituído, e

D é uma ligação simples,

* C is um grupo fenila, divalente, substituído ou não substituído,

e D é um anel monocíclico, não aromático, divalente, substituído ou não

20

substituído, que é selecionado de um grupo cicloalquila, divalente, saturado ou insaturado ou de um grupo heterocicloalquila, divalente, saturado ou insaturado,

* C-D, em conjunto, é um radical espiro, sendo que

• o primeiro componente cíclico é um componente cíclico fundido

25

com benzo, sendo que o anel que está fundido na parte fenila é um anel de 5 ou 6 membros, que compreende, opcionalmente, um ou mais heteroátomos, sendo que o primeiro componente cíclico está ligado ao componente B por meio de sua parte fenila, e

• o segundo componente cíclico é um radical de cicloalquila ou

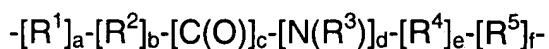
30

cicloalquilidenila, que está ligado a L2,

- L2 é selecionado do grupo que consiste em:

* uma ligação simples,

* um radical divalente com a seguinte estrutura:



na qual

- 5 a é 0 ou 1,
 b é 0 ou 1,
 c é 0 ou 1,
 d é 0 ou 1,
 e é 0 ou 1,
 f é 0 ou 1,

- 10 com as condições de que $(a+b+c+d+e+f) > 0$, e $c=1$ se $d=1$,

R^1 , R^2 , R^4 e R^5 , que podem ser iguais ou diferentes, sejam um radical alquila, cicloalquila, alquenila, alquinila, alquilenos, arila ou heterocíclica, divalente, substituído ou não substituído,

- 15 R^3 é H ou hidrocarbila, ou R^3 e R^4 formam, junto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, um grupo heterocicloalquila de 5 ou 6 membros,

com a condição de que R^1 e R^2 não sejam ambos alquila se $c=1$ e $d=e=f=0$ e o átomo de carbono da carbonila esteja ligado ao componente E,

- 20 * um grupo alquilidenila, que está ligado ao componente D por meio de uma ligação dupla, e

- E é selecionado do grupo que consiste em:

- 25 * um grupo ácido sulfônico e derivados do mesmo,
 * um grupo carboxila e derivados do mesmo, sendo que o átomo de carbono da carboxila está ligado a L2, * um grupo ácido fosfônico e derivados do mesmo,

* um grupo alfa-ceto hidroxialquila,

* um grupo hidroxialquila, no qual o átomo de carbono ligado ao grupo hidroxila está substituído, ainda, com um ou dois grupos trifluormetila,

- 30 * um radical heterocíclica de cinco membros, substituído ou não substituído, que tem no anel pelo menos dois heteroátomos e pelo menos um átomo de carbono, sendo que

• o pelo menos um átomo de carbono do anel está ligado a dois

heteroátomos;

- pelo menos um dos heteroátomos, aos quais o átomo de carbono do anel está ligado, é um membro do anel;

- e pelo menos um dos heteroátomos, aos quais o átomo de carbono do anel está ligado, ou pelo menos um dos heteroátomos do anel contém um átomo de hidrogênio;

com as condições de que

- L2 não é uma ligação simples ou um grupo alquila divalente, se o componente D for uma ligação simples,

- L2 não é uma ligação simples se o componente D for um grupo fenila, divalente, não substituído, ou E for um ácido carboxílico ou um derivado do mesmo,

- E não é um grupo carboxamida se L2 compreender um grupo amida,

- E não é um grupo $-\text{COOH}$ se D for uma ligação simples e L2 for um grupo $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{O})-$, no qual o átomo de carbono da carbonila está ligado ao componente E,

- L2 não é um grupo N-metil piperidinila divalente se o componente E for um grupo piridinil-1,2,4-triazolila,

- L2 não é $-\text{C}(\text{O})-[\text{R}^4]_e-[\text{R}^5]_f-$ se C for um grupo fenila, divalente, substituído ou não substituído, e D for uma ligação simples.

A não ser quando indicado diversamente, os compostos apresentados na fórmula acima pretendem incluir todos os sais farmacêticamente aceitáveis dos mesmos, prodrugas, estereoisômeros, formas cristalinas ou polimorfas dos mesmos.

Em uma modalidade preferida, o componente A é selecionado do grupo que consiste em um grupo fenila substituído ou não substituído e um grupo heterociclila monocíclico ou bicíclico, substituído ou não substituído. Substituintes preferidos são halogênio, alquila, cicloalquila, ciano, trifluormetila, alcóxi, hidroxila, e amino, acila, alcanoilóxi, alcanoilamino, arilóxi, alquiltio, ariltio, nitro, carbóxi, alcóxicarbonil, carbamoila, alquiltiono, sulfonila, sulfonamido, e heterociclila, opcionalmente substituídos. De modo parti-

cularmente preferido, os substituintes do componente A são selecionados de halogênio, alquila, cicloalquila, ciano, trifluormetila, alcóxi, alcanoilamino, hidroxila, ou amino, opcionalmente substituído. Ou, de preferência, os substituintes do componente A são selecionados de halogênio, alquila baixa, C3 a C6 cicloalquila, ciano, trifluormetila, alcóxi baixo, alcanoilamino baixo, hidroxila, ou amino, opcionalmente substituído.

Quando o componente A é uma heterociclila monocíclica, é heteroarila, em uma primeira modalidade preferida. heteroarila.

Quando o componente A é uma heteroarila monocíclica, é, de preferência, um radical piridina, oxadiazol, piridina N-óxido, pirazol, isoxazol, piridazina, pirimidina ou pirazina.

Quando o componente A é uma heterociclila bicíclica, é, de preferência, um radical benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, oxazolopiridina, tiazolopiridina, imidazolopiridina, indol, quinolina, isoquinolina, benzofurano, benzotiofeno, indazol, quinolina, quinazolina, quinoxalina ou ftalazina. De modo particularmente preferido, o grupo heterociclila bicíclico é selecionado de um grupo benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, oxazolopiridina, tiazolopiridina ou imidazolopiridina.

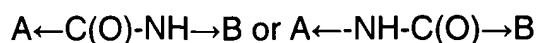
Quando o componente A é um grupo cicloalquila, ele é, de preferência, um grupo ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclohexila.

Em uma modalidade preferida, o componente de ligante L1 está ligado ao anel do grupo heteroarila bicíclico, que contém o heteroátomo.

Em uma modalidade preferida, o grupo L1 é um grupo amina – NH-.

Em outra modalidade preferida, o grupo L1 é um grupo amida – C(O)NH- ou –NHC(O)-.

O grupo amida que representa L1, pode ter as seguintes orientações:

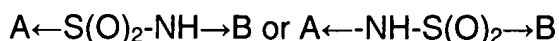


Mas, em uma modalidade preferida, o átomo de carbono de carbonila está ligado ao componente A.

O grupo amina substituído –CH₂-NH- or –CH₂-CH₂-NH-, que re-

apresenta L1, pode ser ligado ao componente B quer por meio do átomo de nitrogênio quer por meio do átomo de carbono. Mas, em uma modalidade preferida, o átomo de carbono está ligado ao componente A.

O grupo sulfonamida que representa L1 pode ter as seguintes orientações:



Mas, em uma modalidade preferida, o átomo de enxofre está ligado ao componente A.

De acordo com a presente invenção, o componente B é um grupo heteroarila substituído ou não substituído, monocíclico, de 5 ou 6 membros. Tal como explicado acima, o termo "divalente" refere-se a um radical que está ligado a pelo menos dois outros radicais. Dentro do contexto da presente invenção, a expressão "grupo heteroarenodiila monocíclico, de 5 ou 6 membros, não substituído ou substituído" é considerada equivalente à expressão usada acima.

Além dos componentes L1 e C-D, ao qual está ligado, o componente B pode ter de 1 a 3 substituintes adicionais. Substituintes preferidos compreendem halogênio, alquila, cicloalquila, ciano, trifluormetila, alcóxi, hidroxila, e amino opcionalmente substituído.

De preferência, o componente B é selecionado do grupo que consiste em um grupo heteroarila divalente de 6 membros, substituído ou não substituído, sendo que o heteroátomo é nitrogênio, ou um grupo heteroarila divalente, no qual o heteroátomo é nitrogênio, oxigênio e/ou enxofre.

Em uma modalidade preferida, o componente B é selecionado de um grupo piridina, piridina N-óxido, piridazina, pirimidina, pirazina, oxazol, ou tiazol.

De acordo com a presente invenção, o componente C dentro do elemento estrutural C-D é um grupo fenila divalente. Tais como descritos acima, os grupos "fenileno" ou "benzendila" são considerados como equivalentes.

O radical fenila divalente pode ser não substituído ou pode ter de 1 a 4 substituintes. Substituintes preferidos compreendem halogênio, alquila,

cicloalquila, ciano, trifluormetila, alcóxi, hidroxila, e amino, que está opcionalmente substituído.

Quando o elemento estrutural C-D é um grupo bifenila divalente, o componente D de fenila pode ser substituído ou não substituído. Substituintes preferidos são aqueles relacionados acima para o componente C.

Quando o componente D é um anel monocíclico, não aromático, divalente, substituído ou não substituído, que é selecionado de um grupo cicloalquila divalente, saturado ou insaturado, ou um grupo heterocicloalquila divalente, saturado ou insaturado, sendo que o heteroátomo é nitrogênio.

Em uma modalidade preferida, o grupo heterocicloalquila de 6 membros é selecionado de um grupo piperidina ou um grupo tetrahidropiridina.

Substituintes preferidos do anel monocíclico, não aromático, divalente, são aqueles relacionados acima para o componente C.

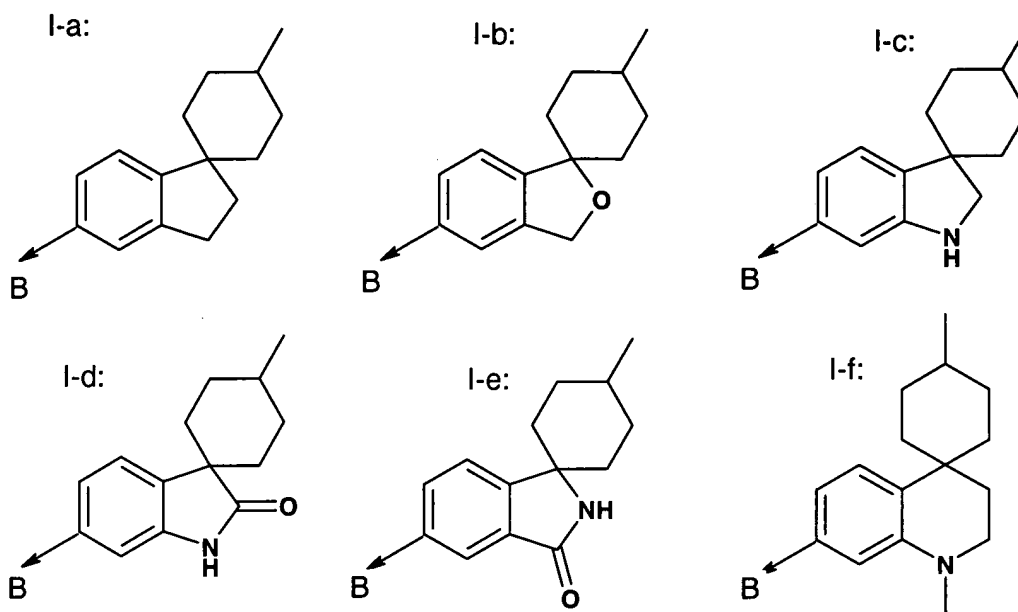
Quando o componente D é um anel monocíclico, divalente, substituído ou não substituído, especialmente, uma ciclohexila, o componente A-L₁-B-C- e o componente -L₂-E estão em uma configuração trans, por exemplo,



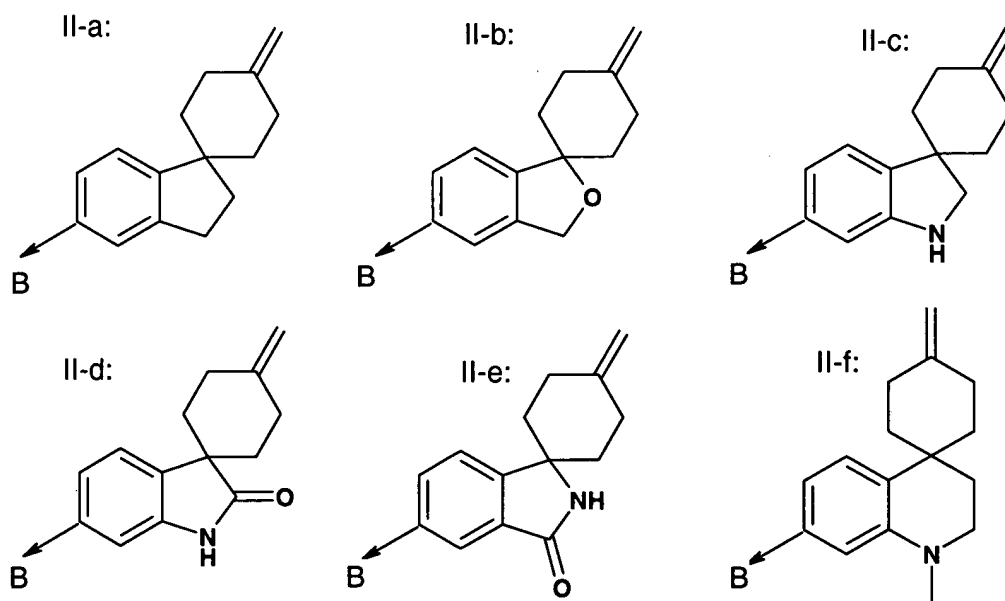
Quando o elemento estrutural C-D é um radical espiro, o primeiro componente cíclico do radical espiro é selecionado, de preferência, de um grupo indanila, um grupo benzo-tetraidrofurânil, um grupo benzo-pirrolidinila, um grupo benzo-pirrolidinonila, ou um grupo benzo-piperidinila.

O segundo componente cíclico do radical espiro é selecionado, de preferência, selecionado de um grupo ciclohexila ou um grupo ciclohexilidenila.

Radicais espiro preferidos podem ser os que são dados abaixo:



Em outras modalidades preferidas, o segundo componente cíclico pode ser um grupo ciclohexilidenila, tal como mostrado abaixo:



Quando o segundo componente cíclico do radical espiro é um grupo cicloalquilidenila, o componente L2 é, de preferência, =CH-.

5 Quando o componente L2 é um radical divalente $-[R^1]_a-[R^2]_b-[C(O)]_c-[N(R^3)]_d-[R^4]_e-[R^5]_f-$, ele é selecionado, de preferência, do grupo que consiste em:

- um grupo alquila divalente, com 1 a 4 átomos de carbono,
- um grupo alquenila divalente, com de 2 a 3 átomos de carbono,
- um grupo $-C(O)-$,

- um grupo $-C(O)-[R^4]_e-R^5-$, no qual

* e é 0 e R^5 é selecionado do grupo que consiste em um grupo C_1-C_4 -alquila divalente, substituído ou não substituído, grupo C_1-C_4 alquila, grupo C_4-C_8 cicloalquila, grupo fenila ou grupo heterociclila de 5 ou 6 mem-
5 bro, ou

* e é 1, R^4 é um grupo C_1-C_4 -alquila, divalente, substituído ou não substituído, e R^5 é um grupo C_4-C_8 cicloalquila divalente, substituído ou não substituído, grupo fenila ou grupo heterociclila de 5 ou 6 membros,

- um grupo $-R^1-R^2-$, no qual R^1 é um grupo C_1-C_4 -alquila diva-
10 lente, substituído ou não substituído, e R^2 é um grupo C_4-C_8 cicloalquila diva-
lente, substituído ou não substituído, um grupo fenila ou um grupo heteroci-
clila de 5 ou 6 membros,

- um grupo $-C(O)-NH-$,

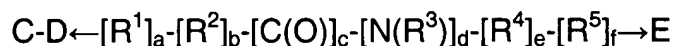
- um grupo $-(CH_2)_{1-3}-C(O)-NH-(CH_2)_{1-3}$,

- um grupo $-C(O)-NH-R^4-$, no qual R^4 é selecionado de um grupo
15 C_1-C_7 -alquila divalente, substituído ou não substituído, grupo ciclohexila ou
grupo ciclopentila,

- um grupo $-C(O)-N(R^3)-R^4-$, no qual R^3 e R^4 e o átomo de N
formam, em conjunto, um anel de pirrolidina ou um anel de piperidina.

20 Substituintes preferidos para os radicais R^1 , R^2 , R^4 e R^5 incluem
hidroxila, alcóxi, ceto, amino, que está opcionalmente substituído, e alquila.

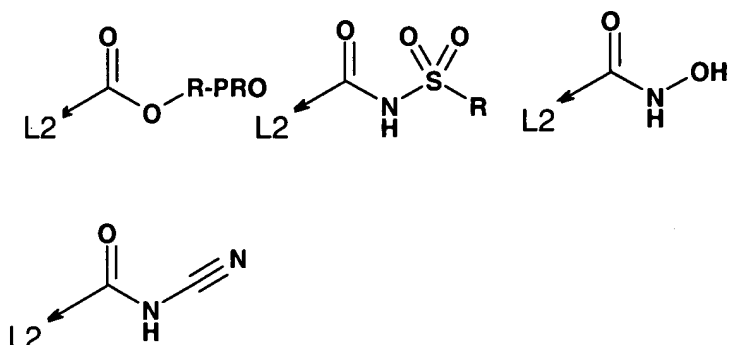
De preferência, o radical divalente $-[R^1]_a-[R^2]_b-[C(O)]_c-[N(R^3)]_d-$
25 $[R^4]_e-[R^5]_f-$ tem a seguinte orientação:



25 Quando E um grupo carboxila ou um derivado do mesmo, ele é
selecionado, de preferência, de um

- grupo $COOH$, um grupo éster carboxílico, ou um grupo carbo-
xamida.

Fórmulas químicas de derivados preferidos de grupos carboxila
30 são dadas abaixo:



Para os derivados do grupo carboxila acima, "R-POR"

refere-se aos derivados de éster comuns, que podem servir como prodroga.

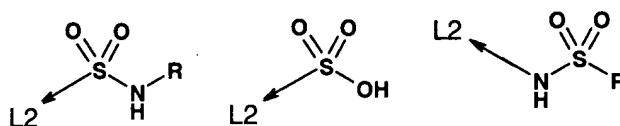
- Derivados de prodrogas de qualquer composto da invenção são derivados dos referidos compostos que, após a administração, liberam o composto original *in vivo*, por meio de algum processo químico ou fisiológico, por exemplo, uma prodroga, ao ser levada ao pH fisiológica ou através de ação enzimática é convertido no composto original. São preferidos derivados de éster farmacologicamente aceitáveis, conversíveis por solvólise, sob condições fisiológicas, no composto original, por exemplo, ésteres de alquila baixa, ésteres de cicloalquila, ésteres de alquenila baixa, ésteres de benzila, ésteres de alquila baixa, mono- ou di-substituídos, tais como □- ésteres de alquila baixa (amino, mono- ou di-alquilamino baixo, carbóxi, alcóxicarbonil baixa), os □-ésteres de alquila baixa (alcanoilóxi baixa, alcóxicarbonila baixa ou di-alquilaminocarbonila baixa), tais como o éster de pivaloiloimetila e similares, convencionalmente usados na técnica.

- Quando E é um grupo ácido sulfônico ou um derivado do mesmo, ele é selecionado, de preferência, de um grupo -S(O)₂-OH ou um grupo -S(O)₂-NHR⁶, no qual R⁶ é selecionado de hidrogênio, um grupo C₁-C₈ alquila, um grupo cicloalquila, um grupo arila, substituído ou não substituído, um grupo heterociclila substituído ou não substituído, ou um grupo éster de ácido carboxílico.

- O grupo ácido sulfônico ou derivado do mesmo pode ser ligado ao componente L2 por meio de seu átomo de enxofre ou de seu átomo de nitrogênio. De preferência, ele está ligado ao componente L2 por meio de seu átomo de enxofre.

Fórmulas químicas de modalidades preferidas também são mos-

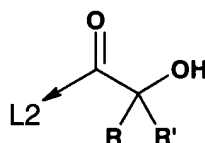
tradas abaixo:



nas quais R tem o mesmo significado como R^6 definido acima.

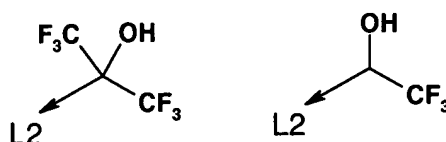
- 5 Quando E é um grupo alfa-ceto hidroxialquila, o átomo de carbono que contém o grupo hidroxila pode ser substituído adicionalmente. Substituintes preferidos são alquila, cicloalquila, arila ou heteroarila. Em uma modalidade preferida, o átomo de carbono que contém hidroxila tem dois substituintes, que estão ligados um ao outro, para formar um grupo cicloalquila, arila ou grupo heteroarila substituído.

Uma fórmula química de uma modalidade preferida também é mostrada abaixo:



- 10 sendo que R e R' são, independentemente um do outro, hidrogênio, alquila, cicloalquila, arila ou heteroarila, os dois radicais R e R' estão unidos um ao outro para formar um grupo cicloalquila ou heterocicloalquila, substituído ou não substituído.

- 15 Quando E é um grupo hidroxialquila, no qual o átomo de carbono ligado ao grupo hidroxila está substituído com um ou dois grupos trifluorometila, modalidades preferidas podem ter uma estrutura tal como mostrada abaixo:



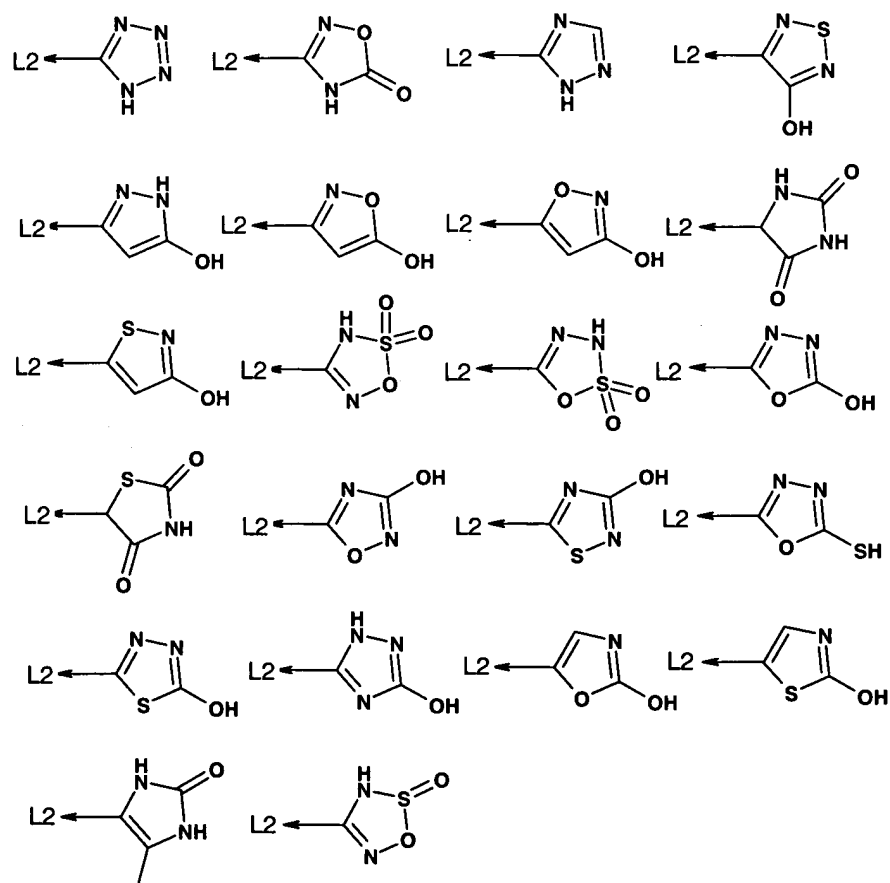
- 20 Quando E é um radical heterocíclico de 5 membros, substituído ou não substituído, ele é selecionado, de preferência, do grupo que consiste em:

- um radical tetrazol,
- um radical triazol,

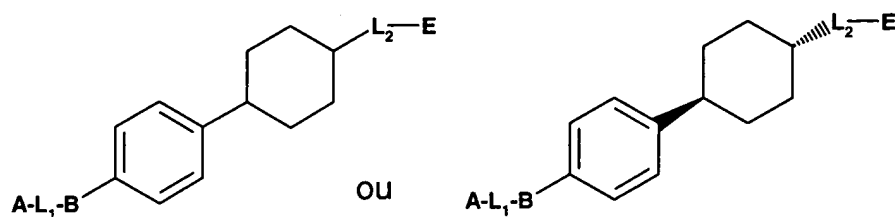
- 5
- um radical oxadiazol,
 - um radical tiadiazol,
 - um radical diazol,
 - um radical oxazol,
 - um radical tiazol,
 - um radical oxatiadiazol,

sendo que o radical heterociclila tem, opcionalmente, um ou mais substituintes, seleccionados de um grupo oxo, um grupo hidroxila e/ou um grupo tiol.

10 Fórmulas químicas de radicais heterociclila, que representam o componente E, também são mostradas abaixo:



Em uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a compostos da fórmula:



em cada caso, designadas como grupo SIGMA e grupo SIGMA', sendo que os componente A, L1, B e L2E são iguais aos componentes preferidos descritos no presente, acima, para a estrutura A-L1-B-C-D-L2-E.

São preferidos os compostos nos grupos SIGMA E SIGMA', nos

5 quais:

- o componente B é selecionado do grupo que consiste em: um grupo piridina, substituído ou não substituído, um grupo piridazina, substituído ou não substituído, ou um grupo pirimidina, substituído ou não substituído, um grupo pirazina, substituído ou não substituído, um grupo oxazol, substituído ou não substituído, oxazol,

10

- o grupo L1 é selecionado do grupo que consiste em: um grupo amina -NH-, um grupo amida -C(O)NH- ou -NHC(O)-,

- o componente A é um grupo cicloalquila, substituído ou não substituído, um grupo arila, substituído ou não substituído, um grupo heterociclila, substituído ou não substituído, e é selecionado, de preferência, do grupo que consiste em fenila, substituída ou não substituída, uma piridina, substituída ou não substituída, uma ciclohexila, substituída ou não substituída, um isoxazol, substituído ou não substituído, um oxadiazol, substituído ou não substituído, ou um pirazol, substituído ou não substituído,

15

20 - o componente -L2-, isto é, o radical divalente $-[R^1]_a-[R^2]_b-[C(O)]_c-[N(R^3)]_d-[R^4]_e-[R^5]_f-$ é selecionado do grupo que consiste em:

- um grupo alquila divalente, com 1 a 4 átomos de carbono,
- um grupo alquenila divalente, com de 2 a 3 átomos de carbono,
- um grupo -C(O)-,

25

- um grupo $-C(O)-[R^4]_e-R^5-$, no qual

* e é 0 e R^5 é selecionado do grupo que consiste em um grupo C₁-C₄-alquila divalente, substituído ou não substituído, grupo C₁-C₄ alquila, grupo C₄-C₈ cicloalquila, grupo fenila ou grupo heterociclila de 5 ou 6 mem-

bros, ou

* e é 1, R^4 é um grupo C_1 - C_4 -alquila, divalente, substituído ou não substituído, e R^5 é um grupo C_4 - C_8 cicloalquila divalente, substituído ou não substituído, grupo fenila ou grupo heterociclila de 5 ou 6 membros,

- 5 - um grupo $-R^1-R^2$ -, no qual R^1 é um grupo C_1 - C_4 -alquila divalente, substituído ou não substituído, e R^2 é um grupo C_4 - C_8 cicloalquila divalente, substituído ou não substituído, um grupo fenila ou um grupo heterociclila de 5 ou 6 membros,

- um grupo $-C(O)-NH$ -,

- 10 - um grupo $-(CH_2)_{1-3}-C(O)-NH-(CH_2)_{1-3}$,

- um grupo $-C(O)-NH-R^4$ -, no qual R^4 é selecionado de um grupo C_1 - C_7 -alquila divalente, substituído ou não substituído, grupo ciclohexila ou grupo ciclopentila,

- 15 - um grupo $-C(O)-N(R^3)-R^4$ -, no qual R^3 e R^4 e o átomo de N formam, em conjunto, um anel de pirrolidina ou um anel de piperidina.

- the componente E é selecionado do grupo que consiste em:

- $COOH$,

- um grupo éster carboxílico,

- um grupo carboxamida,

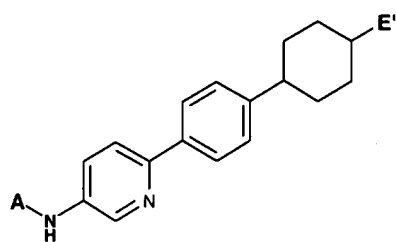
- 20 - um grupo $-S(O)_2-OH$

- um grupo $-S(O)_2-NHR^6$ no qual R^6 é selecionado de hidrogênio, um grupo C_1 - C_8 alquila, um grupo cicloalquila, um grupo arila, substituído ou não substituído, um grupo heterociclila, substituído ou não substituído, ou um grupo éster de ácido carboxílico,

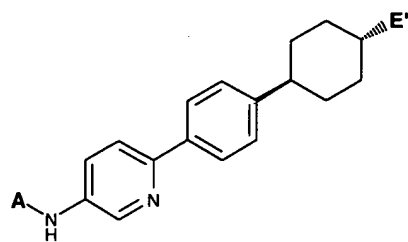
- 25 ou sais farmaceuticamente aceitáveis, prodrogas, estereoisômeros, formas cristalinas ou polimorfos dos mesmos.

A invenção abrange os compostos nos grupos SIGMA e SIGMA', nos quais o componente $-L2-E$ é equivalente aos grupos E' descritos abaixo.

São preferidos os compostos da fórmula:

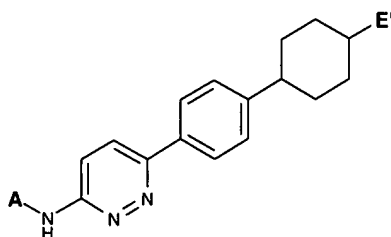


(I) ou

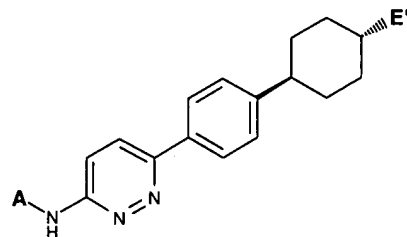


(II)

em cada caso, designadas como o grupo ALFA e o grupo ALFA',
ou os compostos da fórmula

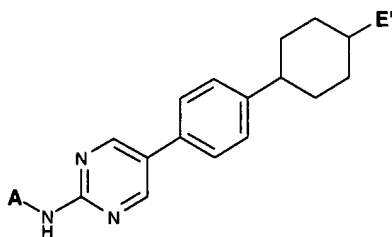


(III) ou

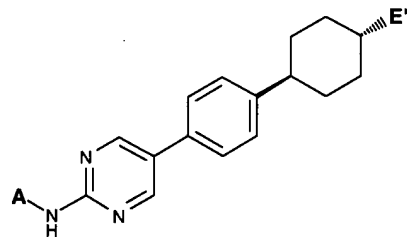


(IV)

em cada caso, designadas como o grupo BETA e o grupo BETA',
ou os compostos da fórmula

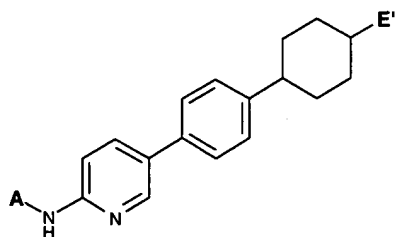


(V) ou

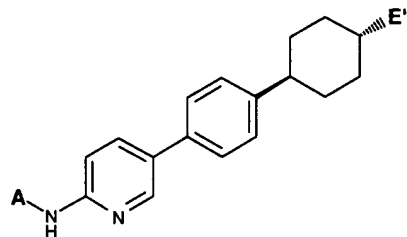


(VI)

5 em cada caso, designadas como o grupo GAMA e o grupo GAMA',
ou os compostos da fórmula

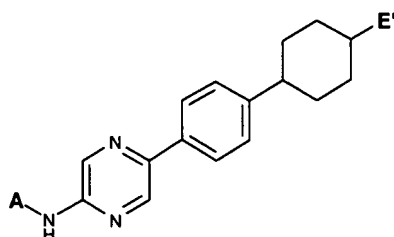


(VII) ou

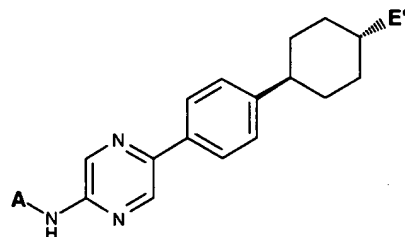


(VIII)

em cada caso, designadas como o grupo DELTA e o grupo DELTA',
ou os compostos da fórmula

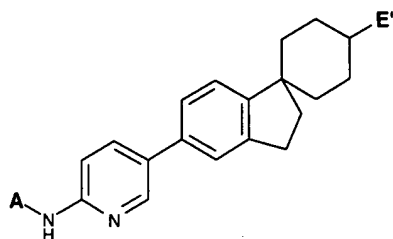


(IX) ou



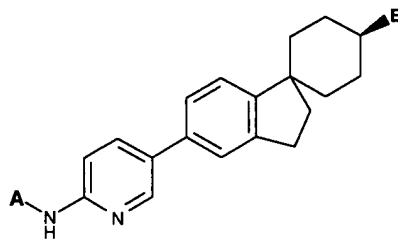
(X)

em cada caso, designadas como o grupo EPSILON e o grupo EPSILON',
ou os compostos da fórmula



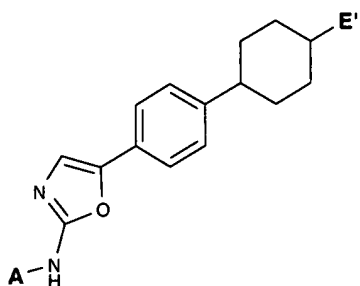
(XI)

ou



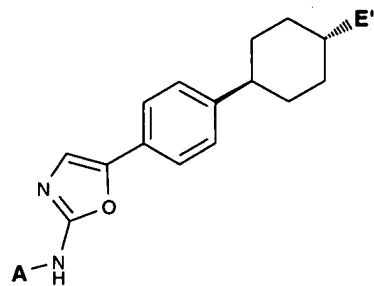
(XII)

em cada caso, designadas como o grupo TETA e o grupo TETA',
ou os compostos da fórmula



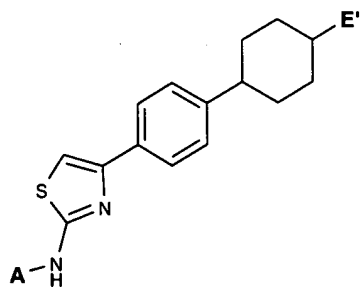
(XIII)

ou



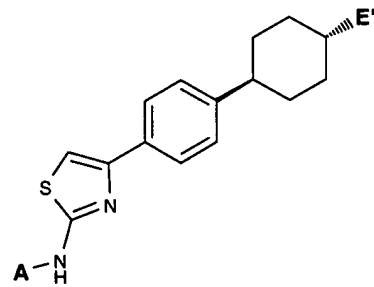
(XIV)

5 em cada caso, designadas como o grupo KAPA e o grupo KAPA',
ou os compostos da fórmula



(XV)

ou



(XVI)

em cada caso, designadas como o grupo ZETA e o grupo ZETA',
sendo que:

10 - A é um grupo cicloalquila, substituído ou não substituído, arila,
substituído ou não substituído, ou heterociclila, substituído ou não substituído,

- E' é -L2-E,

ou sais farmaceuticamente aceitáveis, prodrogas, ésteres, formas cristalinas ou polimorfos dos mesmos.

15 São preferidos os compostos nos grupos ALFA, ALFA', BETA, BETA', GAMA, GAMA', DELTA, DELTA', EPSILON, EPSILON', TETA, TE-

TA', KAPA, KAPA', ZETA, ZETA', nos quais os componentes A e os componentes -L2-E são iguais aos componentes preferidos descritos no presente acima para a estrutura A-L1-B-C-D-L2-E.

- E' é $-C(O)OH$, $-CH_2-C(O)OH$, $-C_2H_4-C(O)OH$ $-CH_2-$
5 heterociclila.

São preferidos os compostos nos grupos ALFA, ALFA', BETA, BETA', GAMA, GAMA', DELTA, DELTA', EPSILON, EPSILON', TETA, TETA', KAPA, KAPA', ZETA, ZETA', nos quais:

- o componente L2, isto é, o radical divalente $-[R^1]_a-[R^2]_b-[C(O)]_c-$
10 $[N(R^3)]_d-[R^4]_e-[R^5]_f-$, é selecionado do grupo que consiste em:

- um grupo alquila divalente, com 1 a 4 átomos de carbono,
- um grupo alquenila divalente, com de 2 a 3 átomos de carbono,
- um grupo $-C(O)-$,
- um grupo $-C(O)-[R^4]_e-R^5-$, no qual

- 15 * e é 0 e R^5 é selecionado do grupo que consiste em um grupo C_1-C_4 -alquila divalente, substituído ou não substituído, grupo C_1-C_4 alquila, grupo C_4-C_8 cicloalquila, grupo fenila ou grupo heterociclila de 5 ou 6 membros, ou

- 20 * e é 1, R^4 é um grupo C_1-C_4 -alquila, divalente, substituído ou não substituído, e R^5 é um grupo C_4-C_8 cicloalquila divalente, substituído ou não substituído, grupo fenila ou grupo heterociclila de 5 ou 6 membros,

- um grupo $-R^1-R^2-$, no qual R^1 é um grupo C_1-C_4 -alquila divalente, substituído ou não substituído, e R^2 é um grupo C_4-C_8 cicloalquila divalente, substituído ou não substituído, um grupo fenila ou um grupo heterociclila de 5 ou 6 membros,
25

- um grupo $-C(O)-NH-$,
- um grupo $-(CH_2)_{1-3}-C(O)-NH-(CH_2)_{1-3}$,
- um grupo $-C(O)-NH-R^4-$, no qual R^4 é selecionado de um grupo

- 30 C_1-C_7 -alquila divalente, substituído ou não substituído, grupo ciclohexila ou grupo ciclopentila,

- um grupo $-C(O)-N(R^3)-R^4-$, no qual R^3 e R^4 e o átomo de N formam, em conjunto, um anel de pirrolidina ou um anel de piperidina,

- O componente E é selecionado do grupo que consiste em:
 - COOH,
 - um grupo éster carboxílico,
 - um grupo carboxamida,
 - 5 - um grupo $-S(O)_2-OH$
 - um grupo $-S(O)_2-NHR^6$ no qual R^6 é selecionado de hidrogênio, um grupo C_1-C_8 alquila, um grupo cicloalquila, um grupo arila, substituído ou não substituído, um grupo heterociclila, substituído ou não substituído, ou um grupo éster de ácido carboxílico,
 - 10 - o componente A é um grupo cicloalquila, substituído ou não substituído, um grupo arila, substituído ou não substituído, um grupo heterociclila group, substituído ou não substituído, e é selecionado, de preferência, do grupo que consiste em fenila, substituída ou não substituída, uma piridina, substituída ou não substituída, uma ciclohexila, substituída ou não substituída, um isoxazol, substituído ou não substituído, um oxadiazol, substituído ou não substituído, ou um pirazol, substituído ou não substituído,
 - 15 ou sais farmaceuticamente aceitáveis, prodrogas, estereoisômeros, formas cristalinas ou polimorfos dos mesmos.
- São preferidos os compostos nos grupos ALFA, ALFA', BETA, BETA', GAMA, GAMA', DELTA, DELTA', EPSILON, EPSILON', TETA, TETA', KAPA, KAPA', ZETA, ZETA', SIGMA e SIGMA' nos quais:
- E' é $-C(O)OH$, $-CH_2-C(O)OH$, $-C_2H_4-C(O)OH$ $-CH_2$ -heterociclila.
- São preferidos os compostos nos grupos ALFA, ALFA', BETA, BETA', GAMA, GAMA', DELTA, DELTA', EPSILON, EPSILON', TETA, TETA', KAPA, KAPA', ZETA, ZETA', SIGMA e SIGMA' nos quais:
- A é selecionado de uma fenila, substituída ou não substituída, uma piridina, substituída ou não substituída, uma ciclohexila, substituída ou não substituída, um isoxazol substituído ou não substituído, ou um pirazol, substituído ou não substituído,
 - 25 São preferidos os compostos nos grupos ALFA, ALFA', BETA, BETA', GAMA, GAMA', DELTA, DELTA', EPSILON, EPSILON', TETA, TETA', KAPA, KAPA', ZETA, ZETA', SIGMA e SIGMA' nos quais:
 - 30 São preferidos os compostos nos grupos ALFA, ALFA', BETA, BETA', GAMA, GAMA', DELTA, DELTA', EPSILON, EPSILON', TETA, TETA', KAPA, KAPA', ZETA, ZETA', SIGMA e SIGMA' nos quais:

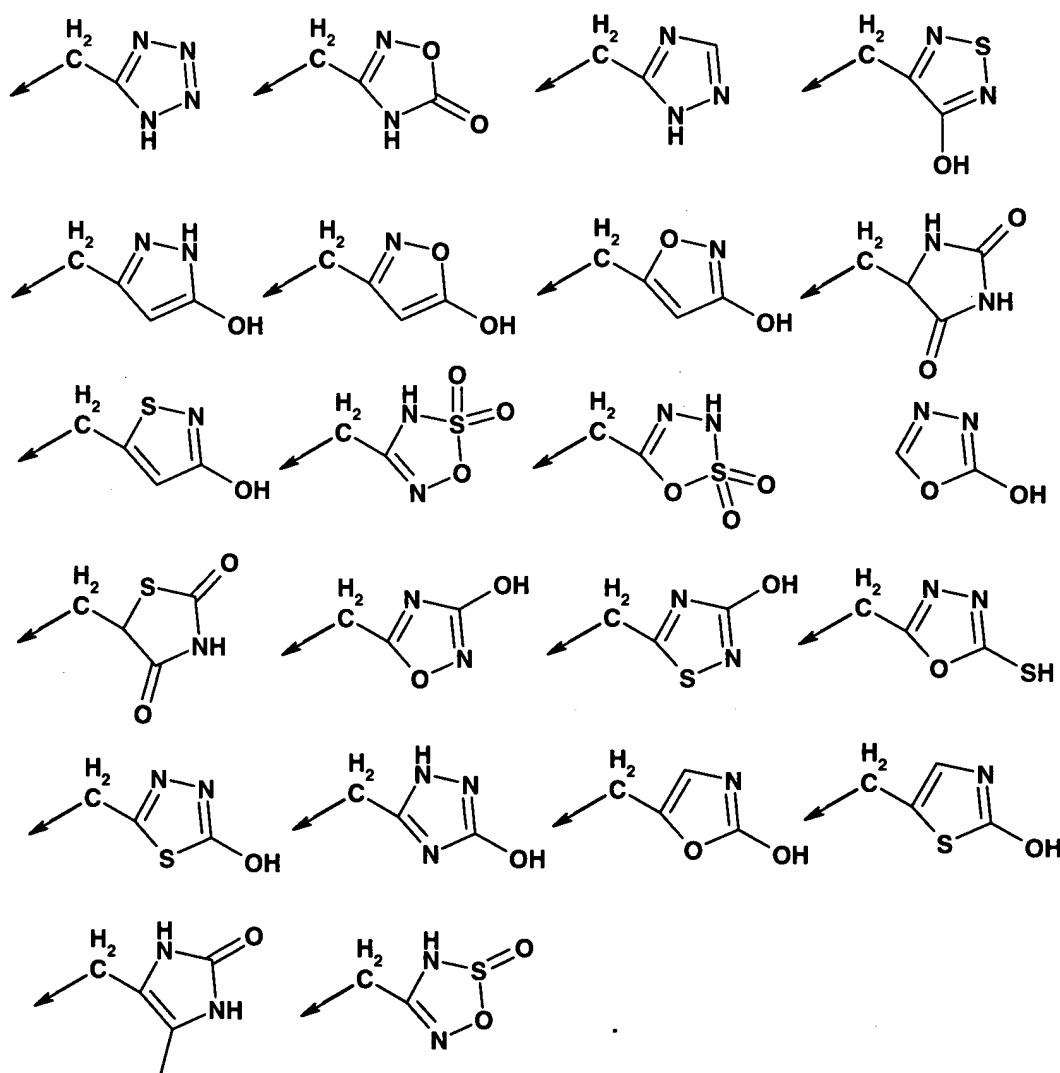
- A é selecionado de uma fenila, substituída ou não substituída, uma piridina, substituída ou não substituída, uma ciclohexila, substituída ou não substituída, um isoxazol substituído ou não substituído, um oxadiazol, substituído ou não substituído, ou um pirazol, substituído ou não substituído, e

5

- E' é $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2$ -heterociclila.

Quando E' is $-\text{CH}_2$ -heterociclila, é selecionado, de preferência,

de



10

A presente invenção também abrange sais farmacêuticamente aceitáveis, prodrugas, ésteres, estereoisômeros, formas cristalinas, ou polímeros dos compostos descritos acima nos grupos ALFA, ALFA', BETA, BETA', GAMA, GAMA', DELTA, DELTA', EPSILON, EPSILON', TETA, TETA', KAPA, KAPA', ZETA, ZETA', SIGMA e SIGMA'.

A presente invenção também põe à disposição uma composição

farmacêutica, que compreende o composto, tal como definido acima e um veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

De acordo com um outro aspecto, a presente invenção põe à disposição o uso de um composto com a seguinte estrutura química

5 A-L1-B-C-D-L2-E

A-L1-B-C-D-L2-E

na qual

- A é um grupo alquila, cicloalquila, arila, ou heterociclila substituído ou não substituído,

10 - L1 é selecionado do grupo que consiste em:

* um grupo amina -NH-

* um grupo amina substituído da fórmula -N(CH₃)-, -CH₂-NH- ou -CH₂-CH₂-NH-,

* um grupo amida -C(O)-NH-,

15 * um grupo sulfonamida -S(O)₂-NH-, ou

* um grupo uréia -NHC(O)-NH-,

- B é um grupo heteroarila, divalente, de 5 ou 6 membros, monocíclico, substituído ou não substituído,

- C-D é selecionado das seguintes estruturas cíclicas:

20 * C-D, em conjunto, é um grupo bifenila, divalente, substituído ou não substituído,

* C é um grupo fenila, divalente, substituído ou não substituído, e D é uma ligação simples,

25 * C is um grupo fenila, divalente, substituído ou não substituído, e D é um anel monocíclico, não aromático, divalente, substituído ou não substituído, que é selecionado de um grupo cicloalquila, divalente, saturado ou insaturado ou de um grupo heterocicloalquila, divalente, saturado ou insaturado,

* C-D, em conjunto, é um radical espiro, sendo que

30 • o primeiro componente cíclico é um componente cíclico fundido com benzo, sendo que o anel que está fundido na parte fenila é um anel de 5 ou 6 membros, que compreende, opcionalmente, um ou mais heteroátomo-

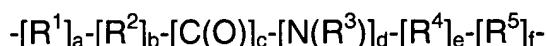
mos, sendo que o primeiro componente cíclico está ligado ao componente B por meio de sua parte fenila, e

- o segundo componente cíclico é um radical de cicloalquila ou cicloalquilidenila, que está ligado a L2,

5 - L2 é selecionado do grupo que consiste em:

- * uma ligação simples,

- * um radical divalente, com a seguinte estrutura:



na qual

10 a é 0 ou 1,

b é 0 ou 1,

c é 0 ou 1,

d é 0 ou 1,

e é 0 ou 1,

15 f é 0 ou 1,

com a condição de que $(a+b+c+d+e+f) > 0$, e $c=1$ se $d=1$,

R^1 , R^2 , R^4 e R^5 , que podem ser iguais ou diferentes, sejam um radical alquila, cicloalquila, alquenila, alquinila, alquilenos, arila ou heterocíclica, divalente, substituído ou não substituído,

20 R^3 é H ou hidrocarbila, ou R^3 e R^4 formam, junto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, um grupo heterocicloalquila de 5 ou 6 membros,

- * um grupo alquilidenila, que está ligado ao componente D por meio de uma ligação dupla, e

25 - E é selecionado do grupo que consiste em:

- * um grupo ácido sulfônico e derivados do mesmo,

- * um grupo carboxila e derivados do mesmo, sendo que o átomo de carbono da carboxila está ligado a L2,

- * um grupo ácido fosfônico e derivados do mesmo,

30 * um grupo alfa-ceto hidroxialquila,

- * um grupo hidroxialquila, no qual o átomo de carbono ligado ao grupo hidroxila está substituído, ainda, com um ou dois grupos trifluormetila,

* um radical heterociclila de cinco membros, substituído ou não substituído, que tem no anel pelo menos dois heteroátomos e pelo menos um átomo de carbono, sendo que

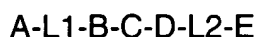
5 • o pelo menos um átomo de carbono do anel está ligado a dois heteroátomos;

• pelo menos um dos heteroátomos, aos quais o átomo de carbono do anel está ligado, é um membro do anel;

10 • e pelo menos um dos heteroátomos, aos quais o átomo de carbono do anel está ligado, ou pelo menos um dos heteroátomos do anel contém um átomo de hidrogênio;

ou uma prodroga ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para a produção de um medicamento para o tratamento de distúrbios associados a DGAT1.

15 De acordo com outro aspecto, a presente invenção põe à disposição o uso de um composto com a seguinte estrutura química



na qual

20 - A é um grupo alquila, cicloalquila, arila, ou heterociclila substituído ou não substituído,

- L1 é selecionado do grupo que consiste em:

* um grupo amina -NH-

* um grupo amina substituído da fórmula -N(CH₃)-, -CH₂-NH- ou -CH₂-CH₂-NH-,

* um grupo amida -C(O)-NH-,

25 * um grupo sulfonamida -S(O)₂-NH-, ou

* um grupo uréia -NHC(O)-NH-,

- B é um grupo heteroarila, divalente, de 5 ou 6 membros, monocíclico, substituído ou não substituído,

- C-D é selecionado das seguintes estruturas cíclicas:

30 * C-D, em conjunto, é um grupo bifenila, divalente, substituído ou não substituído,

* C é um grupo fenila, divalente, substituído ou não substituído, e

D é uma ligação simples,

* C is um grupo fenila, divalente, substituído ou não substituído, e D é um anel monocíclico, não aromático, divalente, substituído ou não substituído, que é selecionado de um grupo cicloalquila, divalente, saturado ou insaturado ou de um grupo heterocicloalquila, divalente, saturado ou insaturado,

* C-D, em conjunto, é um radical espiro, sendo que

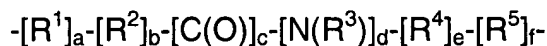
• o primeiro componente cíclico é um componente cíclico fundido com benzo, sendo que o anel que está fundido na parte fenila é um anel de 5 ou 6 membros, que compreende, opcionalmente, um ou mais heteroátomos, sendo que o primeiro componente cíclico está ligado ao componente B por meio de sua parte fenila, e

• o segundo componente cíclico é um radical de cicloalquila ou cicloalquilidenila, que está ligado a L2,

- L2 é selecionado do grupo que consiste em:

* uma ligação simples,

* um radical divalente com a seguinte estrutura:



na qual

a é 0 ou 1,

b é 0 ou 1,

c é 0 ou 1,

d é 0 ou 1,

e é 0 ou 1,

f é 0 ou 1,

com a condição de que $(a+b+c+d+e+f) > 0$, e $c=1$ se $d=1$,

R^1 , R^2 , R^4 e R^5 , que podem ser iguais ou diferentes, sejam um radical alquila, cicloalquila, alquênica, alquinila, alquilenos, arila ou heterocíclica, divalente, substituído ou não substituído,

R^3 é H ou hidrocarbila, ou R^3 e R^4 formam, junto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, um grupo heterocicloalquila de 5 ou 6 membros,

* um grupo alquilidenila, que está ligado ao componente D por meio de uma ligação dupla,
com a condição de que L2 não é $-C(O)-[R^4]_e-[R^5]_f$ quando C é um grupo fenila divalente, substituído ou não substituído e D é uma ligação simples,

5 - E é selecionado do grupo que consiste em:

* um grupo ácido sulfônico e derivados do mesmo,

* um grupo carboxila e derivados do mesmo, sendo que o átomo de carbono da carboxila está ligado a L2,

* um grupo ácido fosfônico e derivados do mesmo,

10 * um grupo alfa-ceto hidroxialquila,

* um grupo hidroxialquila, no qual o átomo de carbono ligado ao grupo hidroxila está substituído, ainda, com um ou dois grupos trifluormetila,

* um radical heterociclila de cinco membros, substituído ou não substituído, que tem no anel pelo menos dois heteroátomos e pelo menos um átomo de carbono, sendo que

15

• o pelo menos um átomo de carbono do anel está ligado a dois heteroátomos;

• pelo menos um dos heteroátomos, aos quais o átomo de carbono do anel está ligado, é um membro do anel;

20 • e pelo menos um dos heteroátomos, aos quais o átomo de carbono do anel está ligado, ou pelo menos um dos heteroátomos do anel contém um átomo de hidrogênio;

ou uma prodroga ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para a produção de um medicamento para o tratamento de distúrbios associados a

25 DGAT1.

A não ser quando indicado diversamente, os compostos apresentados na fórmula acima pretendem incluir todos os sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, prodrogas, ésteres, isômeros, formas cristalinas ou polimorfas dos mesmos.

30 Em uma modalidade preferida, o composto usado para a produção do medicamento é um dos tais como definidos nas reivindicações 1 a 24, ou é um dos tais como definidos nos grupos ALFA, ALFA', BETA, BETA',

GAMA, GAMA', DELTA, DELTA', EPSILON, EPSILON', TETA, TETA', KAPA, KAPA', ZETA, ZETA'.

Entre os distúrbios preferidos associados a DGAT1, podem ser mencionados os seguintes: distúrbios metabólicos, tais como obesidade, diabetes, anorexia nervosa, bulimia, caquexia, síndrome X, resistência à insulina, hipoglicemia, hiperglicemia, hiperuricemia, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, dislipidemia mista, hipertrigliceridemia, pancreatite e doença hepática gordurosa, não alcoólica; doenças cardiovasculares, tais como aterosclerose, arteriosclerose, insuficiência cardíaca aguda, insuficiência cardíaca congestiva, doença arterial coronária, cardiomiopatia, infarto do miocárdio, agina pectoris, hipertensão, hipotensão, acidente vascular cerebral, isquemia, lesão de reperfusão isquêmica, aneurisma, restenose e estenose vascular; doenças neoplásicas, tais como tumores sólidos, câncer de pele, melanoma, linfoma e cânceres endoteliais, por exemplo, câncer de mama, câncer de pulmão, câncer colorretal, câncer do estômago, outros cânceres do trato gastrointestinal (por exemplo, câncer do esôfago e câncer pancreático), câncer da próstata, câncer dos rins, câncer do fígado, câncer da bexiga, câncer cervical, câncer uterino, câncer testicular e câncer ovariano; doenças dermatológicas, tal como acne vulgaris.

De preferência, o distúrbio associado a DGAT1 é tolerância à glicose deficiente, diabetes do tipo 2 e obesidade.

Em ainda outro aspecto, a presente invenção põe à disposição métodos para usar o composto ou composição da invenção como um anorético.

Os compostos da invenção, dependendo da natureza dos substituintes, possuem um ou mais centros estéreoquímicos. Os diastereoisômeros, isômeros ópticos resultantes, isto é, enantiômeros e isômeros geométricos, e misturas dos mesmos, estão compreendidos pela presente invenção.

Em uma modalidade preferida, o componente A é um grupo fenila substituído ou não substituído, ou um grupo heteroarila de 6 membros, que compreende um ou dois átomos de nitrogênio no anel, L1 é -NH-, o componente B é um radical pirimidina divalente, substituído ou não substitu-

ido, o componente C-D é selecionado de um grupo fenila divalente, substituído ou não substituído, (isto é C), em combinação com uma ligação simples (isto é, D) ou de um grupo fenila divalente, substituído ou não substituído, (isto é, C), em combinação com um grupo cicloalquila de 5 ou 6 membros (isto é, D), L2 é selecionado de um grupo C₁-C₄-alquila divalente ou de um grupo -C(O)-C₁-C₄-alquila, e E é selecionado de um grupo carboxila ou um derivado do mesmo.

Em outra modalidade preferida, o componente A é um grupo fenila substituído ou não substituído, L1 é -NH-, o componente B é um radical oxazol divalente, substituído ou não substituído, o componente C-D é selecionado de um grupo fenila divalente, substituído ou não substituído, (isto é C), em combinação com um grupo cicloalquila de 5 ou 6 membros (isto é, D), um grupo bifenila divalente, substituído ou não substituído, (isto é, C=D=fenila), um grupo fenila divalente, substituído ou não substituído (isto é, C), em combinação com um grupo heterociclila não aromático, de 5 ou 6 membros, de preferência, um grupo tetraidro piridina (isto é, D), L2 é selecionado de um grupo C₁-C₄-alquila divalente ou de um grupo C₁-C₄-alquila-C(O)C(O)-N(R)-C₁-C₄-alquila, sendo que R é H ou um grupo C₁-C₄-alquila, um grupo -C(O)-C₁-C₄-alquila, um grupo -C(O)-C₅-C₆-cicloalquila divalente, um grupo -C(O)-fenila, um grupo -C(O), ou um grupo -R¹-R², no qual R¹ é ciclohexila e R² é C₁-C₄-alquila, e E é selecionado de um grupo carboxila ou um derivado do mesmo ou de um ácido sulfônico ou derivado do mesmo, de preferência, um grupo sulfonamida.

Em outra modalidade preferida, o componente A é um grupo fenila substituído ou não substituído, L1 é -NH-, o componente B é um radical tiazol divalente, substituído ou não substituído, o componente C-D é selecionado de um grupo fenila divalente, substituído ou não substituído, (isto é C), em combinação com um grupo cicloalquila de 5 ou 6 membros (isto é, D), ou de um grupo bifenila divalente, substituído ou não substituído, (isto é, C=D=fenila), L2 é selecionado de um grupo C₁-C₄-alquila divalente ou de um grupo C(O)-C₁-C₄-alquila, e E é selecionado de um grupo carboxila ou um derivado do mesmo ou de um ácido sulfônico ou derivado do mesmo, de

preferência, um grupo sulfonamida.

Em outra modalidade preferida, o componente A é selecionado de um grupo alquila, cicloalquila, fenila, substituído ou não substituído, ou um grupo heterociclila de 5 ou 6 membros, que compreende um ou dois átomos de nitrogênio no anel, de preferência, piridina, pirazol ou isoxazol, L1 é selecionado de -N(H)-, -C(O)NH-, ou -NHC(O)-, o componente B é uma piridina divalente, substituída ou não substituída, o componente C-D é um radical fenila divalente, substituído ou não substituído (isto é, C), em combinação com uma cicloalquila de 5 ou 6 membros (isto é, D), L2 é um grupo C₁-C₄-alquila ou um radical espiro, e E é um grupo carboxila ou um derivado do mesmo. De preferência, o grupo amino que representa L1 está ligado ao radical piridina, que representa o componente B, quer por meio da posição anelar 2 quer pela posição 3.

Em outra modalidade preferida, o componente A é selecionado de uma alquila, cicloalquila, fenila substituído ou não substituído, ou um grupo heterociclila de 5 ou 6 membros, que compreende um ou dois átomos de nitrogênio no anel, de preferência, piridina, L1 é selecionado de -NH-, -C(O)NH-, ou -NHC(O)-, o componente B é um grupo piridazina divalente, substituído ou não substituído, o componente C-D é selecionado de um grupo fenila divalente, substituído ou não substituído, (isto é C), em combinação com uma ligação simples (isto é, D), de um grupo fenila divalente, substituído ou não substituído (isto é, C), em combinação com um grupo cicloalquila de 5 ou 6 membros, que opcionalmente compreende um heteroátomo, tal como nitrogênio (isto é, D), L2 é selecionado de um grupo C₁-C₄-alquila, um grupo -C(O)-N(R¹)-R²-, no qual R¹ e R² estão ligados, de modo a formar um grupo heterociclila não aromático, de 5 ou 6 membros, um grupo -C(O)-N(R¹)-R²-, no qual R¹ é um grupo C₁-C₄-alquila e R² é um grupo cicloalquila de 5 ou 6 membros ou um grupo C₁-C₄-alquila, e E é selecionado de um grupo carboxila ou um derivado do mesmo ou de um radical heterociclila de cinco membros, substituído ou não substituído, com pelo menos dois heteroátomos e pelo menos um átomo de carbono no anel, de preferência, um radical tetrazol ou um radical oxadiazol substituído com oxo.

Modalidades específicas da invenção são os compostos:

- (4-{4-[2-(3-Fluorfenilamino)-pirimidin-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- 5 {4-[4-(2-Fenilaminopirimidin-5-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético,
4-{4-[2-(3-Fluorfenilamino)-pirimidin-5-il]-fenil}-2,2-dimetil-4-oxo-ácido butírico,
- (1S,2S)-2-{4-[2-(3-Fluorfenilamino)-pirimidin-5-il]-benzoi}-ciclopentano ácido carboxílico,
- (1S,2S)-2-{4-[2-(3-Clorofenilamino)-pirimidin-5-il]-benzoi}-
10 ciclopentano ácido carboxílico,
- (4-{4-[2-(3-Metoxifenilamino)-tiazol-4-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- (4-{4-[2-(3-Fluorfenilamino)-tiazol-4-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- 15 (4-{4-[2-(2-Clorofenilamino)-tiazol-4-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- (4-{4-[2-(3-Cianofenilamino)-tiazol-4-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- (4-{4-[2-(3-Trifluormetilfenilamino)-tiazol-4-il]-fenil}-ciclohexil)-
20 ácido acético,
- (4-{4-[2-(3-Fluorfenilamino)-tiazol-4-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- 3-{4'-[2-(3-Fluorfenilamino)-tiazol-4-il]-bifenil-4-il}-ácido propiônico,
- 25 {4'-[2-(3-Fluorfenilamino)-tiazol-4-il]-bifenil-4-il}-ácido acético,
 (4-{4-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- (4-{4-[2-(4-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- 30 (4-{4-[2-(4-Metoxifenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- (4-{4-[2-(2-Fluorfenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido a-

- cético,
- {4-[4-(2-Fenilaminooxazol-5-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético,
- (4-{4-[2-(3-Fluorfenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido a-
- cético,
- 5 (4-{4-[2-(2-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido
- acético,
- (4-{4-[2-(3-Cianofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido
- acético,
- {4-[4-(2-Ciclohexilaminooxazol-5-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acéti-
- 10 co,
- (4-{4-[2-(3,4-Diclorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido
- acético,
- (4-{4-[2-(3-Cloro-4-fluorfenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-
- ácido acético,
- 15 (4-{4-[2-(4-Cloro-3-trifluormetilfenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-
- ciclohexil)-ácido acético,
- (4-{4-[2-(3,5-Difluorfenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido
- acético,
- (4-{4-[2-(3,5-Diclorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido
- 20 acético,
- (4-{4-[2-(2-Cloro-4-trifluormetilfenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-
- ciclohexil)-ácido acético,
- (4-{4-[2-(2-Trifluormetilfenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-
- ácido acético,
- 25 (4-{4-[2-(3-Fluor-4-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-
- ácido acético,
- {4-[4-(2-p-Tolilaminooxazol-5-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético,
- (4-{4-[2-(3-Cloro-4-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-
- ácido acético,
- 30 4-(4-{4-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido
- butírico,
- (E)-4-(4-{4-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-

- but-2-ácido enólico,
 3-[2-(4-{4-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-
 acetilamino]-ácido propiônico,
 {[2-(4-{4-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-
 5 acetil]-metil-amino}-ácido acético,
 {4'-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ácido acético,
 3-{4'-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ácido propiô-
 nico,
 4-{4'-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-bifenil-4-il}-2,2-dimetil-4-
 10 oxo-ácido butírico,
 4-{4'-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-bifenil-4-il}-4-oxo-ácido
 butírico,
 4-{4'-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-bifenil-4-carbonil}-
 ciclohexano-ácido carboxílico,
 15 (4-{4-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-3,6-diidro-2H-
 piridin-1-il)-oxo-ácido acético,
 4-{4-[2-(3-Cloro-fenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-3,6-diidro-2H-
 piridina-1-amida de ácido sulfônico,
 4-{4-[2-(3-Cloro-fenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-3,6-diidro-2H-
 20 piridina-1-amida de ácido sulfônico-N-ácido carboxílico éster terc-butílico,
 4-(4-{4-[2-(3-Cloro-fenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-3,6-diidro-2H-
 piridin-1-il)-2,2-dimetil-4-oxo-ácido butírico,
 4-(4-{4-[2-(3-Cloro-fenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-3,6-diidro-2H-
 piridin-1-il)-4-oxo-ácido butírico,
 25 2-(4-{4-[2-(3-Cloro-fenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-3,6-diidro-2H-
 piridina-1-carbonil)-ácido benzóico,
 (1R,2R)-2-{4'-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-bifenil-4-
 carbonil}-ciclohexano-ácido carboxílico,
 (trans)-2-{4'-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-bifenil-4-carbonil}-
 30 ciclohexano-ácido carboxílico,
 (trans)-2-{4'-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-bifenil-4-carbonil}-
 ciclopentano-ácido carboxílico,

- (4-{4'-[2-(3-Cloro-fenilamino)-oxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclohexil)-ácido acético,
- (4-{5-[6-(6-Trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-spirociclohexilidenil-1,1'-indanil}-ácido acético,
- 5 (4-{5-[6-(6-Trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-espirociclohexil-1,1'-indanil}-ácido acético,
- (4-{4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- (4-{4-[6-(3-Metilfenilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acé-
- 10 tico,
- (4-{4-[6-(3-Trifluormetilfenilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- (4-{4-[6-(3-Metoxifenilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- 15 (4-{4-[6-(2-Fluorfenilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- (4-{4-[6-(2-Metoxifenilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- (4-{4-[6-(2-Metoxifenilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido
- 20 acético,
- (4-{4-[5-(6-Trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- (4-{4-[5-(Piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acé-
- tico,
- 25 {4-[4-(5-Fenilaminopiridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético,
- (4-{4-[5-(5-Cianopiridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- (4-{4-[5-(5-Trifluormetilpiridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- 30 (4-{4-[5-(4-Trifluormetilfenilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- (4-{4-[5-(5-Metilpiridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-

- ácido acético,
 (4-{4-[5-(5-Trifluormetilpiridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-
 ciclohexil)-ácido acético éster metílico,
 (4-{4-[5-(5-Cloropiridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-
- 5 ácido acético,
 (4-{4-[5-(6-Metoxipiridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-
 ácido acético,
 (4-{4-[5-(5-Fluorpiridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-
 ácido acético,
- 10 (4-{4-[5-(6-Acetilaminopiridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-
 ciclohexil)-ácido acético,
 {4-[4-(3-Metóxi-5-fenilamino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido
 acético,
 {4-[4-(3-Metóxi-5-(3-fluorfenil)amino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-
- 15 ácido acético,
 {4-[4-(3-Metóxi-5-(4-trifluormetil-fenil)amino-piridin-2-il)-fenil]-
 ciclohexil}-ácido acético,
 {4-[4-(3-Metóxi-5-(3-clorofenil)amino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-
 ácido acético,
- 20 (4-{4-[5-(3-Fluor-fenilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido
 acético,
 (4-{4-[5-(3-Cloro-fenilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido
 acético,
 (4-{4-[5-(1-Metil-1H-pirazol-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-
- 25 ciclohexil)-ácido acético,
 (4-{4-[5-(5-Fluor-6-metóxi-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-
 ciclohexil)-ácido acético,
 (4-{4-[5-(Isoxazol-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido
 acético,
- 30 (4-{5-[5-(6-Trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-
 espirociclohexilidenil-1,1'-indanil}-ácido acético,
 (4-{4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido

- acético,
 (4-{4-[6-(3-Fluor-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido
 acético,
 {4-[4-(6-m-Tolilamino-piridazin-3-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético,
 5 (4-{4-[6-(3-Trifluormetil-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-
 ácido acético,
 (4-{4-[6-(3-Metóxi-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido
 acético,
 (4-{4-[6-(3-Ciano-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido
 10 acético,
 (4-{4-[6-(2-Fluor-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido
 acético,
 (4-{4-[6-(4-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido
 acético,
 15 {4-[4-(6-p-Tolilamino-piridazin-3-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético,
 (4-{4-[6-(4-Trifluormetil-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-
 ácido acético,
 (4-{4-[6-(3-Cloro-4-metóxi-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-
 ciclohexil)-ácido acético,
 20 (4-{4-[6-(3-Cloro-2-metil-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-
 ciclohexil)-ácido acético,
 {4-[4-(6-Fenilamino-piridazin-3-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético,
 (4-{4-[6-(3-Cloro-2-metóxi-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-
 ciclohexil)-ácido acético,
 25 (4-{4-[6-(2-Metóxi-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido
 acético,
 (4-{4-[6-(4-Metóxi-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido
 acético,
 (4-{4-[6-(6-Trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-
 30 ciclohexil)-ácido acético,
 (4-{4-[6-(4-Trifluormetóxi-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-
 ciclohexil)-ácido acético,

- (4-{4-[6-(4-Fluor-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- (4-{4-[6-(6-Amino-piridin-3-ilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- 5 (4-{4-[6-(Metil-m-tolil-amino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- [4-(4-{6-[(3-Cloro-fenil)-metil-amino]-piridazin-3-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético,
- [4-(4-{6-[(3-Metóxi-fenil)-metil-amino]-piridazin-3-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético,
- 10 (4-{4-[6-(2-Metil-6-trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- (4-{4-[6-(3-Cloro-2-metóxi-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- 15 2-{4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-benzoilamino}-3-metil-ácido butírico,
- (S)-1-{4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-benzoil}-pirrolidina-2-ácido carboxílico,
- (1S,2R)-2-{4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-benzoilamino}-ciclopentano-ácido carboxílico,
- 20 3-{4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-benzoilamino}-ácido propiônico,
- (S)-3-{4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-benzoilamino}-5-metil-ácido hexanóico,
- 25 (1S,2R)-2-{4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-benzoilamino}-ciclohexano-ácido carboxílico,
- (S)-1-{4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-benzoil}-piperidina-2-ácido carboxílico,
- 2-{4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-benzoilamino}-2-metil-
- 30 ácido propiônico,
- 4-{4-[6-(3-Trifluormetil-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexano-ácido carboxílico,

- 2-(4-{4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acetamida,
- (6-{4-[4-(2H-Tetrazol-5-ilmetil)-ciclohexil]-fenil}-piridazin-3-il)-(6-trifluormetil-piridin-3-il)-amina,
- 5 3-(4-{4-[6-(6-Trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona,
- (1-{4-[6-(3-Trifluormetil-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-piperidin-4-il)-ácido acético,
- (4-{4-[4-Metil-6-(6-trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- 10 (4-{4-[4-Metil-6-(4-trifluormetil-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- (4-{4-[5-(6-Trifluormetil-piridin-3-ilamino)-pirazin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- 15 (4-{4-[5-(2,2-Dimetil-propionilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- (4-{4-[5-(Benzoxazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- (4-{4-[6-(6-Metóxi-piridin-3-ilamino)-5-metil-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- 20 (4-{4-[5-Fluor-6-(6-metóxi-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- Oxo-(4-{4-[6-(6-trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- 25 {4-[4-(5-Acetilamino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético,
- (4-{4-[5-(3-Trifluormetil-benzoilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- [4-(4-{5-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético,
- 30 [4-(4-{5-[3-(4-Trifluormetóxi-fenil)-ureido]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético,
- [4-(4-{5-[3-(2-Trifluormetil-fenil)-ureido]-piridin-2-il}-fenil)-

- ciclohexil]-ácido acético,
 (4-{4-[5-(3-o-Tolil-ureido)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
 co,
 [4-(4-{5-[(1-Metil-1H-indol-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-
 5 ciclohexil]-ácido acético,
 [4-(4-{5-[(1H-Indol-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-
 ácido acético,
 [4-(4-{5-[(Piridina-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-
 ácido acético,
 10 [4-(4-{5-[(6-Metil-piridina-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-
 ciclohexil]-ácido acético,
 [4-(4-{5-[(5-Bromo-piridina-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-
 ciclohexil]-ácido acético,
 [4-(4-{5-[(5-Cloro-6-metóxi-piridina-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-
 15 fenil)-ciclohexil]-ácido acético,
 [4-(4-{5-[(5-Isobutil-isoxazol-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-
 ciclohexil]-ácido acético,
 [4-(4-{5-[(3-tert-Butil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-piridin-
 2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético,
 20 [4-(4-{5-[(5-tert-Butil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-
 fenil)-ciclohexil]-ácido acético,
 [4-(4-{5-[(5-Isopropil-isoxazol-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-
 fenil)-ciclohexil]-ácido acético,
 {4-[4-(5-Isobutoxycarbonilamino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido
 25 acético,
 [4-(4-{5-[(S)-5-Oxo-pirrolidina-2-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-
 fenil)-ciclohexil]-ácido acético,
 (4-{4-[5-(4-Fluor-3-trifluormetil-benzoilamino)-piridin-2-il]-fenil}-
 ciclohexil)-ácido acético,
 30 (4-{4-[5-(4-Trifluormetil-benzoilamino)-piridin-2-il]-fenil}-
 ciclohexil)-ácido acético,
 [4-(4-{5-[(6-Trifluormetil-piridina-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-

- fenil)-ciclohexil]-ácido acético,
 (4-{4-[5-(3-Fluor-5-trifluormetil-benzoilamino)-piridin-2-il]-fenil}-
 ciclohexil)-ácido acético,
 [4-(4-{5-[(Tetraidro-piran-4-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-
 5 ciclohexil]-ácido acético,
 [4-(4-{5-[(5-Bromo-2-metóxi-piridina-3-carbonil)-amino]-piridin-2-
 il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético,
 [4-(4-{5-[(1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-
 fenil)-ciclohexil]-ácido acético,
 10 [4-(4-{5-[(5-Metóxi-1H-indol-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-
 ciclohexil]-ácido acético,
 [4-(4-{5-[(2,5-Dimetil-1H-pirrol-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-
 fenil)-ciclohexil]-ácido acético,
 [4-(4-{5-[(1-Metil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-
 15 piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético,
 {4-[4-(5-{[4-(Morfolina-4-sulfonil)-1H-pirrol-2-carbonil]-amino}-
 piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil]-ácido acético,
 (4-{4-[5-(2-Fluor-2-metil-propionilamino)-piridin-2-il]-fenil}-
 ciclohexil)-ácido acético,
 20 [4-(4-{5-[(1-Metil-3-trifluormetil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-
 piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético éster metílico,
 (4-{4-[5-(2-Metil-2-pirazol-1-il-propionilamino)-piridin-2-il]-fenil}-
 ciclohexil)-ácido acético,
 [4-(4-{5-[(5-Isopropil-isoxazol-4-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-
 25 fenil)-ciclohexil]-ácido acético,
 [4-(4-{5-[(1-Metil-3-trifluormetil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-
 piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético,
 [4-(4-{5-[(5-Ciclopropil-isoxazol-4-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-
 fenil)-ciclohexil]-ácido acético,
 30 [4-(4-{5-[(5-Ciclopropil-isoxazol-4-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-
 fenil)-ciclohexil]-ácido acético éster metílico,
 [4-(4-{5-[(5-Ciclopropil-isoxazol-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-

- fenil)-ciclohexil]-ácido acético,
 [4-(4-{5-[(6-Metóxi-piridina-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-
 ciclohexil]-ácido acético,
 (4-{4-[5-(2,2-Dimetil-butirilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-
 5 ácido acético,
 (4-{4-[5-(2-Metóxi-2-metil-propionilamino)-piridin-2-il]-fenil}-
 ciclohexil)-ácido acético,
 [4-(4-{5-[(1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-
 fenil)-ciclohexil]-ácido acético,
 10 (4-{4-[5-(Tetraidro-piran-4-iloxicarbonilamino)-piridin-2-il]-fenil}-
 ciclohexil)-ácido acético,
 {4-[4-(5-Ciclopropilmetoxicarbonilamino-piridin-2-il)-fenil]-
 ciclohexil}-ácido acético,
 (4-{4-[5-(Tetraidro-furan-2-ilmetoxicarbonilamino)-piridin-2-il]-
 15 fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
 (4-{4-[5-(Tetraidro-piran-2-ilmetoxicarbonilamino)-piridin-2-il]-
 fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
 (4-{4-[5-(3-Metil-oxetan-3-ilmetoxicarbonilamino)-piridin-2-il]-
 fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
 20 (4-{4-[5-(Tetraidro-piran-4-ilmetoxicarbonilamino)-piridin-2-il]-
 fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
 (4-{4-[5-(2-Metil-piridin-3-ilmetoxicarbonilamino)-piridin-2-il]-fenil}-
 ciclohexil)-ácido acético,
 [4-(4-{5-[3-(4-Cloro-3-trifluormetil-fenil)-ureido]-piridin-2-il}-fenil)-
 25 ciclohexil]-ácido acético,
 {4-[4-(5-Isopropilcarbamoíla-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido
 acético,
 {4-[4-(6-Carbamoíla-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético,
 {4-[4-(6-Isopropilcarbamoíla-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido
 30 acético,
 (4-{4-[5-(6-Trifluormetil-piridin-3-ilcarbamoíla)-piridin-2-il]-fenil}-
 ciclohexil)-ácido acético,

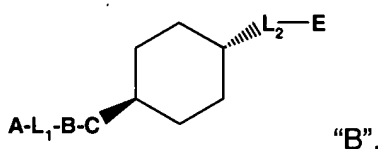
- (4-{4-[5-(4-Trifluormetil-benzenesulfonilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- (4-{4-[5-(3-Trifluormetil-benzenesulfonilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- 5 (4-{4-[5-(1,2-Dimetil-1H-imidazol-4-sulfonilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- (4-{4-[5-(5-Fluor-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- (4-{4-[5-(6-Isopropóxi-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- 10 (4-{4-[5-(5-Bromo-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- (4-{4-[5-(2-Metóxi-pirimidin-5-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- 15 (4-{4-[5-(6-Metilsulfanil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- (4-{4-[5-([1,2,4]Triazin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- (4-{4-[5-(2-Dimetilamino-pirimidin-5-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- 20 (4-{4-[5-(5-Metilsulfanil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- (4-{4-[5-(3,5-Difluor-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- 25 (4-{4-[5-(6-Trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético éster metílico,
- (4-{4-[5-(5-Cloro-6-metóxi-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- (4-{4-[5-(5-Fluor-4-metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- 30 (4-{4-[5-(3-Cloro-5-metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,

- (4-{4-[5-(5-Difluormetil-6-metóxi-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- (4-{4-[5-(5-Metanossulfonil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- 5 (4-{4-[3-Fluor-5-(6-trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- (4-{4-[5-(1H-Benzoimidazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- (4-{4-[5-(5-Trifluormetil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- 10 (4-{4-[5-(6-Metil-benzoxazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- (4-{4-[5-(2-Metil-5-trifluormetil-2H-pirazol-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- 15 (4-{4-[5-(6-Cloro-benzoxazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético éster metílico,
- (4-{4-[5-(6-Cloro-benzoxazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- (4-{4-[5-(5-Cloro-6-metóxi-benzoxazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- 20 (4-{4-[5-(5-tert-Butil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- (4-{4-[2-(6-Trifluormetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- (4-{4-[2-(5-Cloro-piridin-2-ilamino)-pirimidin-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético
- 25 Oxo-(4-{4-[6-(6-trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-fenil}-piperidin-1-il)-ácido acético,
- (4-Hidróxi-4-{4-[6-(6-trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-fenil}-piperidin-1-il)-ácido acético,
- 30 (4-{4-[6-(2-Metil-6-trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,

ou, em cada caso, um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

Em uma outra modalidade, os compostos relacionados acima estão na forma de seus sais de ácido potássico, sódico, hidrolórico, metanossulfônico, fosfórico ou sulfúrico. Os sais podem ser preparados pelos métodos descritos no presente.

Em uma outra modalidade, os compostos relacionados acima, nos quais o componente D é um grupo ciclohexila divalente, substituído ou não substituído, estão em uma configuração trans, tal como representado pela figura "B"



Uso de um composto, tal como descrito no presente, ou uma prodroga ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para a produção de um medicamento para o tratamento de distúrbios associados a DGAT1.

Os processos descritos no presente para a preparação dos compostos acima pode ser realizado sob atmosfera inerte, de preferência, sob atmosfera de nitrogênio.

Em compostos iniciais e intermediários, que são convertidos nos compostos da presente invenção de uma maneira descrita no presente, grupos funcionais presentes, tais como grupos amino, tiol, carboxila e hidroxila, estão opcionalmente protegidos por grupos de proteção convencionais, que são comuns na química orgânica preparativa. Grupos amino, tiol, carboxila e hidroxila protegidos são aqueles que podem ser convertidos, sob condições moderadas, nos grupos amino, tiol, carboxila e hidroxila livres, sem que a estrutura molecular seja destruída ou que ocorram outras reações colaterais indesejáveis.

A finalidade de introduzir grupos de proteção é proteger os grupos funcionais contra reações indesejáveis com componentes de reação, sob as condições usadas para executar uma transformação química desejada. A necessidade e escolha de grupos de proteção para uma reação espe-

cífica são conhecidas dos que são versados na técnica e depende da natureza do grupo funcional a ser protegido (grupo hidroxila, grupo amino etc.), da estrutura e estabilidade da molécula, da qual o substituinte é uma parte, e das condições de reação.

5 Grupos de proteção bem conhecidos, que satisfazem essas condições, e sua introdução e remoção estão descritos, por exemplo, em McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, NY (1973); e Greene e Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc., NY (1999).

10 As reações acima mencionadas são realizadas de acordo com métodos normais, na presença ou ausência de um diluente, de preferência, tais como os que são inertes aos reagentes e são solventes dos mesmos, de catalisadores, condensando os referidos outros agentes, em cada caso, e/ou atmosferas inertes, a baixas temperaturas, temperaturas ambiente ou elevadas, de preferência, no ou próximo ao ponto de ebulição dos solventes usados, e a uma pressão atmosférica ou super-atmosférica. Os solventes, catalisadores e condições de reação preferidos são apresentados nos exemplos ilustrativos anexos.

15

 A invenção inclui, ainda, qualquer variante dos presentes processos, na qual um produto intermediário, obtenível em qualquer estágio do mesmo, é usado como material básico e as etapas restantes são realizadas, ou na qual os materiais básicos são formados *in situ* sob as condições de reação, ou na qual os componentes de reação são usados na forma de seus sais ou antípodas opticamente puros.

20

25 Compostos da invenção e intermediários também podem ser convertidos uns nos outros de acordo com métodos, em geral, em si conhecidos.

 A invenção também refere-se a quaisquer novos materiais básicos, intermediários e processos para sua produção.

30 Dependendo da escolha dos materiais básicos e métodos, os novos compostos podem estar na forma de um dos isômeros possíveis ou misturas dos mesmos, por exemplo, como isômeros geométricos, substanci-

almente puros (cis ou trans), diastereômeros, isômeros ópticos (antípodas), racematos ou misturas dos mesmos. Os isômeros possíveis acima citados ou misturas dos mesmos estão dentro do alcance desta invenção.

Quaisquer misturas de isômeros resultantes podem ser separadas na base das diferenças fisio-químicas dos componentes, nos isômeros geometricamente puros ou ópticos, diastereômeros, racematos, por exemplo, por cromatografia e/ou cristalização fracionada.

Compostos da presente invenção, que contêm grupos ácidos, podem ser convertidos em sais com bases farmacologicamente aceitáveis. Esses sais incluem sais metálicos alcalinos, tais como sais de sódio, lítio e potássio; sais metálicos alcalino-terrosos, tais como sais de cálcio e magnésio; sais de amônio com bases orgânicas, por exemplo, sais de trimetilamina, sais de dietilamina, sais de tris(hidroximetil)metilamina, sais de dicitclohexilamina e sais de N-metil-D-glucamina; sais com aminoácidos, tais como arginina, lisina e similares. Os sais podem ser formados usando métodos convencionais, vantajosamente, na presença de um solvente etérico ou alcoólico, tal como álcool baixo. Das soluções deste último, os sais podem ser precipitados com éteres, por exemplo, éter dietílico ou acetonitrila. Os sais resultantes podem ser convertidos nos compostos livres por tratamento com ácidos. Esses e outros sais também podem ser usados para purificação dos compostos obtidos.

Alternativamente, também podem ser preparados sais de metais alcalinos de compostos ácidos do éster correspondente, isto é, do éster metílico ou etílico de ácido carboxílico. O tratamento do éster apropriado com uma base alcalina, tal como hidróxido de sódio, potássio ou lítio, em um solvente etérico ou alcoólico, pode fornecer diretamente o sal de metal alcalino, que pode ser precipitado da mistura de reação por adição de um co-solvente, tal como éter dietílico ou acetonitrila.

Compostos da invenção, em geral, podem ser convertidos em sais de adição de ácido, especialmente, sais farmacologicamente aceitáveis. Os mesmos são formados, por exemplo, com ácidos inorgânicos, tais como ácidos minerais, por exemplo, ácido sulfúrico, ácido fosfórico ou hidroalcoólico,

ou com ácidos carboxílicos orgânicos, tais como ácidos (C₁-C₄)-alcanocarboxílicos, que são, por exemplo, não substituídos ou substituídos por halogênio, por exemplo, ácido acético, tais como ácidos dicarboxílicos saturados ou insaturados, por exemplo, ácido oxálico, succínico, maléico ou fumárico, tais como ácidos hidroxicarboxílicos, por exemplo, ácido glicólico, láctico, málico, tartárico ou cítrico, tais como aminoácidos, por exemplo, ácido aspártico ou glutâmico, ou com ácidos sulfônicos orgânicos, tais como ácidos (C₁-C₄)-alquilsulfônicos, por exemplo, ácido metanossulfônico; ou ácidos arilsulfônicos, que são não substituídos ou substituídos (por exemplo, por halogênio). São preferidos sais formados com ácido hidrolórico, ácido maléico e ácido metanossulfônico.

Esses sais podem ser preparados por suspensão ou dissolução dos compostos preferidos em um solvente orgânico ou água ou uma mistura apropriada dos dois, seguida da adição do ácido apropriado. O sal resultante pode ser isolado por precipitação e/ou remoção do solvente. A precipitação do sal pode ser intensificada por adição de co-solventes, tais como solventes etéricos ou acetonitrila, refrigeração, inoculação, ou outros métodos conhecidos dos que são versados na técnica.

Derivados de prodrogas de qualquer composto da invenção são derivados dos referidos compostos que, após a administração, liberam o composto original *in vivo* por meio de algum processo químico ou fisiológico, por exemplo, uma prodroga, ao ser levada ao pH fisiológico ou através de ação enzimática, é convertida no composto original. Exemplos de derivados de prodrogas são, por exemplo, ésteres de ácidos carboxílicos livres e derivados de S-acila e O-acila de tióis, álcoois ou fenóis, sendo que acima tem um significado tal como definido no presente. São preferidos derivados de éster farmacologicamente aceitáveis, conversíveis por solvólise, sob condições fisiológicas, no ácido carboxílico original, por exemplo, ésteres de alquila baixa, ésteres de cicloalquila, ésteres de alquenila baixa, ésteres de benzila, ésteres de alquila baixa, mono- ou di-substituídos, tais como □- ésteres de alquila baixa (amino, mono- ou di-alquilamino baixo, carbóxi, alcóxicarbonil baixo), os □-ésteres de alquila baixa (alcanoilóxi baixa, alcóxicarbonila

baixa ou di-alquilaminocarbonila baixa), tais como o éster de pivaloiloximetila e similares, convencionalmente usados na técnica.

Em vista da relação estreita entre os compostos livres, os derivados de prodroga e os compostos na forma de seus sais, sempre que um
5 composto for mencionado nesse contexto, também estão compreendidos um derivado de prodroga e um sal correspondente, desde que os mesmos sejam possíveis ou apropriados sob as circunstâncias.

Tal como descrito no presente, os compostos da presente invenção podem ser usados para o tratamento de doenças medidas por atividade
10 de DGAT1. Esses compostos podem, portanto, ser usados terapêuticamente para o tratamento de tolerância à glicose deficiente, diabetes do tipo 2 e obesidade.

Em ainda outro aspecto, a presente invenção põe à disposição métodos para usar um composto ou composição da invenção para tratar ou
15 prevenir uma doença ou distúrbio associado a DGAT1. Doenças e distúrbios associados com metabolismo de lipídeos e proliferação celular e complicações dos mesmos, podem ser tratados com os compostos e composições em questão. Em um grupo de modalidades, doenças e distúrbios, incluindo doenças crônicas, de humanos e outras espécies, que podem ser tratados
20 com inibidores da função de DGAT1, incluem, mas não estão limitados a, obesidade, diabetes, anorexia nervosa, bulimia, caquexia, síndrome X, resistência à insulina, hipoglicemia, hiperglicemia, hiperuricemia, hiperinsulinemia, hipercolésterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, dislipidemia mista, hipertrigliceridemia, pancreatite e doença hepática gordurosa, não alcoólica; do-
25 enças cardiovasculares, tais como aterosclerose, arteriosclerose, insuficiência cardíaca aguda, insuficiência cardíaca congestiva, doença arterial coronária, cardiomiopatia, infarto do miocárdio, agina pectoris, hipertensão, hipotensão, acidente vascular cerebral, isquemia, lesão de reperfusão isquêmica, aneurisma, restenose e estenose vascular; doenças neoplásicas, tais como
30 tumores sólidos, câncer de pele, melanoma, linfoma, e cânceres endoteliais, por exemplo, câncer de mama, câncer de pulmão, câncer colorretal, câncer do estômago, outros cânceres do trato gastrointestinal (por exemplo, câncer

do esôfago e câncer pancreático), câncer da próstata, câncer dos rins, câncer do fígado, câncer da bexiga, câncer cervical, câncer uterino, câncer testicular e câncer ovariano; doenças dermatológicas, tal como acne vulgaris.

Em ainda outro aspecto, a presente invenção põe à disposição métodos para usar um composto ou composição da invenção como um anorético.

A presente invenção põe ainda à disposição composições farmacêuticas, que compreendem uma quantidade terapeuticamente eficiente de um composto farmacologicamente ativo da presente invenção, sozinho ou em combinação com um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis.

As composições farmacêuticas de acordo com a invenção são aquelas apropriadas para administração enteral, tal como oral ou retal, transdérmica e parenteral a mamíferos, incluindo o homem, para o tratamento de distúrbios mediados por atividade de DGAT1. Esses distúrbios incluem tolerância à glicose deficiente, diabetes do tipo 2 e obesidade.

Desse modo, os compostos farmacologicamente ativos da invenção podem ser usados na produção de composições farmacêuticas, que compreendem uma quantidade eficiente dos mesmos, em conjunto ou em mistura com excipiente ou veículos, apropriados para aplicação tanto enteral como parenteral. São preferidos comprimidos e cápsulas de gelatina, que compreendem o ingrediente ativo junto com:

a) diluentes, por exemplo, lactose, dextrose, sacarina, manitol, sorbitol, celulose e/ou glicina;

b) lubrificantes, por exemplo, sílica, talco, ácido esteárico, seu sal de magnésio ou cálcio e/ou polietilenoglicol; para comprimidos, também

c) aglutinantes, por exemplo, silicato de alumínio de magnésio, pasta de amido, gelatina, goma tragacanta, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio e/ou polivinilpirrolidona; caso desejado

d) agentes de desintegração, por exemplo, amidos, agar, ácido algínico ou seu sal de sódio, ou misturas efervescentes; e/ou

e) absorventes, corantes, aromatizantes e adoçantes.

Composições injetáveis são, de preferência, soluções ou suspensões isotônicas, aquosas, e supositórios são preparados, vantajosamente

te, de emulsões ou suspensões gordurosas.

As referidas composições podem ser ésterilizadas e/ou contêm adjuvantes, tais como conservantes, estabilizantes, umectantes ou emulsificantes, promotores de solução, sais para regular a pressão osmótica e/ou tampões. Além disso, elas também podem conter outras substâncias terapeuticamente valiosas. As referidas composições são preparadas, em cada caso, de acordo com métodos convencionais de mistura, granulação ou revestimento, e contêm cerca de 0.1-75%, de preferência, cerca de 1-50% do ingrediente ativo.

10 Formulações apropriadas pra aplicação transdérmica incluem uma quantidade terapeuticamente eficiente de um composto da invenção com um veículo. Veículos vantajosas incluem solventes farmacologicamente absorvíveis, para auxiliar a passagem através da pele do hospedeiro. Caracteristicamente, dispositivos transdérmicos estão na forma de um emplastro, que compreende um elemento de forro, um reservatório que contém o com-
15 posto, opcionalmente, com veículos, opcionalmente, uma barreira controladora de quantidade, para fornecer o composto à pele do hospedeiro a uma quantidade controlada e predeterminada por um período de tempo prolongado, e meios para fixar o dispositivo na pele.

20 Conseqüentemente, a presente invenção põe à disposição composições farmacêuticas, tais como descritas acima, para o tratamento de distúrbios mediados por atividade de DGAT1, de preferência, tolerância à glicose deficiente, diabetes do tipo 2 e obesidade.

As composições farmacêuticas podem conter uma quantidade
25 terapeuticamente eficiente de um composto da invenção, tal como definido acima, quer sozinho quer em uma combinação com outro agente terapêutico, por exemplo, cada um a uma dose terapêutica eficiente, tal como relatado na técnica. Esses agentes terapêuticos incluem:

a) agentes diabéticos, tais como insulina, derivados de insulina e
30 miméticos; agentes de segregação de insulina, tais como as sulfiniluréias, por exemplo, glipizida, gliburida e amarila; ligante de receptor de sulfoniluréia insulíntrica, tais como meglitinidas, por exemplo, nateglinida e repaglinida;

inibidores de fosfatase de tirosina de proteína-1B (PTB-1B), tal como PTP-112; inibidores de GSK3 (quinase de sintase de glicogênio-3), tais como SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441 e NN-57-05445; ligantes de RXR, tais como GW-0791 e AGN-194204; inibidores de co-transportador de glicose, dependente de sódio, tal como T-1-95; biguanidas, tal como metformina; inibidores de fosforilase de glicogênio A, tal como BAY R3401; biguanidas, tal como metformina; inibidores de alfa-glucosidase, tal como acarbose; análogos de GLP-1 (peptídeo-1 do tipo glucagônio), análogos de GLP-1, tais como Exendin-4 e miméticos de GLP-1; e inibidores de DPPIV (peptidase IV de dipeptidila), tal como vildagliptina;

b) agentes hipolipidêmicos, tais como inibidores de redutase de coenzima A de 3-hidróxi-3-metil-glutarila (HMG-CoA), por exemplo, lovastatina, pitavastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, atorvastatina, rosuvastatina e rivastatina; inibidores de sintase de esqualeno; ligantes de receptor X de farnesóide e de LXR (receptor X do fígado); colestiramina; fibratos; resinas que ligam ácido nicotínico, ácido biliar, tal como colestiramina; fibratos, ácido nicotínico e outros agonistas de GPR109; inibidores de absorção de colésterol, tal como ezetimiba; inibidores de CETP (inibidores de proteína de transferência de éster de colésterol), e aspirina;

c) agentes anti-obesidade, tais como orlistat, sibutramina e antagonistas de Receptor de Canabinóide 1 (CB1) por exemplo, rimonabant; e

d) agentes hipertensivos, por exemplo, diuréticos de **loop**, tais como ácido etacrínico, furosemida e torsemida; inibidores de enzima convertora de angiotensina (ACE), tais como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perinodopril, quinapril, ramipril e trandolapril; inibidores da bomba de membrana de Na-K-ATPase, tal como digoxina; inibidores de neutralendopeptidase (NEP); inibidores de ACE/NEP, tais como omapatrilat, sampatrilat e fasidotril; antagonistas de angiotensina II, tais como canodesartano, eprosartano, irbesartano, losartano, telmisartano e valsartano, particularmente, valsartano; inibidores de renina, tais como ditekireno, zankireno, terlaquireno, alisquireno, RO 66-1132 e RO-66-1168; bloqueadores

de receptor β -adrenérgico, tais como acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol e timolol; agentes inotrópicos, tais como digoxina, dobutamina e milrinona; bloqueadores de canal de cálcio, tais como amlodipina, bepridila, diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, nisoldipina e verapamil; antagonistas de receptor de aldosterona; e inibidores de sintase de aldosterona;

e) agonistas de receptores proliferadores-ativadores de peroxisoma, tais como fenofibrato, pioglitazona, rosiglitazona, tesaglitazar, BMS-298585, L-796449, os compostos descritos, especificamente, no pedido de patente WO 2004/103995, isto é compostos dos exemplos 1 a 35 ou compostos especificamente relacionados na reivindicação 21, ou os compostos descritos, especificamente, no pedido de patente WO 03/043985, isto é, compostos dos exemplos 1 a 7 ou compostos especificamente relacionados na reivindicação 19 e, especialmente, (R)-1-{4-[5-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-benzenossulfonila}-2,3-diidro-1H-indol-2-carboxílico ou um sal do mesmo.

Em cada caso, particularmente, nas reivindicações de compostos e nos produtos finais dos exemplos de trabalho, o objeto dos produtos finais, das preparações farmacêuticas e das reivindicações, está incorporado no presente pedido por referência a essas publicações e pedidos de patente.

Desse modo, a invenção abrange composições farmacêuticas, que compreendem:

- i) um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, e
- ii) pelo menos um composto selecionado de
 - a) agentes antidiabéticos,
 - b) agentes hipolipidêmicos,
 - c) agentes anti-obesidade,
 - d) agentes hipertensivos,
 - e) agonistas de receptores proliferadores-ativadores de peroxisoma,
- iii) um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis.

Outros compostos anti-diabéticos específicos estão descritos por Patel Mona em *Expert Opin Investig Drugs*, 2003, 12(4), 623-633, nas figuras 1 a 7, que estão incorporados ao presente por referência. Um composto da presente invenção pode ser administrado simultaneamente, antes ou depois do outro ingrediente tivo, quer separadamente, por uma via de administração igual ou diferente, ou em conjunto, na mesma formulação farmacêutica.

A estrutura dos agentes terapêuticos identificada por números de código, nomes genéricos ou comerciais, pode ser encontrada na edição atual do compêndio clássico "The Merck Index" ou de bancos de dados, por exemplo, Patentes Internacionais (por exemplo, IMS World Publications). O teor correspondente dos mesmos está incorporado ao presente por referência.

Conseqüentemente, a presente invenção põe à disposição composições farmacêuticas, que compreendem um quantidade terapeuticamente eficiente de um composto da invenção, em combinação com uma quantidade terapeuticamente eficiente de outro agente terapêutico, selecionado, de preferência, de agentes anti-diabéticos, agentes hipolipidêmicos, agentes anti-obesidade ou agentes anti-hipertensivos, de modo especialmente preferido, de agentes anti-diabéticos ou hipolipidêmicos, tais como descritos acima.

A presente invenção refere-se, ainda, a composições farmacêuticas, tais como descritas acima, para uso como um medicamento.

A presente invenção refere-se, ainda, ao uso de composições ou combinações farmacêuticas, tais como descritas acima, para a preparação de um medicamento para o tratamento de doenças mediadas por atividade de DGAT1, de preferência, tolerância à glicose deficiente, diabetes do tipo 2 e obesidade.

Desse modo, a presente invenção também refere-se a um composto, tal como definido nas reivindicações e descrito cima, para uso como um medicamento, ao uso de um composto, tal como definido nas reivindicações e descrito acima, para a preparação de uma composição farmacêutica

para prevenção e/ou tratamento de doenças mediadas por atividade de DGAT1, e a uma composição farmacêutica, para uso em doenças mediadas por atividade de DGAT1, que compreende um composto, tal como definido nas reivindicações e descrito acima, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em associação com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável para o mesmo.

A presente invenção ainda põe à disposição um método para a prevenção e/ou tratamento de doenças mediadas por atividade de DGAT1, que compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficiente de um composto da presente invenção.

Uma dosagem unitária para um mamífero de cerca de 50-70 kg pode conter entre cerca de 1 mg e 1000 mg, vantajosamente, entre cerca de 5-500 mg do ingrediente ativo. A dosagem terapeuticamente eficiente do composto ativo depende da espécie de animal de sangue quente (mamífero), do peso corporal, idade e estado individual, da forma de administração, e do composto envolvido.

De acordo com o exposto acima, a presente invenção também põe à disposição uma combinação terapêutica, por exemplo, um kit, kit de partes, por exemplo, para uso em qualquer método, tal como definido no presente, que compreende um composto, tal como definido nas reivindicações e descrito acima, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, a ser usado concomitantemente ou em seqüência com pelo menos uma composição farmacêutica que compreende pelo menos outro agente terapêutico, de preferência, selecionado de agentes anti-diabéticos, agentes hipolipídêmicos, agentes anti-obesidade e agentes anti-hipertensivos, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. O kit pode compreender instruções para sua administração. A combinação pode ser uma combinação fixa (por exemplo, na mesma composição farmacêutica) ou uma combinação livre (por exemplo, em composições farmacêuticas separadas).

Similarmente, a presente invenção põe à disposição um kit de partes, que compreende: (i) uma composição farmacêutica da invenção; e (ii) uma composição farmacêutica, que compreende um composto selecio-

nado de um agente anti-diabético, agente hipolipidêmico, agente anti-obesidade e um agente anti-hipertensivo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, na forma de duas unidades separadas dos componentes (i) a (ii).

- 5 Igualmente, a presente invenção põe à disposição um método, tal como definido acima, que compreende a co-administração, por exemplo, concomitantemente ou em seqüência, de uma quantidade terapeuticamente eficiente de um composto, tal como definido nas reivindicações e descrito acima, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e uma segunda
- 10 substância de droga, sendo que a referida segunda substância de droga é um agente anti-diabético, agente hipolipidêmico, agente anti-obesidade e um agente anti-hipertensivo, por exemplo, tal como indicado acima.

De preferência, o composto da invenção é administrado a um mamífero que necessite do mesmo.

- 15 De preferência, um composto da invenção é usado para o tratamento de uma doença que responde à modulação da atividade de DGAT1.

De preferência, a doença associada à atividade de DGAT1 é selecionada de tolerância à glicose deficiente, diabetes do tipo 2 e obesidade.

- 20 Finalmente, a presente invenção põe à disposição um método de uso, que compreende administrar um composto, tal como definido nas reivindicações e descrito acima, em combinação com uma quantidade terapeuticamente eficiente de um agente anti-diabético, agente hipolipidêmico, agente anti-obesidade e um agente anti-hipertensivo.

- 25 Por fim, a presente invenção põe à disposição um método de uso, que compreende administrar um composto, tal como definido nas reivindicações e descrito acima, na forma de uma composição farmacêutica, tal como descrita acima.

- 30 Tal como usado ao longo da especificação e nas reivindicações, o termo "tratamento" compreende todas as diferentes formas ou modos de tratamento, tais como conhecidos da técnica correspondente, e inclui, particularmente, tratamento preventivo, curativo, retardamento de progres-

são e paliativo.

As propriedades citadas acima podem ser demonstradas em testes *in vitro* e *in vivo*, usando vantajosamente mamíferos, por exemplo, camundongos, ratos, cães, macacos ou órgãos isolados, tecidos e preparações dos mesmos. Os referidos compostos podem ser aplicados *in vitro* na forma de soluções, por exemplo, de preferência, soluções aquosas, e *in vivo*, quer enteralmente, quer parenteralmente, vantajosamente, intravenosamente, por exemplo, como uma suspensão ou em uma solução aquosa. A dosagem *in vitro* pode variar entre concentrações de cerca de 10^{-2} molar e 10^{-9} molar. Uma quantidade terapeuticamente eficiente *in vivo* pode variar, dependendo da via de administração, entre cerca de 0.1 mg/kg e 1000 mg/kg, de preferência, entre cerca de 1 mg/kg e 100 mg/kg.

A atividade de compostos de acordo com a invenção pode ser determinada pelos seguintes métodos ou por métodos bem descritos na técnica.

A preparação de enzima usada nesse teste é uma preparação de membrana de célula Sf9, que superexpressam (His)₆DGAT1 humano. Durante todas as etapas, as amostras foram refrigeradas para 4°C. As células Sf9, que expressam (His)₆DGAT1 humano foram descongeladas à TA e resuspensas a uma relação de 10:1 (ml de tampão/g de células) em 50 mM d HEPES, 1x de Inibidor de Protease Completo, pH 7.5. O pélet ressuspenso foi homogeneizado por 1 min, usando um homogeneizador Brinkman PT 10/35, com um geraodr de 20 mm. As células foram lisadas usando Avestin Emulsiflex (refrigerado para 4°C) a 10000-15000 psi. O lisato foi centrifugado a 100,000 x g por 1 h a 4°C. O material sobrenadante foi removido e os pélets foram ressuspensos em 50 mM de HEPES, 1x Inibidor de Protease Completo, pH 7.5, a 1/6 do volume of material sobrenadante. Os pélets res-suspensos foram combinados e homogeneizados com 10 cursos de pilão de teflon, acionado por um motor Glas-Col, no ajuste 70. A concentração de proteína da preparação de membrana foi quantificada usando o teste de proteína BCA com 1% de SDS. A preparação de membrana foi dividida em alíquotas, congelada em gelo seco e armazenada a -80°C.

For 50 mL, são adicionados 25 mL de tampão de matéria prima de 0.2 M HEPES, 0.5 mL de 1 M $MgCl_2$ (5 mM de concentração final) e 24.5 mL of milli-Q H_2O são adicionados aos 55 mL de homogeneizador Wheaton Potter-Elvehjem. A preparação de enzima (0.1 mL) é adicionada ao tampão
 5 e a mistura é homogeneizada com 5 cursos sobre gelo, usando o sistema de homogeneização de velocidade variável Glas-Col, no ajuste 70.

For 50 mL, são adicionados 0.5 mL de diolin de 10 mM a 9.5 mL de EtOH em um tubo de centrífuga cônico com tampa de rosca Falcon de 50 mL. Cinco mL de acetato de sódio de 10 mM, pH 4.5, são adicionados, se-
 10 guidos de 0.5 mL de oleoíla-CoA de 10 mM. Finalmente, os restantes 4.5 mL de acetato de sódio de 10 mM, pH 4.5, são adicionados, seguidos de 30 mL de milli-Q H_2O . A solução deve ser agitada suavemente, manualmente, para induzir a mistura. As cocnentrações de EtOH e acetato de sódio são, em cada caso, 20% e 2 mM.

15 Os compostos secos são dissolvidos no volume apropriado de DMSO para uma concentração final de 10 mM. Uma resposta à dose tripla, de 10 pontos, é usada para avaliar a potência do composto. Todas as diluições são realizadas em DMSO em uma microplata de 384 cavidades Geinar.

1. 2 μL de composto em DMSO são adicionados às cavidades
 20 apropriadas. appropriate wells. 2 μL de DMSO são adicionados a controles de 100% de atividade e 100% de inibição.

2. 25 μL de mistura de enzima são adicionados a todas as cavidades, e a(s) placa(s) é/são incubada(s) por 10 min à TA.

3. 10 μL de **quench** de 20% de ácido acético são adicionados às
 25 cavidades de controle de 100% de inibição. A(s) placa(s) é/são submetida(s) a vórtice, usando um dispositivo de vórtice de tubos múltiplos Troemner (ajuste 7 por 10 s).

4. 25 μL de mistura de substrato são adicionados a todas as cavidades. A(s) placa(s) é/são submetida(s) a vórtice, usando um dispositivo
 30 de vórtice de tubos múltiplos Troemner (ajuste 7 por 10 s). As placas são incubadas por 30 min à TA.

5. 10 μL **quench** de 20% de ácido acético são adicionados às

cavidades de controle de 100% de inibição. A(s) placa(s) é/são submetida(s) a vórtice, usando um dispositivo de vórtice de tubos múltiplos Troemner (ajuste 7 por 10 s).

5 6. 50 µL de padrão interno de 1-butanol w/ gliceril tripalmitoleato são adicionados a todas as cavidades.

7. A(s) placa(s) é/são vedada(s) com selador de placa forte de super-penetração, usando o termo-selador.

8. A(s) placa(s) é/são submetida(s) a vórtice, usando um dispositivo de vórtice de tubos múltiplos Troemner (ajuste 7 por 10 s).

10 9. A(s) placa(s) é/são centrifugadas a 162 x g (1000 rpm para o rotor GH-3.8) por 5 min, usando a centrífuga de mesa Beckman GS-6R.

As amostras foram analisadas por LC/MS/MS, usando um Águas 1525 µLC e Quattro Micro API MS. Quando indicado, foi usada tripalmitolina como padrão intrno, pra controlar a variação dos instrumentos.

15 Os dados são convertidos em % de inibição, antes do ajuste de curva, usando a seguinte quação:

$$20 \quad \% \text{ Inibição} = \frac{\begin{array}{c} \text{(resposta do composto} \\ \text{– resposta do controle de 100\% de inibição)} \end{array}}{\begin{array}{c} \text{(resposta do controle de 100\% de atividade –} \\ \text{resposta do controle de 100\% de inibição)} \end{array}} \times 100$$

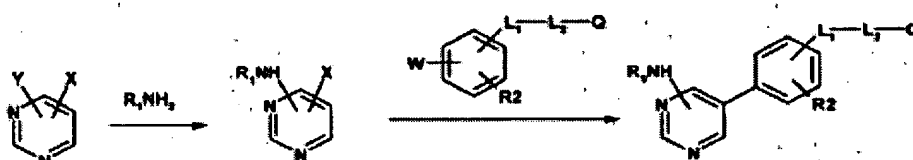
Usando o método descrito acima, os compostos de present invenção mostraram possuir atividde inibidora, com valores de IC₅₀ variando de 0.001 µm a 100 µm.

25 Tabela 1

Exemplo	IC ₅₀ (µM)
3-15	0,6
3-25	1,4
3-33	11
6-29	0,23

MÉTODOS DE PREPARAÇÃO

- 5 Os compostos da presente invenção podem ser preparados de reagentes comercialmente disponíveis, usando técnicas sintéticas gerais, conhecidas dos que são versados na técnica. Estão esboçados abaixo esquemas de reação apropriados para preparar esses compostos. Outra exemplificação é encontrada nos exemplos específicos apresentados.



Esquema 1

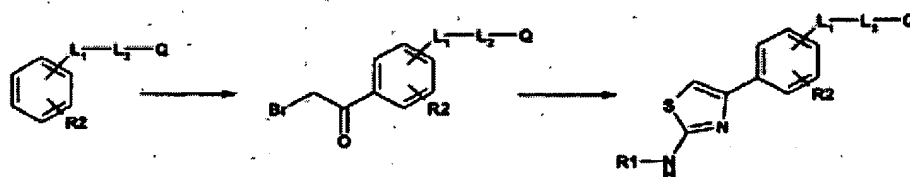
- 10 Tal como mostrado no Esquema 1, os compostos da presente invenção, onde B é um anel de pirimidina, podem ser preparados de um material básico apropriadamente funcionalizado. Por exemplo, na sequência sintética mostrada acima, Y pode ser um átomo de halogênio, toluenossulfonato, metanossulfonato ou trifluormetanossulfonato. O derivado de amina
- 15 (descrito acima como R_1NH_2) pode ser condensado com a pirimidina funcionalizada, na presença de ácido (i.e., HCl concentrado, ácido sulfúrico, ou cloreto de amônio) ou base (hidreto de sódio, lítios de alquila, aminas de lítio, trietilamina, DBU), em um solvente orgânico ou aquoso, tipicamente, à temperatura elevada, para dar o produto de adição de aminopirimidina. Essa
- 20 transformação também pode ser facilitada através de catálise com metais de transição; por exemplo, reagentes de cobre ou paládio, que podem ser complexados com ligantes adicionais (por exemplo, ligantes de fosfino, tais como ligantes de BINAP, X-Phos, tri-t-butil-fosfino ou amino, tais como derivados de diamina de N,N-ciclohexano), na presença de uma base, pode facilitar a
- 25 síntese de pirimidinas de amino.

A pirimidina de amino resultante pode depois ser conjugada a um intermediário de areno funcionalizado apropriadamente. Por exemplo, quando X já é um átomo de halogênio, toluenossulfonato, metanossulfonato

ou trifluormetanossulfonato, W no esquema acima pode ser um substituinte organometálico (por exemplo, boro, estanho, zinco, magnésio), que pode ser submetido a condições de conjugação cruzada com metais de transição, conhecidos dos que são versados na técnica. Esses casos de conjugação

5 cruzada podem ser promovidos por complexos de paládio, tais como $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ou $\text{Pd}(\text{PF}_3)_4$, que podem ser assistidos, adicionalmente, por ligantes (fosfinos, carbenos N-heterocíclicos). Essas reações podem ser realizadas na presença de bases inorgânicas, tal como carbonato de sódio ou acetato de potássio, sob condições aquosas ou anidras.

10 Para casos em que Q é um derivado de ácido carboxílico protegido, a hidrólise pode ser promovida por bases aquosas, tal como hidróxido de lítio, ou, alternativamente, sob condições ácidas, para dar o composto final.

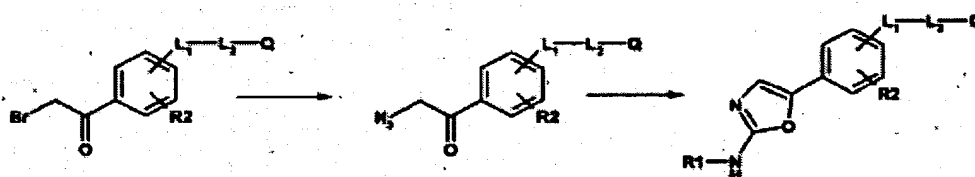


Esquema 2

Tal como mostrado no Esquema 2, compostos na presente invenção, onde B é um anel de tiazol, podem ser preparados partindo do derivado de fenila apropriado. A acilação com um derivado de ácido carboxílico

15 ativado (cloreto de ácido ou brometo de ácido), na presença de um ácido de Lewis, tal como tricloreto de alumínio, pode dar o derivado de acetofenona de bromo mostrado acima. A condensação desse intermediário com uma

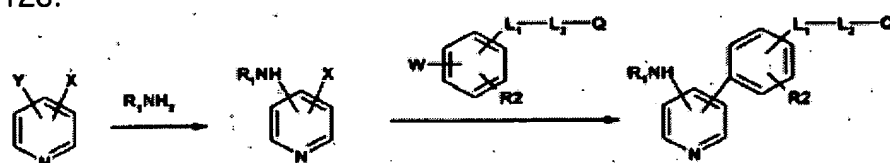
20 tiouréia funcionalizada apropriadamente, na presença de uma base, tal como carbonato de potássio ou trietilamina, pode produzir o tiazol de amino mostrado acima.



Esquema 3

Para comostos da presente invenção, onde B é um anel de oxazol, pode ser usada a seqüência sintética geral mostrada no Esquema 3. A

conversão do derivado de acetofenona de bromo para o intermediário de azido correspondente pode ocorrer por meio de reação de azida de sódio ou lítio em um solvente orgânico, que pode conter ou não água. O intermediário de cetona de azido pode depois ser tratado com um triaril- ou trialquilfosfino (tal como trifenilfosfino), na presença de um isotiocinato, para dar o oxazol de amino correspondente. A ciclização frequentemente necessita de aquecimento e está descrita por Dhar et al em Bioorg. Med. Chem. Lett 12 (2002) 3125-3128.

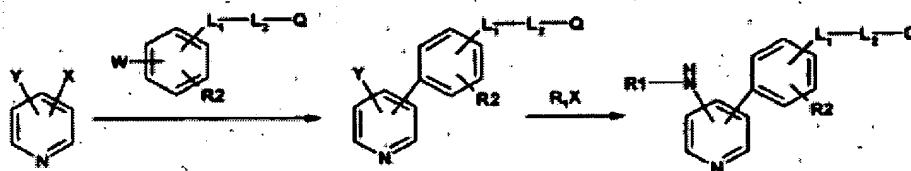


Esquema 4

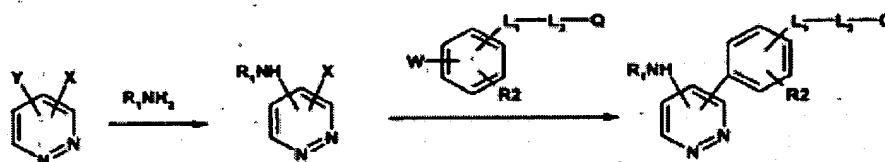
Para compostos da presente invenção, onde B é um anel de piridina, pode ser usada a sequência sintética geral descrita no Esquema 4. Um derivado de amino pode ser reagido com o derivado de piridina apropriado, para dar o intermediário de piridina de amino correspondente. Por exemplo, quando Y é um grupo de saída posicionado apropriadamente (i.e., na posição 2 ou 4), tal como átomo de halogênio, toluenossulfonato, metanossulfonato ou trifluormetanossulfonato, o derivado de amino R_1NH_2 pode ser reagido na presença de ácido (tal como HCl ou ácido sulfúrico) ou base (tal como hidróxido de sódio, trietilamina ou DBU), para dar o intermediário de piridina de amino. O uso de metais de transição, tais como paládio ou cobre, também pode facilitar essa transformação, independentemente de onde Y está disposto. Alternativamente, sais de cobre podem mediar o processo, onde Y é um ácido borônico ou derivado de éster [veja Tet. Lett. (1998) vol. 39, p. 2941]. O derivado de piridina de amino resultante pode depois ser conjugado ao intermediário de aril-W acima, usando a metodologia de conjugação cruzada catalisada com metal. Por exemplo, quando W é um ácido/éster borônico, trialquilestano ou trialquilsilano, o componente de aril-X apropriado, onde X é um átomo de halogênio ou sulfonato, pode ser reagido na presença de um metal de transição, tal como paládio, com ou sem um ligante de apoio, para efetuar essa construção de ligação de carbono-

carbono. Alternativamente, W e X podem ser invertidos nessa desconexão de ligação.

Alternativamente, a seqüência acima pode ser reorganizada, tal como se segue:



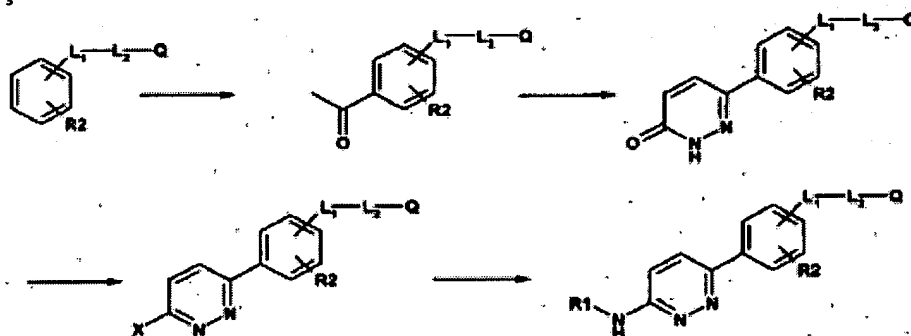
- 5 No esquema acima, W pode ser um éster borônico ou um equivalente apropriado, X pode ser um halogênio ou sulfonato apropriado, e Y pode ser um precursor de nitrogênio, tal como nitro, ou nitrogênio protegido, tal como NHBoc. Y pode então ser elaborado para o derivado de amino correspondente, que pode então ser conjugado com o derivado de R1-X apropriado, sob condições ácidas, básicas ou promovidas com metais, tais como descritas acima.
- 10



Esquema 5

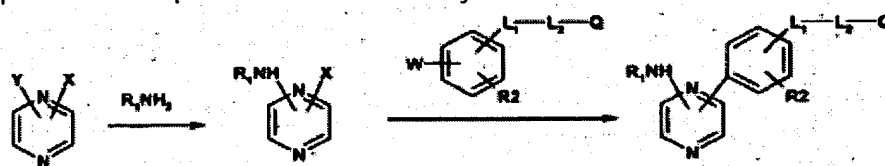
- Para compostos da presente invenção, onde B é um anel de piridazina, pode ser aplicada a seqüência sintética mostrada no Esquema 5. Um intermediário de piridazina desfuncionalizado, por exemplo, 3,6-
- 15 dicloropiridazina, pode ser reagido com um nucleófilo de amino R_1NH_2 , na presença de um ácido (tal como HCl ou ácido sulfúrico) ou base (tal como hidreto de sódio, trietilamina ou DBU), para dar o intermediário de piridazina de amino. O uso de metais de transição, tais como paládio ou cobre, também pode facilitar essa transformação, independentemente de onde X e Y
- 20 estão dispostos. O derivado de piridazina de amino resultante pode depois ser conjugado ao intermediário de aril-W acima, usando a metodologia de conjugação cruzada catalisada com metal. Por exemplo, quando W é um ácido/éster borônico, trialquilestanho ou trialquilsilano, o componente de aril-X apropriado, onde X é um átomo de halogênio ou sulfonato, pode ser rea-

gido na presença de um metal de transição, tal como paládio, com ou sem um ligante de apoio, para efetuar essa construção de ligação de carbono-carbono. Alternativamente, W e X podem ser invertidos nessa desconexão de ligação.



Esquema 6

- 5 Os compostos da presente invenção, onde B é um anel de piridazina, também podem ser preparados pela seqüência sintética mostrada no Esquema 6. A acilação do derivado de areno inicial com um derivado de ácido carboxílico apropriado (i.e., um cloreto de ácido), na presença de um ácido de Lewis, tal como tricloreto de alumínio, pode dar o derivado de acetofenona mostrado acima. A construção do intermediário de piridazona por meio da piridazina de cloro ou bromo pode ser realizada or meio de oxicloreto de fósforo, brometo de fósforo, ou reagente de ativação equivalente. Pode então ocorrer a substituição com a amina R_1-NH_2 , sob condições ácidas, básicas ou promovidas por metais de transição.



Esquema 7

- 15 Para compostos da presente invenção, onde B é um anel de pirazina, pode ser aplicada a seqüência sintética mostrada no Esquema 7. Um intermediário de pirazina desfuncionalizado pode ser reagido com um nucleófilo de amino R_1NH_2 , na presença de um ácido (tal como HCl ou ácido sulfúrico) ou base (tal como hidreto de sódio, trietilamina ou DBU), para dar o intermediário de piridina de amina. O uso de metais de transição, tais como paládio ou cobre, também pode facilitar essa transformação, independente-
- 20

mente de onde X e Y estão dispostos. O derivado de pirazina de amino resultante pode depois ser funcionalizado com um grupo X, tal como halogênio ou sulfonato, e depois conjugado ao intermediário de aril-W acima, usando a metodologia de conjugação cruzada catalisada com metal. Por exemplo, quando W é um ácido/éster borônico, trialkilestanho ou trialkilsilano, o componente de aril-X apropriado pode ser reagido na presença de um metal de transição, tal como paládio, com ou sem um ligante de apoio, para efetuar essa construção de ligação de carbono-carbono. Alternativamente, W e X podem ser invertidos nessa desconexão de ligação.

10 EXEMPLOS

Os seguintes Exemplos destinam-se a ilustrar a invenção e não devem ser interpretados como limitações da mesma. Quando não mencionado de outro modo, todas as evaporações são realizadas sob pressão reduzida, de preferência, entre 50 mmHg e 100 mmHg. A estrutura dos produtos finais, intermediários e materiais básicos é confirmada por métodos analíticos comuns, por exemplo, microanálises, ponto de fusão (m.p.) e características espectroscópicas, por exemplo, MS, IR e NMR. As abreviaturas usadas são aquelas convencionais na técnica.

Condições de HPLC:

20 A: Coluna C8-3 Inertsil 4.6 mm x 5 cm, 10 a 90% acetonitrila em 5 mM de formato de amônio, 2 min gradiente, 4 mL/min, 50 graus centígrados

B: Coluna C8-3 Inertsil 4.6 mm x 5 cm, 40 a 90% acetonitrila em 5 mM de formato de amônio, 2 min gradiente, 4 mL/min, 50 graus centígrados
25 dos

C: B: Coluna C8-3 Inertsil 4.6 mm x 5 cm, 40 a 90% acetonitrila em 0,1% de ácido acético, 2 min gradiente, 4 mL/min, 50 graus centígrados

D: Coluna: Atlantis C18 (Águas, Inc.), 15 cm x 4.6mm x 5 µm

Temperatura da coluna: Ambiente

30 Razão da corrente: 1.4 mL/min

Volume de injeção: 3.0 µL

Gradiente: A= 0.1% Ácido trifluoracético (TFA) em água

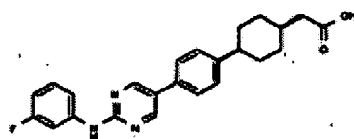
B = 0.05% Ácido trifluoracético (TFA) em acetonitrila

0 - 95% B in 19.0 min, 1.8 min hold

E: Gemini C18 4.6 x 50mm, tamanho de partícula 5µm; 5-100%
ACN/H₂O + 5mM NH₄OH/8min

5 Exemplo 1-1.

(4-{4-[2-(3-Fluorfenilamino)-pirimidin-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético



A. (5-Bromopirimidin-2-il)-(3-fluorfenil)-amina

Em um recipiente de microondas são adicionados 3-fluorfenilamina (0.293 mL, 2.58 mmol), 5-bromo-2-cloropirimidina (500 mg, 2.58 mmol), EtOH (10 mL) e HCl concentrado (0.2 mL). A mistura de reação é depois aquecida para 50 °C por 15 min. Água (20 mL) é extraída com EtOAc. A camada orgânica é lavada com NaHCO₃, secada com Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo é purificado por cromatografia de coluna, para dar o composto do título. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMIO-d) (pg. 76) (M+H)⁺ 269.9.

B. (4-{4-[2-(3-Fluorfenilamino)-pirimidin-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético éster metílico

A mistura de (5-bromopirimidin-2-il)-(3-fluorfenil)-amina (75 mg, 0.28 mmol), {4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético éster metílico (Patente WO2004 047755) (100 mg, 0.28 mmol), PdCl₂dppf (12 mg, 0.014 mmol), carbonato de sódio (solução de 2M, 0.35 mL) e DME (2 mL) é aquecida em um microondas para 125 °C por 15 min. A mistura de reação é extraída com EtOAc, lavada com solução de NH₄Cl. A fase orgânica é secada com MgSO₄, filtrada e é usada diretamente na etapa seguinte. (M+H)⁺ 420.3.

C. (4-{4-[2-(3-Fluorfenilamino)-pirimidin-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético

A uma solução de (4-{4-[2-(3-fluorfenilamino)-pirimidin-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético éster metílico (bruto, de B acima) em DMF (2.5 mL) é adicionado LiOH (solução de 10%, 1 mL) e a mistura de reação é aquecida

para 60 °C por 1.5 h. A mistura é depois submetida à purificação por HPLC, para dar o composto do título.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) (pg. 77) $(\text{M}+\text{H})^+ = 406.2$.

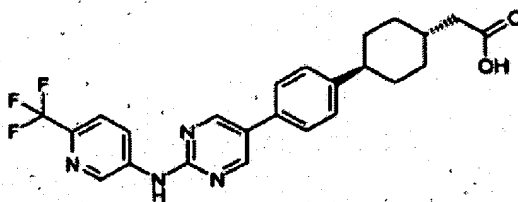
- Alternativamente, o éster metílico pode ser dissolvido em THF e tratado com hidróxido de sódio aquoso (4 equiv.). A mistura pode depois ser agitada a 50 graus por 12 horas, sendo que, nesse ponto, água pode ser adicionada e a maior parte do solvente orgânico pode ser removida sob pressão reduzida. Adição de acetonitrila, seguida de refrigeração, pode dar um precipitado, que pode ser isolado por filtração, para dar o composto do título como o sal de sódio correspondente.

- Os exemplos abaixo foram sintetizados de modo análogo, usando ésteres de boronato (na etapa B), que são conhecidos na literatura, por exemplo, 2,2-dimetil-4-oxo-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ácido butírico (patente US 2004 0224997) e (1S,2S)-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoil]-ciclopentano-ácido carboxílico (patente US 2004 0224997).

Exemplo	Nome químico	LC rt	Método	MS (M+H) ⁺
1-2	{4-[4-(2-Fenilaminopirimidin-5-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético	1.44	A	388.2
1-3	4-{4-[2-(3-Fluorfenilamino)-pirimidin-5-il]-fenil}-2,2-dimetil-4-oxo-ácido butírico	1.31	A	394.1
1-4	(1S,2S)-2-{4-[2-(3-Fluorfenilamino)-pirimidin-5-il]-benzoil}-ciclopentano-ácido carboxílico	1.28	A	406.1
1-5	(1S,2S)-2-{4-[2-(3-Clorofenilamino)-pirimidin-5-il]-benzoil}-ciclopentano-ácido carboxílico	1.33	A	422.1

Exemplo 1-6

(4-{4-[2-(6-Trifluormetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético



{4-[4-(2-Cloro-pirimidin-5-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético éster metílico. PdCl₂dppf (120 mg, 0.140 mmol) é adicionado a uma mistura desgaseificada de {4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético éster metílico (1.00 g, 2.79 mmol), 5-bromo-2-cloropirimidina (540 mg, 2.79 mmol), 2 M Na₂CO₃ (2.8 mL), e DME (7.5 mL). A mistura é vedada em um tubo de vidro e aquecida para 120 °C por 20 min por irradiação de microondas. A reação é diluída com EtOAc (150 mL), e a suspensão resultante é filtrada. O produto de filtração é extraído com 1 N HCl (25 mL) e a camada orgânica é secada sobre Na₂SO₄. Concentração, seguida de cromatografia de gel de sílica (20% de EtOAc/hexano), deu {4-[4-(2-cloro-pirimidin-5-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético éster metílico como sólido branco. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) (pg. 78) (M+H)⁺ 345.1.

(4-{4-[2-(6-Trifluormetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético. A um balão de vidro de vidro são adicionados 6-trifluormetil-piridin-3-ilamina (35 mg, 0.217 mmol), {4-[4-(2-cloro-pirimidin-5-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético éster metílico (50 mg, 0.145 mmol), Pd(OAc)₂ (5 mg, 5% mol), X-Fos (7 mg, 10% mol), e Cs₂CO₃ (118 mg, 0.363 mmol). Lavagem com N₂. Adicionar tBuOH (0.25 mL), tolueno (0.75 mL), e vedar o tubo. A mistura de reação é aquecida para 150°C por 30 min por irradiação de microondas. A reação é diluída com EtOAc e filtrada. O produto de filtração é concentrado e cromatografado em gel de sílica (25-50% EtOAc / hexano), para dar (4-{4-[2-(6-trifluormetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético éster metílico como 90% puro. (4-{4-[2-(6-Trifluormetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético éster metílico (45 mg, 0.096 mmol) é incorporado em DMF (1.5 mL) e 4 M LiOH (0.5 mL) e agitado à temperatura ambiente por 16 h. A reação é aquecida para 50 °C por 12 h e depois aquecida para 70 °C por 8 h. A reação é diluída com 1 N HCl (2 mL) e H₂O (2 mL). O precipitado é coletado por filtra-

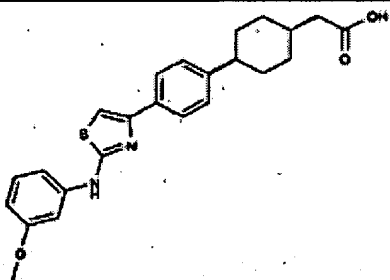
ção e purificado por HPLC (Xterra C8 30 x 100 mm, 22-50% ACN / H₂O + 5mM NH₄OH), para dar to (4-{4-[2-(6-trifluormetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético como sólido branco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (pg. 79) (M+H)⁺ 457.0 .

- 5 Usando procedimentos análogos, também podem ser preparados os seguintes compostos:

Exem- plo	Nome	LC rt	Método	(M+H) ⁺
Ex. 1-7	(4-{4-[2-(5-Cloro-piridin-2-ilamino)-pirimidin-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	13	D	423.1

Exemplo 2-1.

(4-{4-[2-(3-Metoxifenilamino)-tiazol-4-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético



A. {4-[4-(2-Bromoacetil)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético éster etílico

- 10 A uma solução de (4-fenilciclohexil)-ácido acético éster etílico (10.0 g, 40.6 mmol) (patente WO2004 047755) em DCM (100 mL) a 0 °C é adicionado, em porções, AlCl₃ (9.94 g, 74 mmol). Depois, ela é agitada a -1.8 °C por 10 min, brometo de bromoacetil (3.59 mL, 40.6 mmol) é adicionado, em gotas, ao longo de 2 min. A mistura de reação é deixada agitar-se a -1.8 °C or 2 h. Depois, é despejada lentamente em uma mistura de água/gelo (200 mL) e agitada por 30 min. A mistura é extraída com DCM (2x50 mL). A fase orgânica é separada e lavada com NaHCO₃ (3x100 mL), e salmoura (3x100 mL), secada com Na₂SO₄, concentrada e secada sob alto vácuo, para dar o composto do título (12.8 g) como um sólido amarelo. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) (pg. 80)
- 15
- 20

B. (4-{4-[2-(3-Metoxifenilamino)-tiazol-4-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético éster etílico

A uma solução de {4-[4-(2-bromoacetil)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético éster etílico (100 mg, 0.272 mmol) em EtOH/THF (4:1 v/v, 5 mL) são adicionados 3-metoxifeniltiouréia (99.6 mg, 0.272 mmol) e Na₂CO₃ (58 mg, 0.545 mmol). A mistura de reação é agitada a 50 °C por 3 h. A mistura de
5 reação é usada diretamente na etapa seguinte. (M+H)⁺ 451.1.

C. (4-{4-[2-(3-Metoxifenilamino)-tiazol-4-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético.

Procedimento Geral de Saponificação

À mistura de reação de (4-{4-[2-(3-metoxifenilamino)-tiazol-4-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético éster etílico da etapa B é adicionado LiOH (so-
10 lução de 10 %, 1 mL). Depois, ela é aquecida para 50 °C por 18 h. A mistura é depois acidificada com solução de HCl (1N) para pH = 5. O sólido resultante é filtrado e secado sob alto vácuo, para dar o composto do título (26.8 mg) como um sólido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (pg. 80) MS (M+H)⁺ = 423.2.

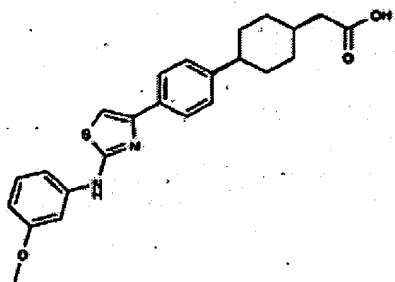
Alternativamente, o éster metílico pode ser dissolvido em THF e
15 tratado com hidróxido de sódio aquoso (4 equiv.). A mistura pode depois ser agitada a 50 graus por 12 horas, sendo que, nesse ponto, água pode ser adicionada e a maior parte do solvente orgânico pode ser removida sob pressão reduzida. Adição de acetonitrila, seguida de refrigeração, pode dar um precipitado, que pode ser isolado por filtração, para dar o composto do
20 título como o sal de sódio correspondente.

Os compostos seguintes são preparados de modo análogo:

Exemplo	Nome químico	LC rt	Método	MS (M+H) ⁺
2-2	(4-{4-[2-(3-Fluorfenilamino)-tiazol-4-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.53	A	411.2
2-3	(4-{4-[2-(2-Clorofenilamino)-tiazol-4-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.65	A	427.1
2-4	(4-{4-[2-(3-Cianofenilamino)-tiazol-4-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.41	A	418.1
2-5	(4-{4-[2-(3-Trifluormetilfenilamino)-tiazol-4-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.59	A	461.1

Exemplo 2-6.

(4-{4-[2-(3-Fluorfenilamino)-tiazol-4-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético



A. [4-(4-Bromofenil)-tiazol-2-il]-(3-fluorfenil)-amina

O composto do título é preparado analogamente ao Exemplo 2-1, etapa B, usando 2-bromo-1-(4-bromofenil)-etanona e 3-fluorfeniltiouréia: (M+H)⁺ 350.9.

5 B. 2,2-Dimetil-4-oxo-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ácido butírico

A um balão de vidro de microondas são adicionados 4-(4-bromofenil)-2,2-dimetil-4-oxo-ácido butírico (150 mg, 0.526 mmol), bis(pinacolato)diboro (160 mg, 0.631 mmol), KOAc (155 mg, 1.58 mmol) e PdCl₂dppf · CH₂Cl₂ (13 mg, 0.015 mmol). Depois, DME (2 mL) é adicionado é a mistura é aspergida com nitrogênio por 2 min. Depois, o balão de vidro é vedado e aquecido em um microondas a 120°C por 20 min. A mistura de reação é depois usada diretamente na etapa seguinte. (M+H)⁺ 333.1.

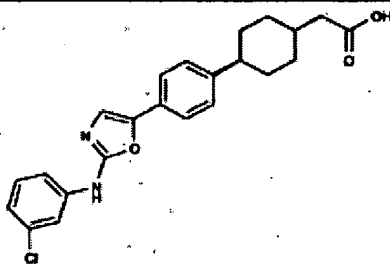
C. (4-{4-[2-(3-Fluorfenilamino)-tiazol-4-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético

15 A um balão de vidro de microondas são adicionados [4-(4-bromofenil)-tiazol-2-il]-(3-fluorfenil)-amina (92 mg, 0.26 mmol), 2,2-dimetil-4-oxo-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ácido butírico (metade do produto bruto da última etapa), carbonato de sódio (solução de 2M, 0.526 mL) e Pd(PF₃)₄ ligado com resina (130 mg, 0.013 mmol). A mistura de
20 reação é aspergida com nitrogênio por 2 min e depois aquecida em um microondas para 120 °C por 20 min. Depois, a resina é removida por filtração e o produto de filtração é concentrado. O sólido amarelo resultante é purificado por HPLC preparativo de fase inversa, para dar o composto do título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) (pg. 82)(M+H)⁺ = 475.0.

25 Os seguintes compostos são preparados de modo análogo:

Exemplo	Nome químico	LC rt	Método	MS (M+H) ⁺
---------	--------------	-------	--------	-----------------------

2-7	3-{4'-[2-(3-Fluorfenilamino)- tiazol-4-il]-bifenil-4-il}-ácido pro- piônico	1.42	A	419.1
2-8	{4'-[2-(3-Fluorfenilamino)-tiazol- 4-il]-bifenil-4-il}-ácido acético	1.35	A	405.1

Exemplo 3-1.(4-{4-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acéticoA. {4-[4-(2-Azidoacetil)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético éster etílico

A uma solução de {4-[4-(2-bromoacetil)-fenil]-ciclohexil}-ácido
 5 acético éster etílico (166 mg, 0.451 mmol) em acetona/água (4:1, v/v, 5 mL)
 é adicionado NaN₃ (44 mg, 0.676 mmol) e a mistura é agitada à temperatura
 ambiente por 2 h. Água (10 mL) é adicionada e EtOAc é usada para extrair. A
 fase orgânica é secada com MgSO₄, concentrada e secada sob alto vácuo
 pra dar o composto do título (154 mg). ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMIO-
 10 d) (pg. 83)

B. (4-{4-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético éster etílico

A uma solução de {4-[4-(2-azidoacetil)-fenil]-ciclohexil}-ácido a-
 cético éster etílico (154 mg, 0.967 mmol) em 1,4-dioxane (5 mL) são adicio-
 15 nados trifenilfosfina (122 mg, 0.967 mmol) e 1-cloro-3-isotiocianatobenzeno
 (0.051 mL, 0.389 mmol). A mistura de reação é depois aquecida para 90 °C
 for 30 min. Água (10 mL) é adicionada e EtOAc (20 mL) é usado para extrair.
 A fase orgânica é lavada com salmoura (1x15 mL), secada com MgSO₄, e
 concentrada para dar o composto do título (109 mg) como um sólido branco
 20 acinzentado. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (pg. 83) (M+H)⁺ 439.2.

C. (4-{4-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético

A uma solução de (4-{4-[2-(3-clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-
 ciclohexil)-ácido acético éster etílico (0.10 g) em 6 mL de THF/água (2:1)

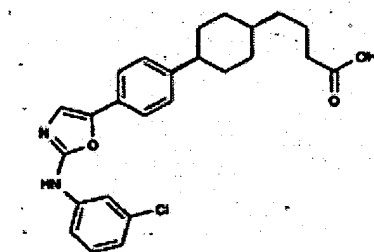
foram adicionados 2 mL de uma solução de 10% de LiOH. A mistura de reação foi depois aquecida para 150 °C, sob aquecimento sob microondas por 20 min. Acidificação com HCl concentrado deu um precipitado, que foi filtrado para dar o composto do título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (pg. 84) MS (M+H)⁺ = 411.1.

Alternativamente, o éster metílico pode ser dissolvido em THF e tratado com hidróxido de sódio aquoso (4 equiv.). A mistura pode depois ser agitada a 50 graus por 12 horas, sendo que, nesse ponto, água pode ser adicionada e a maior parte do solvente orgânico pode ser removida sob pressão reduzida. Adição de acetonitrila, seguida de refrigeração, pode dar um precipitado, que pode ser isolado por filtração, para dar o composto do título como o sal de sódio correspondente.

Os seguintes compostos são preparados de modo análogo:

Exem- plo	Nome químico	LC rt	Méto- do	MS (M+H) ⁺
3-2	(4-{4-[2-(4-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.57	A	411.2
3-3	(4-{4-[2-(4-Metoxifenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.40	A	407.2
3-4	(4-{4-[2-(2-Fluorfenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.40	A	359.1
3-5	{4-[4-(2-Fenilaminooxazol-5-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético	1.37	A	377.2
3-6	(4-{4-[2-(3-Fluorfenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.42	A	395.2
3-7	(4-{4-[2-(2-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.51	A	410.9
3-8	(4-{4-[2-(3-Cianofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.34	A	402.1
3-9	{4-[4-(2-Ciclohexilaminooxazol-5-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético	1.4	A	383.0
3-10	(4-{4-[2-(3,4-Diclorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.58	A	445.1
3-11	(4-{4-[2-(3-Cloro-4-fluorfenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido	1.50	A	429.1

	acético			
3-12	(4-{4-[2-(4-Cloro-3-trifluormetilfenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.61	A	479.1
3-13	(4-{4-[2-(3,5-Difluorfenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.48	A	412.1
3-14	(4-{4-[2-(3,5-Diclorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.61	A	445.0
3-15	(4-{4-[2-(2-Cloro-4-trifluormetilfenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.62	A	479.0
3-16	(4-{4-[2-(2-Trifluormetilfenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.50	A	445.2
3-17	(4-{4-[2-(3-Fluor-4-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.44	A	409.2
3-18	{4-[4-(2-p-Tolilaminooxazol-5-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético	1.40	A	391.2
3-19	(4-{4-[2-(3-Cloro-4-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.54	A	425.1

Exemplo 3-20.4-(4-{4-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido butíricoA. (4-{4-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-acetaldeído

- A uma solução de (4-{4-[2-(3-clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético éster etílico (500 mg, 1.14 mmol) em DCM (20 mL) a -78 °C é adicionado DIBAL-H (1 M em tolueno, 2.14 mL, 2.14 mmol) e a mistura é deixada agitar a -78 °C por 2 h. Metanol (3 mL) é adicionado pa-

ra quench a reação. A mistura de reação é depois despejada em gelo e sal de Rochelle (4 g). Água (20 mL) é adicionada e a mistura é extraída com EtOAc (3x30 mL). A fase orgânica é lavada com salmoura (3x30 mL), secada com Na₂SO₄ e concentrada, para dar o composto do título (253 mg) como sólido branco. (M+H)⁺ 395.2.

B. (E)-4-(4-{4-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido but-2-enóico éster benzílico

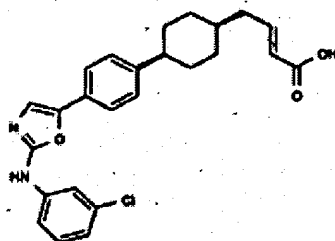
A uma mistura de (benziloxycarbonilmetil)- brometo de trifenilfosfônio (315 mg, 0.642 mmol) em THF (6 mL) a 0 °C é adicionado NaH (60% em óleo mineral, 27 mg, 0.642 mmol) e a suspensão é deixada agitar a 0 °C por 30 min. (4-{4-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-acetaldeído (253 mg, 0.642 mmol) em THF (4 mL) é adicionado em gotas. A mistura de reação é depois agitada a 0°C por 30 min e à temperatura ambiente por 18 h. Água (10 mL) e solução de HCl (1N, 15 mL) são adicionadas, e a mistura de reação é extraída com EtOAc (3x15 mL). A fase orgânica é lavada com água (1x15 mL), salmoura (3x20 mL), secada com Na₂SO₄ e concentrada para dar o composto do título (279 mg) como um sólido branco acinzentado. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMIO-d) (pg. 86 e 87) (M+H)⁺ 527.2.

C. 4-(4-{4-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido butírico

A uma solução de (E)-4-(4-{4-[2-(3-clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido but-2-enóico éster benzílico (139 mg, 0.283 mmol) em EtOAc/EtOH (5:1 v/v, 6 mL) é adicionado Pd(OH)₂ (100 mg) a mistura é agitada a 1 atm por 72 h. O catalisador é filtrado e lavado com EtOAc. O produto de filtração é depois concentrado e secado sob alto vácuo, para dar o composto do título (107 mg) como sólido branco. ¹H NMR (400 MHz, DM-SO-d₆) (pg. 87) (M+H)⁺ = 439.0.

Exemplo 3-21.

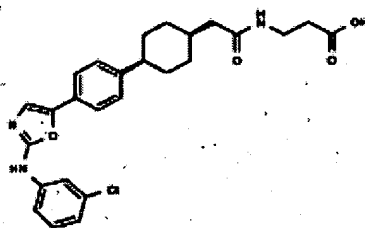
(E)-4-(4-{4-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido but-2-enóico



A uma solução de (E)-4-(4-{4-[2-(3-clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido but-2-enóico éster benzílico (139 mg, 0.283 mmol) em 3 mL de THF/água (2:1) foi adicionado 1 mL de LiOH de 10% aquoso. A reação homogênea foi deixada agitar a 50 °C durante a noite. Acidificação com HCl concentrado deu um precipitado que foi filtrado e depois purificado por HPLC preparativo de fase inversa, para dar o composto do título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (pg. 87 e 88) (M+H)⁺ 437.2.

Exemplo 3-22.

3-[2-(4-{4-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-acetilamino]-ácido propiônico



A. 3-[2-(4-{4-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-acetilamino]-ácido propiônico éster etílico

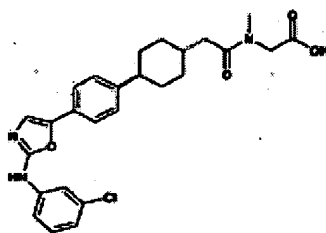
A uma solução de 3-amino-ácido propiônico éster etílico (41 mg, 0.268 mmol) e Et₃N (0.082 mL, 0.730 mmol) é adicionada uma solução de (4-{4-[2-(3-clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético (100 mg, 0.243 mmol) em DMF (4 mL), HATU (102 mg, 0.268 mmol) e iPr₂NEt (0.127 mL, 0.73 mmol). A mistura de reação é deixada agitar à temperatura ambiente por 18 h. Água é adicionada e EtOAc é usado para extrair. A camada orgânica é lavada com salmoura, secada com Na₂SO₄ e concentrada, para dar o composto do título (140 mg) como um sólido castanho. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (pg. 88) (M+H)⁺ 510.2.

B. 3-[2-(4-{4-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-acetilamino]-ácido propiônico

O composto do título é preparado de modo análogo aos procedimentos descritos acima. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) (pg. 88 e 89) (M+H)=482.2.

Exemplo 3-23.

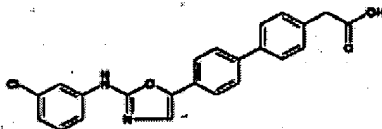
- 5 {[2-(4-{4-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-acetil]-metil-amino}-ácido acético



O composto do título é preparado de modo análogo ao Exemplo 3-22 usando metilamino-ácido acético éster etílico. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) (pg. 89) (M+H) $^+$ = 482.2.

- 10 Exemplo 3-24.

{4'-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ácido acético



- O composto do título é preparado de modo análogo ao Exemplo 3-1 usando 2-bromo-1-(4-bromofenil)-etanona e [4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ácido acético como materiais básicos ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) (pg. 89 e 90) (M+H) $^+$ = 405.1.

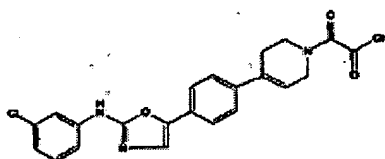
Os seguintes compostos são preparados de modo similar:

Exemplo	Nome químico	LC rt	Método	MS (M+H) $^+$
3-25	3-{4'-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ácido propiônico	0.84	B	419.0
3-26	4-{4'-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-bifenil-4-il}-2,2-dimetil-4-oxo-ácido butírico	1.02	B	475.0
3-27	4-{4'-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-bifenil-4-il}-4-oxo-	1.36	A	445.0

	ácido butírico			
3-28	4-{4'-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-bifenil-4-carbonil}-ciclohexano-ácido carboxílico	1.13	C	501.1

Exemplo 3-29.

(4-{4-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-oxo-ácido acético



A. 4-{4-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-3,6-diidro-2H-piridina-1-ácido carboxílico éster terc-butílico

A preparação de -(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-diidro-2H-piridina-1-ácido carboxílico éster terc-butílico foi descrita [Tet. Lett. 41(19), 3705-3708, 2000]. O éster de boronato (1.1 g, 3.6 mmol, 1.5 equiv) e [5-(4-bromo-fenil)-oxazol-2-il]-(3-cloro-fenil)-amina (0.84 g, 2.4 mmol, 1.0 equiv) foram dissolvidos em 12 mL de DME e depois carregados com 3 mL de uma solução de 2M de Na₂CO₃. Pd(F₃)₄ em resina de poliestireno (0.72 g, 0.072 mmol) foi adicionado, e depois a suspensão foi aspergida com nitrogênio por 10 min, depois, aquecida para 100°C durante a noite. A reação foi depois filtrada, para remover o catalisador e, após a remoção do solvente, o produto foi misturado com hexano e éter, para dar o composto do título. (M+H)⁺ 452.1.

B. (3-Clorofenil)-{5-[4-(1,2,3,6-tetraidro-piridin-4-il)-fenil]-oxazol-2-il}-amina

A uma solução de 4-{4-[2-(3-clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-3,6-diidro-2H-piridina-1-ácido carboxílico éster terc-butílico (2.5 g, 5.5 mmol) em MeOH (1 mL) é adicionado HCl de 4M em dioxano (3 mL) e a mistura é agitada à TA por 2 h. É concentrada e usada na etapa seguinte como o sal bis de HCl. (M+H)⁺ 352.1.

C. (4-{4-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-3,6-diidro-2H-piridin-1-il)-oxo-ácido acético éster etílico

A uma solução de (3-clorofenil)-{5-[4-(1,2,3,6-tetraidro-piridin-4-il)-fenil]-oxazol-2-il}-amina sal bis de HCl (50 mg, 0.12 mmol) em DCM (1

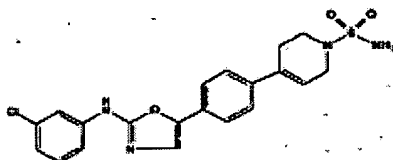
mL) a 0 °C é adicionado DIEA (0.052 mL, 0.3 mmol) e, após agitação por 5 min, cloroacetato etílico (0.016 mL, 0.14 mmol) é adicionado em gotas. A mistura é agitada por 2 h e a mistura é purificada por RP-HPLC, para dar o composto do título: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) (pg. 91) (M+H) $^+$ 452.1.

5 D. (4-{4-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-oxo-ácido acético

Usando os procedimentos de saponificação acima, é obtido o composto do título. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) (pg. 91) (M+H) $^+$ = 424.1.

Exemplo 3-30.

10 4-{4-[2-(3-Cloro-fenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-3,6-dihidro-2H-piridina-1-amida de ácido sulfônico



O composto do título é preparado de (3-clorofenil)-{5-[4-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-fenil]-oxazol-2-il}-amina sal bis de HCl de modo análogo, usando N-Boc clorossulfonamida, seguido de desproteção mediada por TFA. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) (pg. 92) (M+H) $^+$ 431.1.

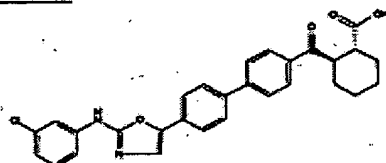
Usando o agente de acilação apropriado, também podem ser preparados os seguintes compostos:

Exemplo	Nome químico	LC rt	Método	MS (M+H) $^+$
3-31	4-{4-[2-(3-Cloro-fenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-3,6-diidro-2H-piridina-1-amida de ácido sulfônico-N-ácido carboxílico éster tert-butílico	1.55	A	531.2
3-32	4-(4-{4-[2-(3-Cloro-fenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-2,2-dimetil-4-oxo-ácido butírico	1.37	A	480.0
3-33	4-(4-{4-[2-(3-Cloro-fenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-3,6-diidro-2H-piridin-1-il)-4-oxo-ácido butírico	1.19	A	452.0

3-34	2-(4-{4-[2-(3-Cloro-fenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-3,6-diidro-2H-piridina-1-carbonil)-ácido benzóico	1.23	A	500.1
------	---	------	---	-------

Exemplo 3-35.

(1R,2R)-2-{4'-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-bifenil-4-carbonil}-ciclohexano-ácido carboxílico



A. (3-Cloro-fenil)-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-oxazol-2-il}-amina

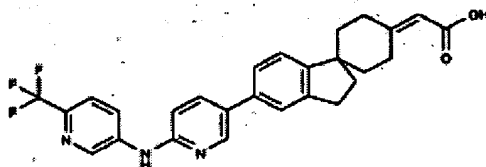
O composto do título é preparado de [5-(4-bromofenil)-oxazol-2-il]-(3-clorofenil)-amina usando bis(pinacolato)diboro, KOAc, e PdCl₂dppf CH₂Cl₂ em DME a 120 °C por 20 min sob aquecimento com microondas. A mistura de reação é depois usada diretamente na etapa seguinte. (M+H)⁺ 397.1.

B. (1R,2R)-2-{4'-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-bifenil-4-carbonil}-ciclohexano-ácido carboxílico

Usando (1R,2R)-2-(4-bromo-benzoil)-ciclohexano-ácido carboxílico, o composto do título pode ser preparado. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (pg. 93) (M+H)⁺ = 501.0.

Os seguintes compostos são preparados de modo análogo:

Exemplo	Nome químico	LC rt	Método	MS (M+H) ⁺
Ex. 3-36	(trans)-2-{4'-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-bifenil-4-carbonil}-ciclohexano-ácido carboxílico	1.1	B	501.1
Ex. 3-37	(trans)-2-{4'-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-bifenil-4-carbonil}-ciclopentano-ácido carboxílico	1.52	A	487.0
Ex-3-38	(4-{4'-[2-(3-Cloro-fenilamino)-oxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclohexil)-ácido acético	1.22	B	487.1

Exemplo 4-1.(4-{5-[6-(6-Trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-espirociclohexilidenil-1,1'-indanil}-ácido acético

A. {4-[5-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)]-espirociclohexilidenil-1,1'-indanil}-ácido acético éster metílico

A uma solução de (5-bromo-espirociclohexilidenil-1,1'-indanil)-ácido acético éster metílico (citada em WO2004 047755, 6.9 g, 20.7 mmol, 1.0 equiv) em 35 mL de dimetoxietano foi adicionado bis(pinacolato)diboro (6.4 g, 24.8 mmol, 1.2 equiv), acetato de potássio (5.0 g, 51.8 mmol, 2.5 equiv) e complexo de PdCl₂dppf(diclorometano) (0.67 g, 0.83 mmol, 0.04 equiv). A mistura de reação foi aspergida com nitrogênio por 10 minutos, depois vedada e aquecida para 100 °C por 18 h. A reação foi refrigerada para temperatura ambiente, filtrada e concentrada no vácuo. Purificação por cromatografia de flash (5-15% EtOAc em hexano) deu o composto do título como sólido branco: (pg. 94 e 95)(M+H)⁺ 383.2.

B. (5-Bromo-piridin-2-il)-(6-trifluormetil-piridin-3-il)-amina

Uma mistura de 5-amino-2-(trifluormetil)piridina (0.5 g, 3.0 mmol, 1.0 equiv) e 5-bromo-2-fluorpiridina (0.47 mL, 4.6 mmol, 1.5 equiv) em 2 mL de 1-butanol foi carregada com 0.15 mL de HCl de 4.0 M (em dioxano) e aquecida para 150 °C por meio de aquecimento com microondas. Depois de esfriar para temperatura ambiente, a mistura de reação foi dividida entre acetato etílico e bicarbonato saturado, e os extratos orgânicos foram lavados com salmoura e secados sobre sulfato de magnésio. A purificação do produto bruto por cromatografia de flash deu o composto do título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (pg. 95) (M+H)⁺ 320.0.

C. (4-{5-[6-(6-Trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-espirociclohexilidenil-1,1'-indanil}-ácido acético éster metílico

Um balão de vidro de microondas foi carregado com 5-bromo-piridin-2-il)-(6-trifluormetil-piridin-3-il)-amina (0.23 g, 0.71 mmol, 1.0 equiv) e

{4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)]-espirociclohexilidenil-1,1'-indanil}-ácido acético éster metílico (0.30 g, 0.78 mmol, 1.0 equiv) em 4 mL de dimetoxietano. A essa solução foi adicionado 2M Na₂CO₃ (0.89 mL, 2.5 equiv), seguido de complexo de PdCl₂dppf(diclorometano) (0.023 g, 0.028 mmol, 0.04 equiv). A mistura foi aspergida com nitrogênio por 5 minutos e depois aquecida para 150°C por 30 min. A reação foi dividida entre EtOAc e água e os extratos orgânicos foram lavados com salmoura e secados sobre sulfato de magnésio. A purificação do produto bruto por cromatografia de flash deu o composto do título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (pg. 95) (M+H)⁺ 494.2.

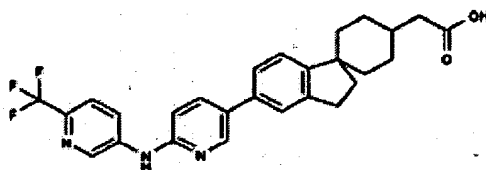
D. (4-{5-[6-(6-Trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-espirociclohexilidenil-1,1'-indanil}-ácido acético

(4-{5-[5-(6-Trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-espirociclohexilidenil-1,1'-indanil}-ácido acético éster metílico (0.36 g, 0.73 mmol, 1.0 equiv) foi dissolvido em 3 mL de THF/MeOH (2:1) e carregado com 1 mL de LiOH aquoso de 10%. A reação foi agitada a 60°C por 3 horas. As fases orgânicas voláteis foram removidas e depois o pH foi ajustado para pH 1, usando algumas gotas de HCl concentrado. O precipitado resultante foi filtrado e secado durante a noite, para dar o composto do título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (pg. 96)

Alternativamente, o éster metílico pode ser dissolvido em THF e tratado com hidróxido de sódio aquoso (4 equiv.). A mistura pode depois ser agitada a 50 graus por 12 horas, sendo que, nesse ponto, água pode ser adicionada e a maior parte do solvente orgânico pode ser removida sob pressão reduzida. Adição de acetonitrila, seguida de refrigeração, pode dar um precipitado, que pode ser isolado por filtração, para dar o composto do título como o sal de sódio correspondente.

Exemplo 4-2.

(4-{5-[6-(6-Trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-espirociclohexil-1,1'-indanil}-ácido acético



A uma solução de (4-{5-[5-(6-trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-espirociclohexilidenil-1,1'-indanil}-ácido acético (0.15 g, 0.31 mmol, 1.0 equiv) em 5 mL de EtOH foram adicionados 20 mg de óxido de platina. O recipiente de reação foi depois lavado com hidrogênio e depois agitado sob prssão de balão, durante a noite. A reação foi filtrada através de Celite e concentrada no vácuo. A purificação por HPLC de fase inversa deu dois diastereômeros separáveis (cis e trans).

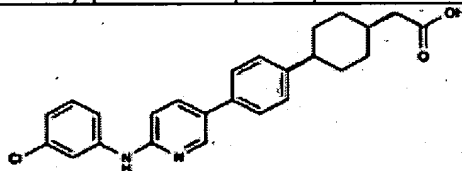
Diastereômero 1: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) (pg. 97)

Diastereômero 2: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) (pg. 97) (M+H)+

10 482.2.

Exemplo 4-3.

(4-{4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético



A. (5-Bromo-piridin-2-il)-(3-clorofenil)-amina

Um balão de vidro de 1-dram foi carregado com 2,5-dibromopiridina (0.5 g, 2.1 mmol, 1.0 equiv) e 3-clorofenil amina (0.89 mL, 8.4 mmol, 4 equiv). A mistura de reação pura foi aquecida para 180°C por 3 horas. A reação foi refrigerada, depois purificada por cromatografia de flash, para dar o composto do título. (M+H)+ 285.0.

B. (4-{4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético

20 O composto do título foi sintetizado usando {4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético éster metílico e os procedimentos descritos acima. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) (pg. 97 e 98) (M+H)+ 421.2.

Os seguintes compostos podem ser preparados de modo análogo, usando a anilina apropriada:

25

Exemplo	Nome químico	LC rt	Método	MS (M+H) ⁺
Ex. 4-4	(4-{4-[6-(3-metilfenilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.53	A	401.2
Ex. 4-5	(4-{4-[6-(3-Trifluormetilfenilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.62	A	455.2
Ex. 4-6	(4-{4-[6-(3-Metoxifenilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.55	A	417.2
Ex. 4-7	(4-{4-[6-(2-Fluorfenilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.49	A	405.2
Ex. 4-8	(4-{4-[6-(2-Metoxifenilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.55	A	417.2
Ex. 4-9	(4-{4-[6-(6-Trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.53	A	456.3

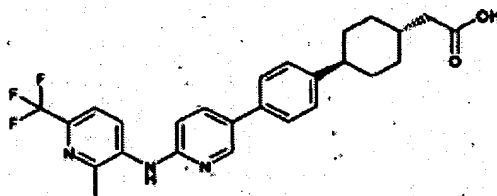
Os seguintes compostos também podem ser preparados de modo similar da anilina e do haloareno correspondentes:

Exem- plo	Nome	LC rt	Método	(M+H) ⁺
Ex. 4-10	(4-{4-[6-(6-Metoxi-piridin-3-ilamino)-5-metil-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.47	A	432.1
Ex. 4-11	(4-{4-[5-Fluor-6-(6-metoxi-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.44	A	436.1

Exemplo 4-12

(4-{4-[6-(2-Metil-6-trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-

5 ácido acético



A. (5-Bromo-piridin-2-il)-(2-metil-6-trifluormetil-piridin-3-il)-amina

2,5-dibromopiridina (474 mg, 2 mmol) e 2-metil-6-trifluormetil-piridin-3-ilamina (352 g, 2 mmol) foram dissolvidos em 1,4-dioxano (4 mL) em um recipiente de pressão. Pd₂dba₃ (55 mg, 0.06 mmol) e XANTFOS (46
5 mg, 0.08 mmol) foram adicionados, seguidos de carbonato de cézio (1.3 g, 4 mmol). A mistura foi aspergida com nitrogênio por 10 minutos, depois o recipiente foi vedado e aquecido para 100°C por 18 horas. A mistura foi dividida entre EtOAc e NH₄Cl aquoso saturado, depois, a camada orgânica foi lavada com salmoura, secada com sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada
10 por meio de evaporação rotativa. O material bruto foi purificado por meio de cromatografia de coluna em gel de sílica, extraído com um gradiente de EtOAc/hexano (7-60%) para obter o composto de alvo como um sólido. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (pg. 99) MS (M+H)⁺ 334.7.

B. (4-{4-[6-(2-Metil-6-trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético éster metílico

(5-Bromo-piridin-2-il)-(2-metil-6-trifluormetil-piridin-3-il)-amina (290 mg, 0.87 mmol) e {4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético éster metílico (312 mg, 0.87 mmol) foram dissolvi-
dos em DME anidro (3 mL) em um recipiente de pressão. PdCl₂dppf (21 mg,
20 0.026 mmol) foi adicionado, seguido de carbonato de sódio aquoso (2M, 0.870 mL, 1.74 mmol). A mistura foi aspergida com nitrogênio por 10 minutos, depois, o recipiente foi vedado e aquecido para 80 °C por 18 horas. A mistura foi dividida entre EtOAc e água, lavada com salmoura, secada com sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada por meio de evaporação rotati-
25 va. O material bruto foi purificado por meio de cromatografia de coluna em gel de sílica, extraído com um gradiente de EtOAc/hexano (7-50%) para obter o composto de alvo como um sólido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (pg. 100) MS (M+H)⁺ 484.3.

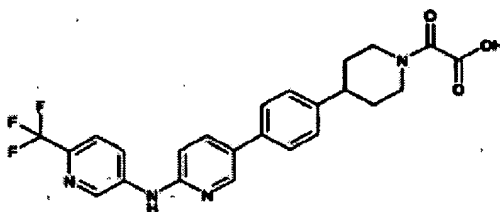
C. (4-{4-[6-(2-Metil-6-trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético

(4-{4-[6-(2-Metil-6-trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético éster metílico (332 g, 0.69 mmol) foi dissolvido em

THF/MeOH (3:1, 4 mL) e ao mesmo foi adicionado LiOH aquoso (4M, 1 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas, depois o solvente orgânico foi removido por evaporação rotativa. O material bruto remanescente foi diluído com água e o pH foi ajustado para 2 com HCl de 1M. O precipitado resultante foi coletado por filtração e secado sob vácuo, para obter o composto do título como sólido branco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (pg. 100) MS (M+H)⁺ 470.3.

Exemplo 4-13

Oxo-(4-{4-[6-(6-trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-fenil}-piperidin-1-il)-ácido acético



A. 4-(4-Bromo-fenil)-piperidina-1-ácido carboxílico éster terc-butílico

A uma solução de 4-(4-bromo-fenil)-piperidina (1 g, 4.2 mmol) em DMF (8 mL) foi adicionado NaH (168 mg, 4.2 mmol, 60% em óleo mineral). A pasta foi agitada por 15 minutos, depois, foi adicionado di-^tbutil dicarbonato (915 mg, 4.2 mmol). A mistura foi agitada por 18 horas, depois **quenched** com metanol, e dividida entre 30% de EtOAc/hexano aned água. A camada orgânica foi secada com sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada por meio de evaporação rotativa, para dar o composto do título como sólido branco, que foi levado para a etapa seguinte sem purificação adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃-*d*) (pg. 101) MS (M+H)⁺ 340.8 e 342.8.

B. 4-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-piperidina-1-ácido carboxílico éster terc-butílico

4-(4-Bromo-fenil)-piperidina-1-ácido carboxílico éster terc-butílico (1.4 g, 4.1 mmol) e bispinacolato-diboro (1.15 g, 4.53 mmol) foram dissolvidos em DME (3 mL) em um recipiente de pressão e à solução foram adicionados PdCl₂dppf (100 mg, 0.12 mmol) e KOAc (808 mg, 8.2 mmol). A mistura foi aspergida com nitrogênio por 10 minutos, depois, o recipiente foi vedado e agitado a 80°C por 18 horas. A mistura de reação foi dividida entre E-

tOAc e água, lavada com salmoura, secada com sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada por meio de evaporação rotativa. O material bruto foi purificado por cromatografia de flash em gel de sílica extraíndo com um gradiente de EtOAc/hexano (5-20%), para obter o composto de alvo como um sólido. MS (M+H)⁺ 388.3.

C. 4-{4-[6-(6-Trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-fenil}-piperidina-1-ácido carboxílico éster terc-butílico

4-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-piperidina-1-ácido carboxílico éster terc-butílico (1.56 g, 4.1 mmol) e (5-bromo-piridin-2-il)-(6-trifluormetil-piridin-3-il)-amina (1.28 g, 4.0 mmol) foram dissolvidos em DME (8 mL) em um recipiente de pressão e à solução foram adicionados PdCl₂dppf (100 mg, 0.12 mmol) e NaCO₂ (2.0 M, 4.0 mL, 8.1 mmol). A mistura foi aspergida com nitrogênio por 10 minutos, depois, o recipiente foi vedado e agitado a 80 °C por 18 horas. A mistura foi dividida entre EtOAc e NH₄Cl, lavada com salmoura, secada com sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada por meio de evaporação rotativa. O material bruto foi purificado por meio de cromatografia de coluna em gel de sílica, extraíndo com um gradiente de EtOAc/hexano (10-50%), para obter o composto de alvo como um sólido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃-d) (pg. 102) MS (M+H)⁺ 499.3.

D. [5-(4-Piperidin-4-il-fenil)-piridin-2-il]-(6-trifluormetil-piridin-3-il)-amina

4-{4-[6-(6-Trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-fenil}-piperidina-1-ácido carboxílico éster terc-butílico (1.02 g, 2.0 mmol) foi misturado em 1,4-dioxano/MeOH (5:1, 6 mL) e foi tratado com HCl (4M in 1,4-dioxane, 2 mL). Depois de 18 horas, foi adicionado mais HCl (4M, 1,4-dioxano, 3 mL) e agitado por 2 dias. Os solventes foram removidos por meio de evaporação rotativa e o material bruto foi secado sob vácuo, para obter o sal de hdirocloro do composto do título como um sólido amarelo pegajoso, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. MS (M+H)⁺ 399.4.

E. Oxo-(4-{4-[6-(6-trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-fenil}-piperidin-1-il)-ácido acético éster etílico

[5-(4-Piperidin-4-il-fenil)-piridin-2-il]-(6-trifluormetil-piridin-3-il)-

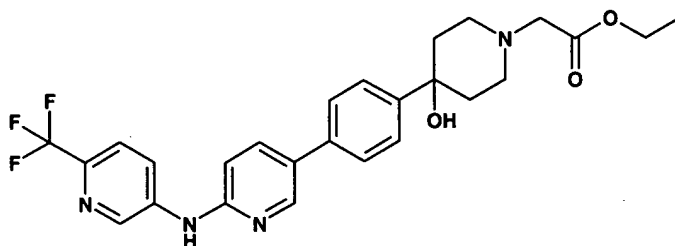
hidrocloreto de amina (200 mg, 0.46 mmol) foi misturado em DCM (2 mL) e ao mesmo foi adicionada N,N-diisopropiletilamina (1.320 mL, 7.6 mmol). Clo-ro-oxo-ácido acético éster etílico (0.076 mL, 0.69 mmol) foi adicionado em gotas e a reação foi agitada por 18 horas. A mistura de reação foi dividida
5 entre EtOAc e água, lavada com salmoura, secada com sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada por meio de evaporação rotativa, para obter 229 mg do composto do título como um óleo bruto, que foi levado para a etapa seguinte sem purificação. MS (M+H)⁺ 499.2.

F. Oxo-(4-{4-[6-(6-trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-fenil}-piperidin-1-il)-ácido acético
10

Oxo-(4-{4-[6-(6-trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-fenil}-piperidin-1-il)-ácido acético éster etílico (229 mg, 0.46 mmol) foi dissolvido em THF/MeOH/DMF (3:1:1, 5 mL) e à solução foi adicionado LiOH aquoso (4M, 1 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas, de-
15 pois a mistura de reação foi filtrada e purificada por HPLC preparativo de fase inversa, para dar o composto do título: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) (pg. 103) MS (M+H)⁺ 471.2.

Exemplo 4-14

(4-Hidróxi-4-{4-[6-(6-trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-fenil}-piperidin-1-il)-ácido acético
20



A. (4-Hidróxi-4-{4-[6-(6-trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-fenil}-piperidin-1-il)-ácido acético éster etílico

4-{4-[6-(6-Trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-fenil}-piperidin-4-ol (153 mg, 0.37 mmol, preparado por procedimentos análogos aos descritos acima, foi dissolvido em DMF (2 mL) e ao mesmo foi adicionado K₂CO₃ (128 mg, 0.93 mmol), seguido de bromo-ácido acético éster etílico (0.050 mL, 0.44 mmol) adicionado em gotas, e a reação foi agitada por 18
25

horas. A mistura de reação foi dividida entre 40% de EtOAc/hexano e água, lavada com salmoura, secada com sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada por meio de evaporação rotativa, para obter o composto do título como um óleo bruto, que foi levado para a etapa seguinte sem purificação. MS

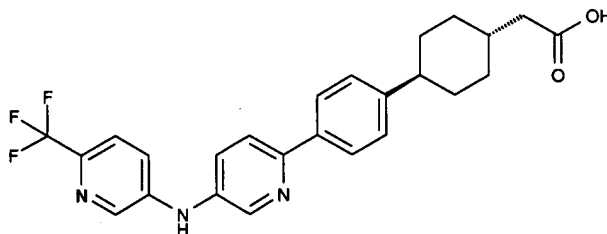
5 (M+H)⁺ 499.4.

B. (4-Hidróxi-4-{4-[6-(6-trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-fenil}-piperidin-1-il)-ácido acético

(4-Hidróxi-4-{4-[6-(6-trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-fenil}-piperidin-1-il)-ácido acético éster etílico (137 mg, 0.27 mmol) foi dissolvido em THF/MeOH/DMF (3:1:1, 5 mL) e à solução foi adicionado LiOH aquoso (4M, 1 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas, depois a mistura de reação foi filtrada e purificada por HPLC preparativo de fase inversa, para dar o composto do título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) (pg. 104) (M+H)⁺ 473.3.

15 Exemplo 5-1.

(4-{4-[5-(6-Trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético



A. {4-[4-(5-Bromo-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético éster metílico

A uma solução de {4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético éster metílico (4.0 g, 11.2 mmol, 1.0 equiv) e 2,5-dibromopiridina (3.2 g, 13.4 mmol, 1.2 equiv) em 50 mL de tolueno/etanol (1:1) foi adicionado Na₂CO₃ de 2M (16.8 mL, 3 equiv), seguido de Pd(PF₃)₄ (0.38 g, 0.34 mmol, 0.03 equiv). A mistura bifásica foi aspergida com nitrogênio por 10 min, depois aquecida para 60 °C por 3 dias. A reação foi resfriada para temperatura ambiente e depois dividida entre acetato etílico e solução de cloreto de amônio saturada. Os extratos orgânicos foram lavados com salmoura, depois secados sobre sulfato de sódio e concentrados no

vácuo. A purificação por cromatografia de gel de sílica (7-40% EtOAc em hexano) deu o composto do título como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) (pg. 105) (M+H)+ 390.0.

B. (4-{4-[5-(6-Trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético éster metílico

Um balão de vidro de microondas foi carregado com {4-[4-(5-bromo-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético éster metílico (3.4 g, 8.8 mmol, 1.0 equiv), 3-amino-6-trifluormetil piridina (2.1 g, 13.1 mmol, 1.2 equiv), carbonato de cézio (7.1 g, 21.9 mmol, 2.5 equiv), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenil (X-Fos, 0.42 g, 0.88 mmol, 0.1 equiv) e acetato de paládio (0.30 g, 0.44 mmol, 0.05 equiv) em 20 ml de tolueno/t-butanol (9:1). A suspensão foi aspergida com nitrogênio por 10 min, depois aquecida para 150°C, sob aquecimento por microondas por 45 min. A reação foi resfriada para temperatura ambiente, dividida entre acetato etílico e água. Os extratos orgânicos foram lavados com salmoura, depois secados sobre sulfato de sódio e concentrados no vácuo. A purificação por cromatografia de gel de sílica deu o composto do título. do produto bruto por cromatografia de flash deu o composto do título. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (pg. 105) (M+H)+427.3

C. (4-{4-[5-(6-Trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético

Uma solução de THF de (4-{4-[5-(6-trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético éster metílico foi tratada com LiOH de 10% aquosa e aquecida para 50°C durante a noite. Quando a reação estava completa, a mistura foi acidificada com HCl concentrado. O precipitado resultante foi isolado por filtração, para dar o composto do título. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (pg. 106) (M+H)+456.3. Alternativamente, o éster metílico pode ser dissolvido em uma mistura de THF e água e tratado com hidróxido de sódio aquoso (4 equiv.). A mistura pode depois ser agitada a 50 graus por 12 horas, sendo que, nesse ponto, o THF é removido sob pressão reduzida, para dar uma pasta branca, opaca, que dá o composto do título como o sal de sódio correspondente, depois da filtração. MS m/z 456 (M-

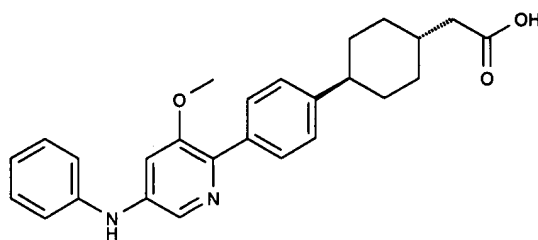
Na+2H)⁺

Usando o derivado de amino apropriado, também podem ser preparados os seguintes compostos:

Exemplo	Nome químico	LC rt	Método	MS (M+H) ⁺
Ex. 5-2	(4-{4-[5-(Piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.30	A	388.3
Ex. 5-3	{4-[4-(5-Fenilaminopiridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético	1.42	A	387.3
Ex. 5-4	(4-{4-[5-(5-Cianopiridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.28	A	413.3
Ex. 5-5	(4-{4-[5-(5-Trifluormetilpiridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.47	A	456.4
Ex. 5-6	(4-{4-[5-(4-Trifluormetilfenilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.54	A	455.4
Ex. 5-7	(4-{4-[5-(5-Metilpiridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.44	A	402.3
Ex. 5-8	(4-{4-[5-(5-Trifluormetilpiridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético éster metílico	1.36	B	470.4
Ex. 5-9	(4-{4-[5-(5-Cloropiridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.48	A	422.3
Ex. 5-10	(4-{4-[5-(6-Metoxipiridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.35	A	418.4
Ex. 5-11	(4-{4-[5-(5-Fluorpiridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.39	A	406.4
Ex. 5-12	(4-{4-[5-(6-Acetilaminopiridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.09	A	445.4

Exemplo 5-13.

- 5 {4-[4-(3-Metóxi-5-fenilamino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético



A. {4-[4-(3-Metóxi-5-nitro-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético éster metílico

A uma solução de 2-cloro-3-metóxi-5-nitro-piridina (0.10 g, 0.53 mmol, 1.0 equiv) e {4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético éster metílico (0.2 g, 0.56 mmol, 1.05 equiv) em 5 ml de DME foram adicionados 0.5 ml de solução de carbonato de potássio saturada e 10 mg de catalisador de Pd(PF₃)₄. A reação foi aquecida para 100°C por 2 h. A mistura de reação bruta foi depois concentrada no vácuo e depois carregada diretamente sobre uma coluna de gel de sílica. A extração com 30% de EtOAc/hexano deu o composto do título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆)(pg. 107-108) (M+H)+385.1.

B. {4-[4-(5-Amino-3-metóxi-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético éster metílico

A uma solução de {4-[4-(3-metóxi-5-nitro-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético éster metílico (0.14 g) em 10 ml de EtOAc foram adicionados 30 mg de Pd/C. O recipiente de reação foi lavado com hidrogênio, depois agitado durante a noite sob uma atmosfera de balão de hidrogênio. Filtração através de Celite, seguida da remoção do solvente no vácuo, deu o composto do título: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) (pg. 108) (M+H)+355.1.

C. {4-[4-(3-Metóxi-5-fenilamino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético éster metílico

A uma solução de {4-[4-(5-amino-3-metóxi-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético éster metílico (0.12 g, 0.3 mmol, 1.0 equiv) e ácido fenil borônico (0.082 g, 0.67 mmol, 2.0 equiv) em 5 ml diclorometano foram adicionados piridina (0.054 ml, 0.67 mmol, 2.0 equiv), acetato de cobre (II) (0.092 g, 0.50 mmol, 1.5 equiv), e 4Å de peneiras moleculares. A mistura de reação heterogênea foi deixada agitar, aberta para a atmosfera, por 18 h. A

remoção do solvente e a purificação por cromatografia de gel de sílica 40% de EtOAc em hexano) deu o composto do título: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) (pg. 108)(M+H) $^+$ 431.2.

D. {4-[4-(3-Metóxi-5-fenilamino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético

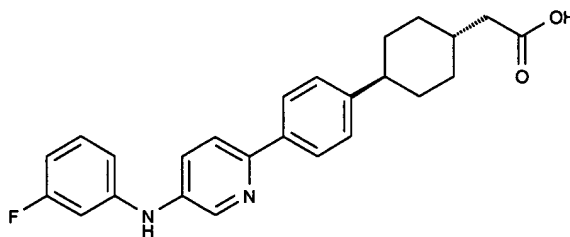
- 5 A uma solução de {4-[4-(3-metóxi-5-fenilamino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético éster metílico (0.082 g) em 5 ml de THF foram adicionados 5 ml de uma solução de 4 M de LiOH. A reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente, depois aquecida para 60°C por 5 h. A acidificação para pH 1, usando HCl concentrado, deu um precipitado que foi fil-
- 10 trado para dar o composto do título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) (pg. 109) (M+H) $^+$ 417.1.

Os seguintes compostos podem ser preparados de modo análogo:

Exemplo	Nome químico	LC rt	Método	MS (M+H) $^+$
Ex. 5-14	{4-[4-(3-Metóxi-5-(3-fluorfenil)amino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético	1.4	A	435
Ex. 5-15	{4-[4-(3-Metóxi-5-(4-trifluormetil-fenil)amino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético	1.5	A	485
Ex. 5-16	{4-[4-(3-Metóxi-5-(3-clorofenil)amino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético	1.5	A	451

Exemplo 5-17.

- 15 (4-{4-[5-(3-Fluor-fenilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético



A. {4-[4-(5-Nitro-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético éster metílico

A uma solução de 2-bromo-5-nitropiridina (0.81 g, 4.0 mmol, 1.0 equiv) e {4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclohexil}-

ácido acético éster metílico (1.5 g, 4.0 mmol, 1.05 equiv) em 20 ml de DME foram adicionados 2 ml de solução de carbonato de potássio saturada, seguida de 50 mg de catalisador de $\text{Pd}(\text{PF}_3)_4$. A reação foi depois aquecida para 80 °C durante o fim de semana. A remoção de substâncias voláteis no vácuo, seguida de cromatografia em gel de sílica (20% de EtOAc em hexano), deu o composto do título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) (pg. 110) (M+H)⁺ 355.1.

B. {4-[4-(5-Amino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético éster metílico

A uma solução de {4-[4-(5-nitro-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético éster metílico (1.4 g, 4.0 mmol) em 20 ml de EtOH foi adicionado Pd/C (0.4 g), seguido de formato de amônio (2 g). A mistura de reação foi aquecida por refluxo por 4 h, depois resfriada para temperatura ambiente e filtrada através de Celite. A remoção do solvente no vácuo deu o composto do título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) (pg. 110) (M+H)⁺ 325.2.

C. (4-{4-[5-(3-Fluor-fenilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético éster metílico

A uma solução de {4-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético éster metílico (0.10 g, 0.3 mmol, 1.0 equiv) e ácido 3-fluorfenil borônico (0.086 g, 0.61 mmol, 2.0 equiv) em 5 ml de diclorometano foram adicionados piridina (0.05 ml, 0.61 mmol, 2.0 equiv), acetato de cobre (II) (0.084 g, 0.46 mmol, 1.5 equiv) e peneiras moleculares de 4Å. A mistura de reação heterogênea foi deixada agitar, aberta para a atmosfera, por 18 h. A purificação por cromatografia de gel de sílica (20-45% de EtOAc em hexano) deu o composto do título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) (pg. 110) (M+H)⁺ 419.3.

D. (4-{4-[5-(3-Fluor-fenilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético

A uma solução de (4-{4-[5-(3-fluor-fenilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético éster metílico (0.10 g) em 5 ml THF foram adicionados 5 ml de uma solução de 4 M de LiOH. A reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente, depois aquecida para 60 °C durante a noite. A acidificação para pH 1, usando HCl concentrado, deu um precipitado que foi filtrado para dar o composto do título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) (pg.

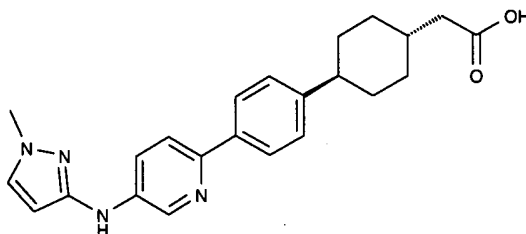
111)(M+H)+ 405.1.

Os seguintes compostos podem ser preparados de modo análogo:

Exemplo	Nome químico	LC rt	Método	MS (M+H) ⁺
Ex. 5-18	(4-{4-[5-(3-Cloro-fenilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.5	10	421.1

Exemplo 5-19.

5 (4-{4-[5-(1-Metil-1H-pirazol-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético



A. (6-Bromo-piridin-3-il)-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amina

A uma solução de 1-metil-1H-pirazol-3-ilamina (0.23 g, 2.3 mmol, 1.0 equiv) e 2-bromopiridil-5-ácido borônico (0.70 g, 3.5 mmol, 1.5 equiv) em 10 ML de diclorometano foram adicionados piridina (0.43 ML, 5.4 mmol, 2.4 equiv), acetato de cobre (II) (0.63 g, 3.5 mmol, 1.5 equiv) e peneiras moleculares de 4Å. A mistura de reação heterogênea foi deixada agitar vigorosamente, aberta para o ar, durante a noite. A reação foi depois filtrada através de Celite, concentrada no vácuo e purificada por cromatografia em gel de sílica, para dar o composto do título. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) (pg. 112) (M+H)⁺ 255.1.

B. (4-{4-[5-(1-Metil-1H-pirazol-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético éster metílico

A uma solução de (6-bromo-piridin-3-il)-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amina (0.15 g, 0.6 mmol, 1.0 equiv) e {4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético éster metílico (0.23 g, 0.7 mmol, 1.1 equiv) em 5 ML de DME foram adicionados 0,5 ML de solução de carbonato de potássio saturada, seguida de 5 mg de catalisador de Pd(PF₃)₄. A

reação foi depois aquecida para 80 °C por 2 h. A remoção de substâncias voláteis no vácuo, seguida de cromatografia em gel de sílica (20% de EtOAc em hexano), deu o composto do título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) (pg. 112) (M+H)⁺ 405.2.

5 C. (4-{4-[5-(1-Metil-1H-pirazol-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético

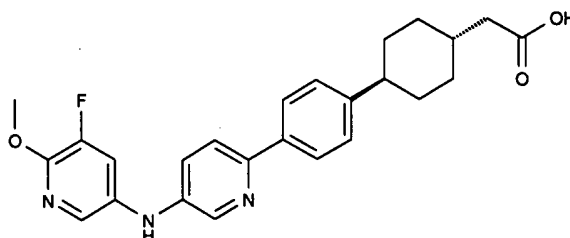
A uma solução de (4-{4-[5-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético éster metílico (0.12 g) em 5 ml de THF foram adicionados 5 ml de uma solução de 4 M de LiOH. A reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente, depois aquecida para 60 °C durante a noite. A acidificação para pH 1, usando HCl concentrado, deu um precipitado que foi filtrado para dar o composto do título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) (M+H)⁺ 391.1.

Os seguintes compostos podem ser preparados de modo análogo:

Exemplo	Nome químico	LC rt	Método	MS (M+H) ⁺
Ex. 5-20	(4-{4-[5-(Isoxazol-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.2	A	378.1

Exemplo 5-21.

(4-{4-[5-(5-Fluor-6-metóxi-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético



A. (6-Bromo-piridin-3-il)-(5-fluor-6-metóxi-piridin-3-il)-amina

A uma solução de 6-bromo-piridin-3-ilamina (0.20 g, 1.2 mmol, 1.0 equiv) e 2-metóxi-3-fluorpiridil-5-ácido borônico (0.39 g, 2.3 mmol, 2.0 equiv) em 10 ml de diclorometano foram adicionados piridina (0.24 ml, 3.0 mmol, 2.5 equiv), acetato de cobre (II) (0.32 g, 1.7 mmol, 1.5 equiv) e peneiras moleculares de 4Å. A mistura de reação heterogênea foi deixada agitar

vigorosamente, aberta ao ar, durante a noite. A reação foi depois filtrada através de Celite, concentrada no vácuo e purificada por cromatografia em gel de sílica, para dar o composto do título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) (pg. 113) (M+H) $^+$ 300.0.

5 B. (4-{4-[5-(5-Fluor-6-metóxi-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético éster metílico

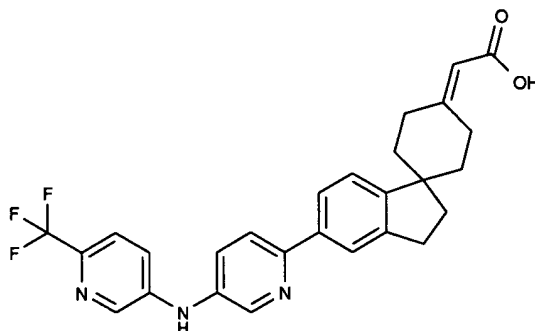
A uma solução de (6-bromo-piridin-3-il)-(5-fluor-6-metóxi-piridin-3-il)-amina (0.17 g, 0.6 mmol, 1.0 equiv) e {4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético éster metílico (0.22 g, 0.6 mmol, 1.0 equiv) em 15 ml DME foi adicionada 1 ml de solução de carbonato de sódio saturada, seguida de 10 mg de catalisador de $\text{Pd}(\text{PF}_3)_4$. A reação foi depois aquecida para 80 °C durante a noite. A remoção de substâncias voláteis no vácuo, seguida de cromatografia em gel de sílica (20% de EtOAc em hexano), deu o composto do título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) (pg. 114) (M+H) $^+$ 450.3.

15 C. (4-{4-[5-(5-Fluor-6-metóxi-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético

Usando os procedimentos de saponificação descritos acima, foi produzido o composto do título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) (pg. 114) (M+H) $^+$ 436.1.

20 Exemplo 5-22.

(4-{5-[5-(6-Trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-espirociclohexilidenil-1,1'-indanil}-ácido acético



A. (6-Bromo-piridin-3-il)-(6-trifluormetil-piridin-3-il)-amina

25 A uma solução de 3-amino-6-trifluormetil piridina (0.25 g, 1.2 mmol, 2.0 equiv) e 2-bromopiridil-5-ácido borônico (0.10 g, 0.62 mmol, 1.0

equiv) em 5 ml de diclorometano foram adicionados piridina (0.10 ml, 1.2 mmol, 2.0 equiv), acetato de cobre (II) (0.17 g, 0.93 mmol, 1.5 equiv) e pe-
neiras moleculares de 4Å. A mistura de reação heterogênea foi deixada agi-
tar vigorosamente, aberta ao ar, durante a noite. A reação foi depois filtrada
5 através de Celite, concentrada no vácuo e purificada por cromatografia em
gel de sílica, para dar o composto do título. (M+H)⁺ 319.9.

B. (4-{5-[5-(6-Trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il] espirociclohexilidenil-
1,1'-indanil}-ácido acético éster metílico

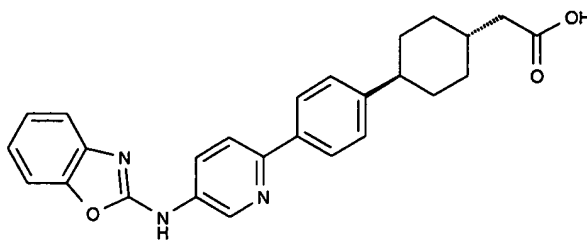
Um balão de vidro de microondas foi carregado com (6-bromo-
10 piridin-3-il)-(6-trifluormetil-piridin-3-il)-amina (0.087 g, 0.28 mmol, 1.0 equiv) e
{4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)]-espirociclohexilidenil-1,1'-
indanil}-ácido acético éster metílico (0.10 g, 0.28 mmol, 1.0 equiv) em 3 ml
de dimetoxietano. A essa solução foi adicionado Na₂CO₃ de 2M (0.35 ml,
2.5 equiv), seguido de complexo de PdCl₂dppf(diclorometano) (0.011 g,
15 0.014 mmol, 0.05 equiv). A mistura foi aspergida com nitrogênio por 5 minu-
tos e depois aquecida para 150 °C por 30 min. A reação foi dividida entre
EtOAc e água e os extratos orgânicos foram lavados com salmoura e seca-
dos sobre sulfato de magnésio. A purificação do produto bruto por cromato-
grafia de flash deu o composto do título. (M+H)⁺ 494.2.

20 C. (4-{5-[5-(6-Trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-espirociclohexilidenil-
1,1'-indanil}-ácido acético

Uma solução de (4-{5-[5-(6-trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridin-
2-il]-espirociclohexilidenil-1,1'-indanil}-ácido acético éster metílico (0.020 g,
0.041 mmol, 1.0 equiv) em 1.5 ml de DMF foi carregada com 0.5 ml de uma
25 solução de 10% de LiOH. A solução homogênea foi aquecida para 60 °C por
3 h. A purificação por HPLC de fase inversa deu o composto do título. ¹H
RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) (pg. 115) (M+H)⁺ 480.2.

Exemplo 5-23.

(4-{4-[5-(Benzooxazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético



A. (4-{4-[5-(Benzooxazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético éster metílico

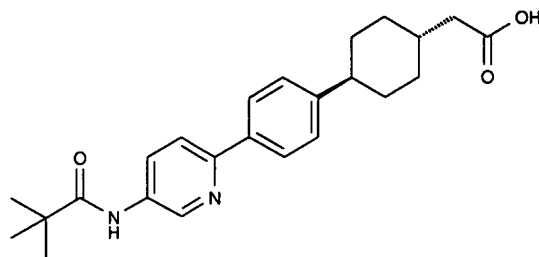
65 mg of {4-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético éster metílico e 0.3 MI de 2-clorobenzoxazol foram dissolvidos em 1.5 MI de t-BuOH/DME (1:1) em um tubo de microondas de 5 MI com uma barra de agitação. 0.1 MI de HCl de 4N em dioxano foi adicionado e o recipiente de reação foi vedado e aquecida para 120°C por 2 horas por microondas. A reação foi diluída com acetato etílico e o precipitado resultante foi filtrado e lavado com acetato etílico. O bolo de filtração foi secado por ar no funil de sucção e analisado por ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) (M+H)⁺ 442.2.

B. (4-{4-[5-(Benzooxazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético

(4-{4-[5-(Benzooxazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético éster metílico foi agitado em 4 MI de THF/água (1:1) e tratado com 30 mg de LiOH à temperatura ambiente. A reação foi depois aquecida para 50°C e agitada durante a noite. Análise por LC-MS indicou que a reação estava completa. A reação foi diluída com água (2 MI) e neutralizada com HCl de 6N. O precipitado resultante foi filtrado e lavado com água e acetato etílico. O precipitado foi secado e analisado por ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) (M+H)⁺ 428.1.

Alternativamente, o éster metílico pode ser dissolvido em THF e tratado com hidróxido de sódio aquoso (4 equiv.). A mistura pode depois ser agitada a 50 graus por 12 horas, sendo que, nesse ponto, água pode ser adicionada e a maior parte do solvente orgânico pode ser removida sob pressão reduzida. Adição de acetonitrila, seguida de refrigeração, pode dar um precipitado, que pode ser isolado por filtração, para dar o composto do título como o sal de sódio correspondente. ¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) (pg. 117)

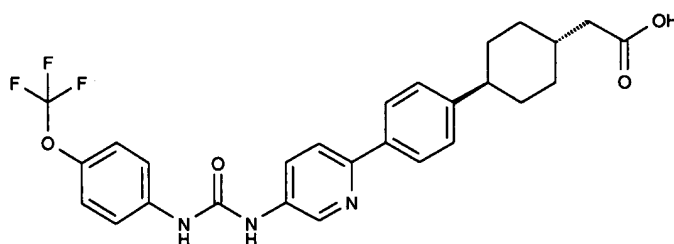
MS *m/z* 428 (M-Na+2H)⁺.

Exemplo 5-24.(4-{4-[5-(2,2-Dimetil-propionilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acéticoA. (4-{4-[5-(2,2-Dimetil-propionilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético éster metílico

- 5 A uma mistura de {4-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético éster metílico (100 mg, 0.3 mmol) em cloreto de metileno (10 ml) foram adicionados trietilamina (43 μ l, 0.3 mmol) e cloreto de trimetilacetil (40 μ l, 0.3 mmol). Depois de 15 h à temperatura ambiente, a reação foi diluída com hexano, para dar um precipitado que foi coletado por filtração. ^1H
- 10 RMN (400 MHz, DMSO- d_6) (M+H) $^+$ 409.2.

B. (4-{4-[5-(2,2-Dimetil-propionilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético

- Uma mistura de (4-{4-[5-(2,2-dimetil-propionilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético éster metílico (90 mg, 0.2 mmol) foi agitada
- 15 por 15 horas em uma mistura de 1:1 de THF/LiOH de 4M (10 ml). Neutralização com HCl concentrado deu um precipitado que foi isolado por filtração. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) (pg. 118) (M+H) $^+$ 395.1.

Exemplo 5-25[4-(4-{5-[3-(4-Trifluormetóxi-fenil)-ureido]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético

A 150 mg (0.5 mmol) de {4-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético éster metílico em 5 mL de DCM, foram adicionados

102 mg (0.5 mmol) de 1-isocianato-4-trifluormetóxi-benzeno e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A diluição da mistura de reação com hexano causou a precipitação do produto desejado, que foi coletado por filtração para dar [4-(4-{5-[3-(4-trifluormetóxi-fenil)-ureido]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético éster metílico. M+1 = 528.2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D6) (pg. 118)

A 210 mg (0.4 mmol) de [4-(4-{5-[3-(4-trifluormetóxi-fenil)-ureido]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético éster metílico em THF / H₂O (10 mL; 4:1), foram adicionados 5 mL (4M) de solução de hidróxido de lítio aquosa e a mistura foi agitada a 60°C por 5 horas. Foi acidificada com ácido hidrocloreto concentrado, que precipitou o composto desejado. Filtrado e secado sob vácuo, para dar [4-(4-{5-[3-(4-trifluormetóxi-fenil)-ureido]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético, que foi subsequentelemente dissolvido em metanol (5 mL), foram adicionados um equivalente de hidróxido de potássio e 2 mL de H₂O e a mistura resultante foi agitada a 40°C por 2 horas. Evaporada até a secagem, para dar [4-(4-{5-[3-(4-trifluormetóxi-fenil)-ureido]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético como sal de potássio. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) (pg. 119) (M+H)+ 514.2.

Usando procedimentos análogos aos descritos acima, também podem ser preparados os seguintes compostos:

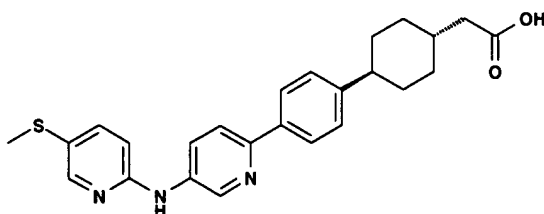
Exemplo Nº	Nome	LC rt	Método	(M+H)+
Ex. 5-26	{4-[4-(5-Acetilamino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético	1.11	A	353.2
Ex. 5-27	(4-{4-[5-(3-Trifluormetil-benzilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.53	A	483.2
Ex. 5-28	[4-(4-{5-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético	1.4	A	416.2
Ex. 5-29	[4-(4-{5-[3-(2-Trifluormetil-fenil)-ureido]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético	12.9	D	498.2
Ex. 5-30	(4-{4-[5-(3-o-Tolil-ureido)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	12	D	444.2

Exemplo Nº	Nome	LC rt	Método	(M+H)+
Ex. 5-31	[4-(4-{5-[(1-Metil-1H-indol-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético	12.5	D	468.2
Ex. 5-32	[4-(4-{5-[(1H-Indol-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acetic	11.9	D	454.2
Ex. 5-33	[4-(4-{5-[(Piridina-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético	9.8	D	416.1
Ex. 5-34	[4-(4-{5-[(6-Metil-piridina-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético	9.6	D	430.1
Ex. 5-35	[4-(4-{5-[(5-Bromo-piridina-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético	12	D	495.8
Ex. 5-36	[4-(4-{5-[(5-Cloro-6-metóxi-piridina-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético	1.42	A	480
Ex. 5-37	[4-(4-{5-[(5-Isobutil-isoxazol-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético	13.9	D	462.1
Ex. 5-38	[4-(4-{5-[(3-tert-Butil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético	13.2	D	475.2
Ex. 5-39	[4-(4-{5-[(5-tert-Butil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético	12.3	D	461.2
Ex. 5-40	[4-(4-{5-[(5-Isopropil-isoxazol-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético	13.2	D	448.2
Ex. 5-41	{4-[4-(5-Isobutoxycarbonilamino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético	12.4	D	411.1
Ex. 5-42	[4-(4-{5-[(S)-5-Oxo-pirrolidina-2-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético	9.4	D	422.1
Ex. 5-43	(4-{4-[5-(4-Fluor-3-trifluormetil-benzoilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.51	A	501.2
Ex. 5-44	(4-{4-[5-(4-Trifluormetil-	1.49	A	482.9

Exemplo Nº	Nome	LC rt	Método	(M+H)+
	benzoilamino)-piridin-2-il]-fenil)- ciclohexil)-ácido acético			
Ex. 5-45	[4-(4-{5-[(6-Trifluormetil-piridina-3- carbonil)-amino]-piridin-2-il]-fenil)- ciclohexil]-ácido acético	1.39	A	483.9
Ex. 5-46	(4-{4-[5-(3-Fluor-5-trifluormetil- benzoilamino)-piridin-2-il]-fenil)- ciclohexil)-ácido acético	1.56	A	501
Ex. 5-47	[4-(4-{5-[(Tetrahidro-piran-4-carbonil)- amino]-piridin-2-il]-fenil)-ciclohexil]- ácido acético	1.12	A	422.9
Ex. 5-48	[4-(4-{5-[(5-Bromo-2-metóxi-piridina- 3-carbonil)-amino]-piridin-2-il]-fenil)- ciclohexil]-ácido acético	1.55	A	523.9
Ex. 5-49	[4-(4-{5-[(1,5-Dimetil-1H-pirazol-3- carbonil)-amino]-piridin-2-il]-fenil)- ciclohexil]-ácido acético	1.24	A	432.9
Ex. 5-50	[4-(4-{5-[(5-Metóxi-1H-indol-3- carbonil)-amino]-piridin-2-il]-fenil)- ciclohexil]-ácido acético	11.9	D	484.1
Ex. 5-51	[4-(4-{5-[(2,5-Dimetil-1H-pirrol-3- carbonil)-amino]-piridin-2-il]-fenil)- ciclohexil]-ácido acético	11.3	D	432.1
Ex. 5-52	[4-(4-{5-[(1-Metil-5-trifluormetil-1H- pirazol-4-carbonil)-amino]-piridin-2-il)- fenil)-ciclohexil]-ácido acético	11.8	D	487
Ex. 5-53	{4-[4-(5-{[4-(Morfolina-4-sulfonil)-1H- pirrol-2-carbonil]-amino}-piridin-2-il)- fenil]-ciclohexil}-ácido acético	11.1	D	553.1
Ex. 5-54	(4-{4-[5-(2-Fluor-2-metil- propionilamino)-piridin-2-il]-fenil)- ciclohexil)-ácido acético	1.15	A	398.9
Ex. 5-55	[4-(4-{5-[(1-Metil-3-trifluormetil-1H- pirazol-4-carbonil)-amino]-piridin-2-il)- fenil)-ciclohexil]-ácido acético éster metílico	13.5	D	501.2
Ex. 5-56	(4-{4-[5-(2-Metil-2-pirazol-1-il- propionilamino)-piridin-2-il]-fenil)- ciclohexil)-ácido acético	1.18	A	447.3

Exemplo Nº	Nome	LC rt	Método	(M+H)+
Ex. 5-57	[4-(4-{5-[(5-Isopropil-isoxazol-4-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético	12	D	448.3
Ex. 5-58	[4-(4-{5-[(1-Metil-3-trifluormetil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético	11.8	D	487.3
Ex. 5-59	[4-(4-{5-[(5-Ciclopropil-isoxazol-4-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético	3.2	E	446
Ex. 5-60	[4-(4-{5-[(5-Ciclopropil-isoxazol-4-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético éster metílico	13.7	D	460.2
Ex. 5-61	[4-(4-{5-[(5-Ciclopropil-isoxazol-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético	4.01	E	446
Ex. 5-62	[4-(4-{5-[(6-Metóxi-piridina-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético	1.26	A	446
Ex. 5-63	(4-{4-[5-(2,2-Dimetil-butyrlamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.4	A	409
Ex. 5-64	(4-{4-[5-(2-Metóxi-2-metil-propionilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.17	A	411
Ex. 5-65	[4-(4-{5-[(1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético	3.58	E	433
Ex. 5-66	(4-{4-[5-(Tetrahydro-piran-4-iloxicarbonilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	3.35	E	439
Ex. 5-67	{4-[4-(5-Ciclopropilmetoxicarbonilamino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético	3.61	E	409
Ex. 5-68	(4-{4-[5-(Tetrahydro-furan-2-ilmetoxicarbonilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	3.35	E	439
Ex. 5-69	(4-{4-[5-(Tetrahydro-piran-2-ilmetoxicarbonilamino)-piridin-2-il]-	3.59	E	453.1

Exemplo Nº	Nome	LC rt	Método	(M+H)+
	fenil}-ciclohexil)-ácido acético			
Ex. 5-70	(4-{4-[5-(3-Metil-oxetan-3-ilmetoxicarbonilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	3.36	E	439.1
Ex. 5-71	(4-{4-[5-(Tetrahydro-piran-4-ilmetoxicarbonilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	3.45	E	453.1
Ex. 5-72	(4-{4-[5-(2-Metil-piridin-3-ilmetoxicarbonilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	3.47	E	460.1
Ex. 5-73	[4-(4-[5-[3-(4-Cloro-3-trifluormetil-fenil)-ureido]-piridin-2-il]-fenil)-ciclohexil]-ácido acético	4.41	E	532.2

Exemplo 5-74(4-{4-[5-(5-Metilsulfanil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético

2-Bromo-5-metilsulfanil-piridina (51 mg, 0.25 mmol) e {4-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético éster metílico (75 mg, 0.25 mmol) foram dissolvidos em 1,4-dioxano (2 mL) em um recipiente de pressão. Pd₂dba₃ (7 mg, 0.008 mmol) e XANTFOS (6 mg, 0.01 mmol) foram adicionados, seguidos de carbonato de cézio (163 mg, 0.50 mmol). A mistura foi aspergida com nitrogênio por 10 minutos, depois o recipiente foi vedado e aquecido para 80°C por 18 horas. A mistura foi dividida entre EtOAc e água, depois, a camada orgânica foi lavada com salmoura, secada com sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada por meio de evaporação rotativa. O material bruto foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

MS (M+H)+ 448.3.

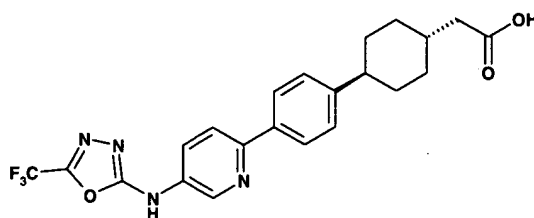
O (4-{4-[5-(5-metilsulfanil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-

ciclohexil)-ácido acético éster metílico bruto foi dissolvido em THF/MeOH (4:1, 2.5 mL) e ao mesmo foi adicionado LiOH aquoso (4M, 0.5 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas, depois foi imediatamente purificada por meio de HPLC de fase inversa, para dar o composto do título

5 como sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) MS (M+H) $^+$ 434.2.

Exemplo 5-75

((4-{4-[5-(5-Trifluormetil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético)



128 mg de hidrazida de trifluoracetila foram agitados em 3 ml de

10 DMF e tratados com 178 mg de diimidazol de tiocarbonila à temperatura ambiente. Foram agitados por 3 horas e analisados por LC-MS. A mistura de reação bruta foi depois tratada com 330 mg de {4-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético éster metílico e agitada durante a noite à temperatura ambiente, seguido de aquecimento para 60°C por 8 horas. A reação

15 foi analisada por LC-MS, que indicou o consumo completo do material básico. Essa mistura de reação bruta foi tratada com 100 mg de EDCI a 60°C e agitada durante a noite à mesma temperatura. A reação foi depois resfriada para temperatura ambiente e diluída com água. O precipitado resultante foi coletado por filtração e purificado por cromatografia de coluna, usando heptano e acetato etílico como agentes de extração, para dar ((4-{4-

20 [5-(5-trifluormetil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético éster metílico. Todo o material foi levado à etapa de hidrólise seguinte e dissolvido em 4 ml de THF e água (mistura de 1:1). 80 mg de LiOH foram adicionados e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 24 horas.

25 LC-MS indicou que a reação foi completada. A mistura de reação foi depois neutralizada com HCl de 6N e o precipitado resultante foi misturado em THF e água (mistura de 1:1). Foram adicionados 80 mg de LiOH e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 24 horas. LC-MS indicou que a

reação foi completada. A mistura de reação foi depois neutralizada com HCl de 6N e o precipitado resultante foi misturado em dheptano e acetato etílico, mistura de 1:1, e coletado por filtração. O bolo de filtração cremoso foi seco ao ar no funil de sucção, para dar o composto do título. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , (pg. 123) $(\text{M}+\text{H})^+ = 447.2$.

Alternativamente, o éster metílico pode ser dissolvido em THF e tratado com hidróxido de sódio aquoso (4 equiv.). A mistura pode depois ser agitada a 50 graus por 12 horas, sendo que, nesse ponto, água pode ser adicionada e a maior parte do solvente orgânico pode ser removida sob pressão reduzida. Adição de acetonitrila, seguida de refrigeração, pode dar um precipitado, que pode ser isolado por filtração, para dar o composto do título como o sal de sódio correspondente.

Usando procedimentos análogos aos descritos acima, também podem ser preparados os seguintes compostos:

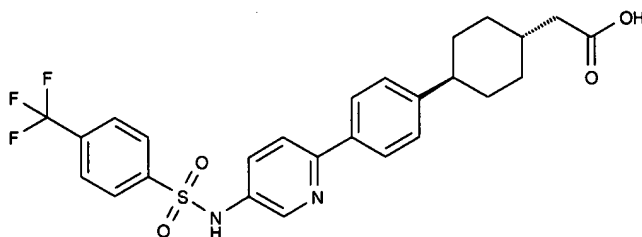
Exemplo	Nome	LC rt	Método	$(\text{M}+\text{H})^+$
Ex. 5-76	(4-{4-[5-(5-Fluor-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	11.1	D	406.2
Ex. 5-77	(4-{4-[5-(6-Isopropóxi-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.49	A	446.2
Ex. 5-78	(4-{4-[5-(5-Bromo-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.51	A	468.1
Ex. 5-79	(4-{4-[5-(2-Metóxi-pirimidin-5-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.21	A	419.1
Ex. 5-80	(4-{4-[5-(6-Metilsulfanil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	11.2	D	434.3
Ex. 5-81	(4-{4-[5-([1,2,4]Triazin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	7.6	D	390.2
Ex. 5-82	(4-{4-[5-(2-Dimetilamino-pirimidin-5-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.3	A	432.2

Exemplo	Nome	LC rt	Método	(M+H)+
Ex. 5-83	(4-{4-[5-(3,5-Difluor-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	0.87	B	424.1
Ex. 5-84	(4-{4-[5-(6-Trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético éster metílico	1.72	A	470.2
Ex. 5-85	(4-{4-[5-(5-Cloro-6-metóxi-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.5	A	452.1
Ex. 5-86	(4-{4-[5-(5-Fluor-4-metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	0.89	B	420.1
Ex. 5-87	(4-{4-[5-(3-Cloro-5-metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.62	A	436.2
Ex. 5-88	(4-{4-[5-(5-Difluormetil-6-metóxi-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.41	A	468.1
Ex. 5-89	(4-{4-[5-(5-Metanosulfonil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.1	A	466.2
Ex. 5-90	(4-{4-[3-Fluor-5-(6-trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.48	A	474.1
Ex. 5-91	(4-{4-[5-(1H-Benzoimidazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	10.8	D	427.1
Ex. 5-92	(4-{4-[5-(6-Metil-benzooxazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	4.43	E	442
Ex. 5-93	(4-{4-[5-(2-Metil-5-trifluormetil-2H-pirazol-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.42	A	459
Ex. 5-94	(4-{4-[5-(6-Cloro-benzooxazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético éster metílico	15.4	D	476.1
Ex. 5-95	(4-{4-[5-(6-Cloro-benzooxazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	13.6	D	462

Exemplo	Nome	LC rt	Método	(M+H)+
Ex. 5-96	(4-{4-[5-(5-Cloro-6-metóxi-benzooxazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	13.4	D	492.2
Ex. 5-97	(4-{4-[5-(5-tert-Butil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	13	D	435

Exemplo 5-98

(4-{4-[5-(4-Trifluormetil-benzenesulfonilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético



(4-{4-[5-(4-Trifluormetil-benzenesulfonilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético éster metílico. A uma solução de 300 g (925 mmol) de {4-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético éster metílico, e 8 mL de diclorometano foram adicionados. 112 mL (1.39 mmol) de piridina, 271 g (1.11 mmol) de cloreto de 4-trifluormetil-benzenossulfonila e 0.004 g (0.0277 mmol) de DMAP. A solução cor de laranja escuro foi agitada à temperatura ambiente por 4 h. A mistura foi extraída com diclorometano, depois lavada com água, HCl de 1N e salmoura. Secada com Na₂SO₄. Purificada em gel de sílica (EtOAc/Heptano, 9:1 a 6:4), para dar o composto do título. ¹H RMN (400 MHz, *CLOROFÓRMIO-d*₆) (pg. 126).

(4-{4-[5-(4-Trifluormetil-benzenesulfonilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético. A uma solução de 136g (0.256 mmol) de (4-{4-[5-(4-trifluormetil-benzenesulfonilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético éster metílico in THF/MeOH (4:1) foram adicionados 500 mL de LiOH (4 M) e deixados agitar à temperatura ambiente por 72 h. O solvente foi removido no vácuo. O resíduo foi incorporado em água, levado a um pH 4 e o sólido foi filtrado, para dar o composto do título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) (pg. 126) MS (M+H)+ 519.1

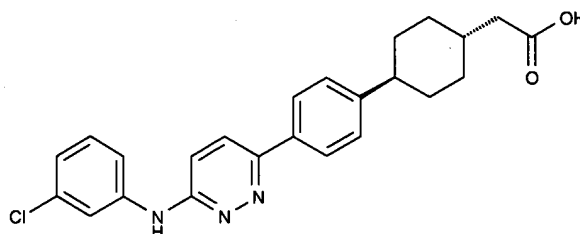
Usando procedimentos análogos, também podem ser prepara-

dos os seguintes compostos:

Exemplo	Nome	LC rt	Método	(M+H)+
Ex. 5-99	(4-{4-[5-(3-Trifluormetil-benzenossulfonilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.48	A	519.2
Ex. 5-100	(4-{4-[5-(1,2-Dimetil-1H-imidazol-4-sulfonilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.07	A	469

Exemplo 6-1.

(4-{4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético



A. [4-(4-Acetil-fenil)-ciclohexil]-ácido acético éster etílico

- 5 A uma solução a 0°C de (4-fenil-ciclohexil)-ácido acético éster etílico (15 g, 61 mmol, 1.0 equiv) em 200 ml de DCM foi adicionado tricloreto de alumínio (16 g, 122 mmol, 2.0 equiv), em porções, durante 15 min. Cloreto de acetila (4.7 ml, 67 mmol, 1.10 equiv) foi depois adicionado, em gotas, por meio de uma seringa. A solução homogênea foi deixada agitar a 0°C
- 10 por 2, depois foi cuidadosamente resfriada bruscamente com 300 ml de água gelada. A mistura foi extraída com DCM (3 x 150 ml) e os extratos orgânicos foram lavados com solução de bicarbonato aquosa e salmoura. A remoção do solvente no vácuo deu o composto do título. ¹H RMN (400 MHz, CLORO-FÓRMIO-d) (pg. 127) (M+H)+ 289.1.

15 B. {4-[4-(6-Oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético éster etílico

- A uma solução de [4-(4-acetil-fenil)-ciclohexil]-ácido acético éster etílico (17 g, 59 mmol, 1.0 equiv) em 100 ml de ácido glacial acético foi adicionado monohidrato de ácido glicólico (5.4 g, 59 mmol, 1.0 equiv) como um
- 20 sólido. A solução foi aquecida para 100 °C por 2 h. A mistura foi depois resfriada para 40°C, depois 75 ml de água foram adicionados, seguidos de 120

5 filtração, para dar o composto do título, além do produto não eliminado {4-[4-(5-hidróxi-6-oxo-1,4,5,6-tetraidro-piridazin-3-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético éster etílico. Essa mistura foi levada à etapa seguinte sem purificação adicional. (M+H)+ 341.2.

C. {4-[4-(6-Cloro-piridazin-3-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético éster etílico

Um balão de vidro de 50 ML foi carregado com {4-[4-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético éster etílico (0.76 g, 2.2 mmol, 1.0 equiv) em 20 ML de tolueno, seguido de oxicloreto fosforoso (0.62 ML, 6.7 mmol, 3.0 equiv). A suspensão foi aquecida para 100°C, sendo que nesse ponto resultou uma solução homogênea. A reação foi agitada durante a noite a 100°C, depois resfriada para temperatura ambiente suspension. A reação foi agitada durante noite a 100°C, depois resfriada para temperatura ambiente. A remoção dos materiais voláteis no vácuo deu o composto do título: ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) (pg. 127-128) (M+H)⁺ 359.

D. (4-{4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético
éster etílico

A uma suspensão de {4-[4-(6-cloro-piridazin-3-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético éster etílico (2.0 g, 5.6 mmol, 1.0 equiv) em 40 ml de dioxano foi adicionado 3-cloroanilina (0.70 ml, 6.7 mmol, 1.2 equiv), seguido de 2 ml de HCl de 4 N em dioxano. A mistura foi depois aquecida para 100°C durante a noite. A reação foi dividida entre EtOAc e solução de bicarbonato saturada, e os extratos orgânicos foram depois lavados com salmoura e secados. A remoção do solvente no vácuo deu o composto do título. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMIO-d) (pg. 128) (M+H)⁺ 450.2.

E. 4-{4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético

30 A uma solução de (4-{4-[6-(3-cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético éster etílico (1.8 g) em 50 ml de THF/EtOH (4:1) foram adicionados 5 ml de LiOH de 10%. A reação foi deixada agitar a

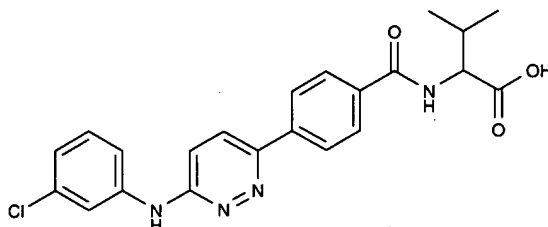
50°C por 3 h, depois agitada durante a noite à temperatura ambiente. A acidificação com HCl concentrado deu um precipitado que foi recristalizado de EtOAc, para dar o composto do título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) (pg. 128) (M+H)⁺ 422.2.

- 5 Alternativamente, o éster metílico pode ser dissolvido em THF e tratado com hidróxido de sódio aquoso (4 equiv.). A mistura pode depois ser agitada a 50 graus por 12 horas, sendo que, nesse ponto, água pode ser adicionada e a maior parte do solvente orgânico pode ser removida sob pressão reduzida. Adição de acetonitrila, seguida de refrigeração, pode dar
- 10 um precipitado, que pode ser isolado por filtração, para dar o composto do título como o sal de sódio correspondente.

Exemplo	Nome químico	LC rt	Método	MS (M+H) ⁺
Ex. 6-2	(4-{4-[6-(3-Fluor-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.45	A	406.2
Ex. 6-3	{4-[4-(6-m-Tolilamino-piridazin-3-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético	1.35	A	402.2
Ex. 6-4	(4-{4-[6-(3-Trifluormetil-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.45	A	456.1
Ex. 6-5	(4-{4-[6-(3-Metóxi-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.28	A	418.2
Ex. 6-6	(4-{4-[6-(3-Ciano-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.21	A	413.2
Ex. 6-7	(4-{4-[6-(2-Fluor-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.23	A	406.3
Ex. 6-8	(4-{4-[6-(4-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.35	A	422.2
Ex. 6-9	{4-[4-(6-p-Tolilamino-piridazin-3-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético	1.31	A	402.3
Ex. 6-10	(4-{4-[6-(4-Trifluormetil-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.43	A	456.3

Exemplo	Nome químico	LC rt	Método	MS (M+H) ⁺
Ex. 6-11	(4-{4-[6-(3-Cloro-4-metóxi-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.32	A	452.2
Ex. 6-12	(4-{4-[6-(3-Cloro-2-metil-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.38	A	436.2
Ex. 6-13	{4-[4-(6-Fenilamino-piridazin-3-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético	1.24	A	388.3
Ex. 6-14	(4-{4-[6-(3-Cloro-2-metóxi-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.38	A	452.3
Ex. 6-15	(4-{4-[6-(2-Metóxi-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.28	A	418.3
Ex. 6-16	(4-{4-[6-(4-Metóxi-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.26	A	418.3
Ex. 6-17	(4-{4-[6-(6-Trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.26	A	457.3
Ex. 6-18	(4-{4-[6-(4-Trifluormetóxi-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.46	A	472.4
Ex. 6-19	(4-{4-[6-(4-Fluor-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.34	A	406.2
Ex. 6-20	(4-{4-[6-(6-Amino-piridin-3-ilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	0.94	A	404.3
Ex. 6-21	(4-{4-[6-(Metil-m-tolil-amino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético	1.44	A	416.3
Ex. 6-22	[4-(4-[6-[(3-Cloro-fenil)-metil-amino]-piridazin-3-il]-fenil)-ciclohexil]-ácido acético	1.46	A	436.1
Ex. 6-23	[4-(4-[6-[(3-Metóxi-fenil)-metil-amino]-piridazin-3-il]-fenil)-ciclohexil]-ácido acético	1.39	A	432.2
Ex. 6-24	(4-{4-[6-(2-Metil-6-trifluormetil-	1.36	A	471.1

Exemplo	Nome químico	LC rt	Método	MS (M+H) ⁺
	piridin-3-ilamino)-piridazin-3-il]-fenil]-ciclohexil)-ácido acético			
Ex. 6-25	(4-{4-[6-(3-Cloro-2-metóxi-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil]-ciclohexil)-ácido acético	1.38	A	452.3

Exemplo 6-26.2-{4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-benzoilamino}-3-metil-ácido butíricoA. 4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-ácido benzóico

5 A uma pasta de 4-[6-cloro-piradazin-3-il]-ácido benzóico (0.30 g, 1.3 mmol, 1.0 equiv) em 5 ml de dioxano foi adicionada 3-cloroanilina (0.15 ml, 1.4 mmol, 1.1 equiv), seguida de HCl de 4 M em dioxano (0.34 ml, 1.4 mmol, 1.0 equiv). A suspensão foi aquecida para 110°C por 1 h. A reação resfriada foi diluída com DCM e o precipitado resultnte foi filtrado para dar o

10 composto do título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) (pg. 131) (M+H)⁺ 325.9.

B. 2-{4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-benzoilamino}-3-metil-ácido butírico

A uma solução de 4-[6-(3-cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-ácido benzóico (0.10 g, 0.31 mmol, 1.0 equiv) em 2 ml de DMF foram adicionados

15 HATU (0.23 g, 0.62 mmol, 2.0 equiv) e N,N-diisopropiletilamina (0.27 ml, 1.5 mmol, 5.0 equiv). Éster metílico de valina (0.062 g, 0.37 mmol, 1.0 equiv) foi adicionado como um sólido, e a solução homogênea foi deixada agitar à temperatura ambiente durante a noite. À solução foi depois adicionado 1 ml de LiOH de 10% e a mistura foi depois aquecida pra 55°C. As reaç~eos fo-

20 ram depois filtradas e purificadas por HPLC de fase inversa, para dar o composto do título. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) (pg. 132) (M+H)⁺ 425.1.

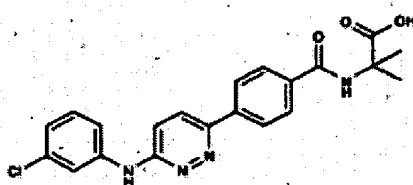
Usando o éster de amino apropriado, também podem ser prepa-

rados os seguintes compostos de modo similar.

Exemplo	Nome químico	LC rt	Método	MS (M+H) ⁺
Ex. 6-27	(S)-1-{4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-benzoil}-pirrolidina-2-ácido carboxílico	0.98	A	423.0
Ex. 6-28	(1S,2R)-2-{4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-benzoilamino}-ciclopentano-ácido carboxílico	1.07	A	437.2
Ex. 6-29	3-{4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-benzoilamino}-ácido propiônico	1.05	A	396.9
Ex. 6-30	(S)-3-{4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-benzoilamino}-5-metil-hexanoic acid	1.21	A	453.2
Ex. 6-31	(1S,2R)-2-{4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-benzoilamino}-ciclohexano-ácido carboxílico	1.13	A	451.2
Ex. 6-32	(S)-1-{4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-benzoil}-piperidina-2-ácido carboxílico	1.1	A	436.9

Exemplo 6-33.

2-{4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-benzoilamino}-2-metil-ácido propiônico



5 A. 4-(6-Cloro-piridazin-3-il)-cloreto de benzoíla

Uma suspensão de 4-(6-cloro-piridazin-3-il)-ácido benzóico (2.0 g, 8.5 mmol, 1.0 equiv) foi suspensa em excesso de cloreto de tionila (30 MI) e aquecida pra refluxo durante a noite. A remoção de materiais voláteis no vácuo deu o composto do título, que foi usado sem purificação adicional.

10 RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) ((pg. 133)

B. 2-[4-(6-Cloro-piridazin-3-il)-benzoilamino]-2-metil-ácido propiônico

Uma solução de 4-(6-cloro-piridazin-3-il)-cloreto de benzoíla (0.25 g, 1.0 mmol, 1.0 equiv) em 5 MI de THF e 3 MI de DMF foi adicionada

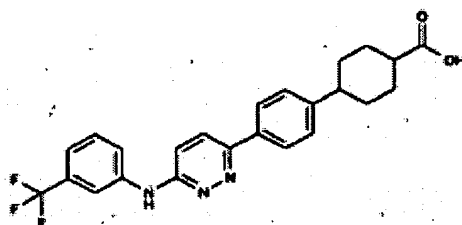
a um frasco contendo 2-amino isoácido butírico (0.10 g, 1.0 mmol, 1.0 equiv) e NaOH de 1 N (2 MI, 2.0 mmol, 2.0 equiv). A solução homogênea foi deixada agitar durante a noite à temperatura ambiente. Adicificação para pH 1, usando HCl concentrado, deu um precipitado que foi filtrado e usado diretamente na etapa subsequente.

C. 2-[4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-benzoilamino]-2-metil-ácido propiônico

Um frasco de 1-dram foi carregado com 3-cloroanilina (0.2 MI, excesso) e 2-[4-(6-cloro-piridazin-3-il)-benzoilamino]-2-metil-ácido propiônico (0.75 g) como um sólido. O frasco foi aquecido para 100 °C por 1.5 h. A mistura de reação bruta foi depois dissolvida em 2 MI de DMF e depois purificada por HPLC preparativo de fase inversa, para dar o composto do título. ¹H RMN (400 MHz, *DMSO-D6*) (pg. 133) (M+H)⁺ 411.0.

Exemplo 6-34.

15 4-[4-[6-(3-Trifluormetil-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil]-ciclohexano-ácido carboxílico



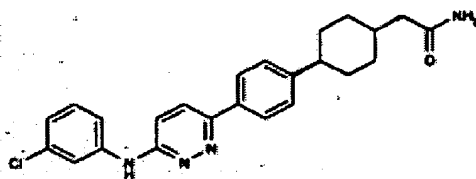
A síntese de 4-fenil-ciclohexano-ácido carboxílico éster metílico foi descrita em WO2004 047755. Partindo de 4-fenil-ciclohexano-ácido carboxílico éster metílico, a seqüência descrita para o Ex. 6-1 foi seguida, para dar o composto do título como uma mistura de diastereômeros, que foram separados por HPLC preparativo de fase inversa.

Diastereômer 1: ¹H RMN (400 MHz, *DMSO-d6*) (pg. 134)

Diastereomer 2: ¹H RMN (400 MHz, *DMSO-d6*) (pg. 134) (M+H)⁺ 442.2.

25 Exemplo 6-35.

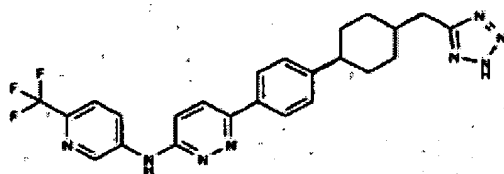
2-(4-[4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil]-ciclohexil)-acetamida



A uma solução do Ex. 6-1 (0.10 g, 0.24 mmol, 1.0 equiv) em 3 ML de DMF foi adicionado HATU (0.10 g, 0.26 mmol, 1.1 equiv), seguido de hidróxido de amônio (0.06 ML de uma solução aquosa de 28%). A reação homogênea foi deixada agitar à temperatura ambiente por 3 h. A reação foi
5 depois dividida entre EtOAc e água, e os extratos orgânicos foram lavados com salmoura e secados. O resíduo bruto foi depois purificado por HPLC preparativo de fase inversa, para dar o composto do título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) (pg. 135) (M+H) $^+$ 412.3.

Exemplo 6-36.

- 10 (6-{4-[4-(2H-Tetrazol-5-ilmetil)-ciclohexil]-fenil}-piridazin-3-il)-(6-trifluormetil-piridin-3-il)-amina



A. 2-(4-{4-[6-(6-Trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acetamida

- Usando o Ex. 6-17 e o procedimento descrito no Ex. 6-35 acima,
15 o composto do título foi produzido e usado na etapa subsequente sem purificação adicional. (M+H) $^+$ 456.3.

B. (4-{4-[6-(6-Trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acetonitrila

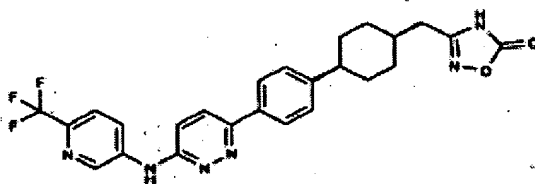
- A uma mistura de 2-(4-{4-[6-(6-trifluormetil-piridin-3-ilamino)-
20 piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acetamida (0.18 g, 0.41 mmol, 1.0 equiv) em 3 ML de THF foi adicionado anidrido trifluoracético (0.068 ML, 0.49 mmol, 1.2 equiv), seguido de trietilamina (0.12 ML, 0.90 mmol, 2.2 equiv). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite e depois concentrada no vácuo. Purificação por cromatografia de gel de sílica (10-50% em hexano)
25 deu o composto do título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) (pg. 135) (M+H) $^+$ 438.3.

C. (6-{4-[4-(2H-Tetrazol-5-ilmetil)-ciclohexil]-fenil}-piridazin-3-il)-(6-trifluormetil-piridin-3-il)-amina

A uma mistura de (4-{4-[6-(6-trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acetonitrila (0.12 g, 0.29 mmol, 1.0 equiv) em 3
5 ML de DMF foi adicionada azida de sódio (0.057 g, 0.88 mmol, 3.0 equiv), seguida de cloreto de amônio sólido (0.062 g, 4.0 equiv). A reação foi aquecida para 140°C durante o fim de semana. A mistura de reação resfriada foi diluída com 10 ML de água e depois acidificada para pH 4-5. O precipitado foi filtrado para dar o composto do título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) (pg.
10 136) (M+H)⁺ 481.7.

Exemplo 6-37.

3-(4-{4-[6-(6-Trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one



A. N-Hidróxi-2-(4-{4-[6-(6-trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acetamidina

A uma solução de (4-{4-[6-(6-trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acetonitrila (0.15 g, 0.34 mmol, 1.0 equiv) em 4
ML de DMSO foi adicionado hidrocloreto de hidroxilamina (0.12 g, 1.7 mmol, 5.0 equiv) e trietilamina (0.25 ML, 1.8 mmol, 5.2 equiv). A solução amarela foi aquecida pra 120 °C, usando aquecimento por microondas por 10 min. Par-
tes adicionais do hdirocloreto de hidroxilamina e trietilamina foram adiciona-
das e a reação foi deixada agitar durante a noite a 75°C. A reação foi dividida
entre EtOAc e água, e os extratos orgânicos foram lavados com NaHCO₃
saturado, seguido de salmoura. A camada orgânica foi depois secada
sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada no vácuo, para dar o composto
do título, que foi usado sem purificação adicional. (M+H)⁺ 471.2.

B. [1-(Z)-Hidroxiimino]-2-(4-{4-[6-(6-trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-etil]-ácido carbâmico éster isobutílico

A uma solução de N-hidróxi-2-(4-{4-[6-(6-trifluormetil-piridin-3-

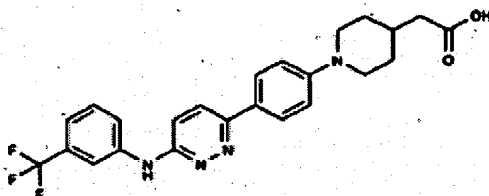
ilamino)-piridazin-3-il]-fenil]-ciclohexil)-acetamidina (0.13 g, 0.28 mmol, 1.0 equiv) em 2 mL de DMF foi adicionada piridina (0.023 mL, 0.31 mmol, 1.1 equiv). A solução foi refrigerada para 0 °C, depois, cloroformato isobutílico (0.04 mL, 0.31 mmol, 1.1 equiv) foi adicionado, em gotas, por meio de uma
 5 seringa. A reação foi deixada aquecer-se para temperatura ambiente e agitada por 2 h. Acamanto aquoso extrativo deu o composto do título, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. (M+H)⁺ 571.4.

C. 3-(4-{4-[6-(6-Trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridazin-3-il]-fenil]-ciclohexilmetil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

10 Uma solução de [1-[(Z)-hidroxiimino]-2-(4-{4-[6-(6-trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridazin-3-il]-fenil]-ciclohexil)-etil]-ácido carbâmico éster isobutílico (0.13 g, 0.23 mmol, 1.0 equiv) foi dissolvida em uma mistura de m-xileno/THF (4:1) e depois aquecida para 180 °C por 20 min. A reação resfriada foi dividida entre EtOAc e água, e as camadas orgânicas foram lava-
 15 das com salmoura e secadas. Purificação por cromatografia em gel de sílica (10-100% MeOH em DCM) deu o composto do título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) (M+H)⁺ 497.2.

Exemplo 6-38.

(1-{4-[6-(3-Trifluormetil-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil]-piperidin-4-il)-ácido
 20 acético



A. [1-(4-Acetil-fenil)-piperidin-4-il]-ácido acético éster etílico

Um frasco de microondas foi carregado com 4'-fluoracetofenona (1.2 mL, 10.4 mmol, 1.0 equiv) e 2-(piperidin-4-il)-ácido acético éster etílico (3.5 g, 20.7 mmol, 2.0 equiv) em 20 mL de DMSO. A reação homogênea foi
 25 aquecida para 150 °C por 20 min. A reação resfriada foi depois diluída com éter e lavada sequencialmente com cloreto de amônio saturado, água e salmoura. Os extratos orgânicos foram depois secados sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados no vácuo. Purificação por cromatografia de flash (10-40% em hexano) deu o composto do título: ¹H RMN (400 MHz, CLO-

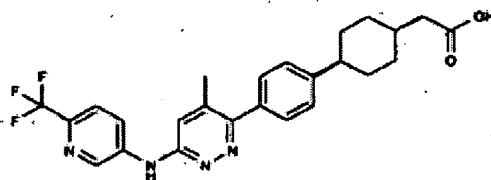
ROFÓRMIO-d) (pg. 138) (M+H)+ 290.1.

B. (1-{4-[6-(3-Trifluormetil-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-piperidin-4-il)-ácido acético

Partindo de [1-(4-acetil-fenil)-piperidin-4-il]-ácido acético éster etílico, as etapas B-D do Ex. 6-1 foram seguidas usando 3-trifluormetil anilina, para dar o composto do título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) (pg. 138) (M+H)+ 457.3.

Exemplo 6-39.

(4-{4-[4-Metil-6-(6-trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético



A. [4-(4-Propionil-fenil)-ciclohexil]-ácido acético éster etílico

Usando cloreto de propionila na etapa A para o Ex. 6-1, o composto do título foi sintetizado de modo análogo. ¹H RMN (400 MHz, CLO-ROFÓRMIO-d) (pg. 139)

B. (4-{4-[4-Metil-6-(6-trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético

Partindo de [4-(4-propionil-fenil)-ciclohexil]-ácido acético éster etílico, as etapas B-D do Ex. 6-1 foram seguidas, usando 6-trifluormetil-piridin-3-ilamina para dar o composto do título: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) (M+H)+ 471.2.

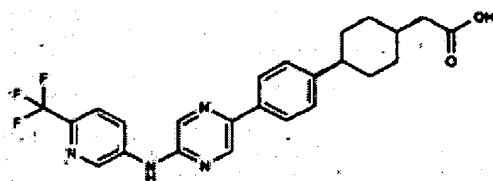
Exemplo 6-40.

(4-{4-[4-Metil-6-(4-trifluormetil-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético

O composto do título foi preparado de modo análogo, usando 4-trifluormetil anilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) (pg. 139) (M+H)+ 470.2.

Exemplo 7.

(4-{4-[5-(6-Trifluormetil-piridin-3-ilamino)-pirazin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético



A. Pirazin-2-il-(6-trifluormetil-piridin-3-il)-amina

A uma solução de 5-amino-2-trifluormetilpiridina (0.81 g) em 3 ML de toluene foi adicionada cloropirazina (0.45 ML, 1.0 equiv) por meio de seringa. A solução homogênea foi aquecida para 95 °C, depois resfriada para temperatura ambiente e concentrada no vácuo. Purificação por cromatografia em gel de sílica (40% de EtOAc em hexano) deu o composto do título. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) (pg. 140) (M+H)⁺ 241.1.

B. (5-Bromo-pirazin-2-il)-(6-trifluormetil-piridin-3-il)-amina

Uma solução de pirazin-2-il-(6-trifluormetil-piridin-3-il)-amina (0.47 g) foi dissolvida em 50 ML de MeOH e depois carregada com N-bromossuccinimida (0.35 g) em uma única porção como um sólido. A reação foi agitada durante a noite, depois concentrada no vácuo. Purificação por cromatografia em gel de sílica (25% de EtOAc em hexano) deu o composto do título. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) (pg. 140) (M+H)⁺ 320.9.

C. (4-{4-[5-(6-Trifluormetil-piridin-3-ilamino)-pirazin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético éster metílico

Uma solução de (5-bromo-pirazin-2-il)-(6-trifluormetil-piridin-3-il)-amina (0.072 g) e {4-[4-(5-bromo-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético éster metílico (0.087 g) em 2 ML de DME foi carregada com carbonato de sódio de 2 M (1 ML) e Pd(PF₃)₄ (0.027 g, 0.1 equiv). A mistura bifásica foi aspergida com nitrogênio por 3 min, depois agitada a 130 °C, sob aquecimento por microondas, por 30 min. A reação foi dividida entre EtOAc e água, e os extratos orgânicos foram secados sobre sulfato de magnésio e concentrados no vácuo. Purificação por cromatografia em gel de sílica (33% de EtOAc em hexano) deu o composto do título. (M+H)⁺ 471.2.

D. (4-{4-[5-(6-Trifluormetil-piridin-3-ilamino)-pirazin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético

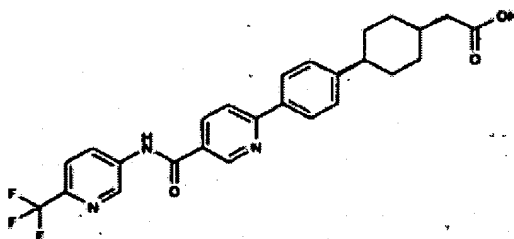
A uma solução de (4-{4-[5-(6-trifluormetil-piridin-3-ilamino)-pirazin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético éster metílico (0.051 g) em 4 ML de

THF/água (1:1) foi adicionado hidróxido de lítio sólido (0.030 g). A reação foi agitada à temperatura ambiente por 48 h, depois aquecida para 45°C por 24 h. A reação foi neutralizada com ácido hidrocloreto de 6 N e depois purificada por HPLC preparativo de fase inversa, para dar o composto do título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D6) (pg. 141) (M+H)⁺ 457.1.

Alternativamente, o éster metílico pode ser dissolvido em THF e tratado com hidróxido de sódio aquoso (4 equiv.). A mistura pode depois ser agitada a 50 graus por 12 horas, sendo que, nesse ponto, água pode ser adicionada e a maior parte do solvente orgânico pode ser removida sob pressão reduzida. Adição de acetonitrila, seguida de refrigeração, pode dar um precipitado, que pode ser isolado por filtração, para dar o composto do título como o sal de sódio correspondente.

Exemplo 8-1

(4-{4-[5-(6-Trifluormetil-piridin-3-ilcarbamoila)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético



6-Trifluormetil-piridin-3-ilamina (963 mg, 6 mmol) foi dissolvida em DCM (50 mL) e 6-bromo-ácido nicotínico (1 g, 5 mmol) e N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida hidrocloreto (1.9 g, 10 mmol) foram adicionados. Stirred overnight, evaporated to dryness and purified by passing over small plug of silica gel eluting with 30 % etil acetate in hexanes to afford 6-bromo-N-(6-trifluormetil-piridin-3-il)-nicotinamida: M+1 = 347.3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D6) (pg. 142)

A 200 mg (1 mmol) de 6-bromo-N-(6-trifluormetil-piridin-3-il)-nicotinamida, foram adicionados 217 mg (1 mmol) de {4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético éster metílico em DME (20 mL), produto de adição de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]paládio (II) diclorometano (37 mg, 5 mol %), e solução aquosa de carbonato de sódio (2 mL) e a mistura foi agitada a 80 °C

durante a noite, sob N₂. Evaporada até a secagem e purificada passando por um tampão pequeno de gel de sílica (30 % acetato etílico em hexano), para dar (4-{4-[5-(6-trifluormetil-piridin-3-ilcarbamoil)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético éster metílico: M+1 = 498.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D6) (pg. 142)

A 60 mg (0.1 mmol) de (4-{4-[5-(6-trifluormetil-piridin-3-ilcarbamoila)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético éster metílico em THF / H₂O (10 mL; 4:1), 5 mL (4M) foi adicionada uma solução aquosa de hidróxido de lítio e a mistura foi agitada a 60°C por 5 horas. Acidificada com ácido hidrolórico concentrado, que precipitou o composto desejado. Filtrada e secada sob vácuo, para dar (4-{4-[5-(6-trifluormetil-piridin-3-ilcarbamoila)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético, que foi subseqüentemente dissolvido em metanol (5 mL) foram adicionados um equivalente de hidróxido de potássio e 2 mL de H₂O e a mistura resultante foi agitada a 40°C por 2 horas. Evaporada até a secagem, para dar (4-{4-[5-(6-trifluormetil-piridin-3-ilcarbamoil)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético como sal de potássio. M+1 = 484.1. HRMS = 484.1822. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) (pg. 142)

Alternativamente, o éster metílico pode ser dissolvido em THF e tratado com hidróxido de sódio aquoso (4 equiv.). A mistura pode depois ser agitada a 50 graus por 12 horas, sendo que, nesse ponto, água pode ser adicionada e a maior parte do solvente orgânico pode ser removida sob pressão reduzida. Adição de acetonitrila, seguida de refrigeração, pode dar um precipitado, que pode ser isolado por filtração, para dar o composto do título como o sal de sódio correspondente.

Seguindo procedimentos análogos, também podem ser preparados os seguintes compostos:

Exemplo	Nome	LC rt	Método	(M+H)+
Ex. 8-2	{4-[4-(5-isopropilcarbamoil-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético	1.19	A	381.1
Ex. 8-3	{4-[4-(6-Carbamoil-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético	1.13	A	338.8
Ex. 8-4	{4-[4-(6-Isopropilcarbamoil-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético	1.18	A	380.9

A presente invenção também abrange quaisquer sais dos exemplos descritos acima no presente. Particularmente, os sais de potásio, sódio, dos ácidos hidrolórico, metanossulfônico, fosfórico, sulfúrico, terc-butilamina e dietilamina. Os sais podem ser preparados pelos métodos descritos

5 no presente.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto com a seguinte estrutura

A-L1-B-C-D-L2-E

e sais farmacologicamente aceitáveis e prodrugas do mesmo, na qual

- 5 - A é um grupo alquila, cicloalquila, arila, ou heterocíclica substituído ou não substituído,
- L1 é selecionado do grupo que consiste em:
- * um grupo amina –NH-
- * um grupo amina substituído da fórmula –N(CH₃)-, -CH₂-NH- ou
- 10 -CH₂-CH₂-NH-,
- * um grupo amida –C(O)-NH-,
- * um grupo sulfonamida –S(O)₂-NH-, ou
- * um grupo uréia –NHC(O)-NH-,
- B é um grupo heteroarila, divalente, de 5 ou 6 membros, mono-
- 15 cíclico, substituído ou não substituído,
- C-D é selecionado das seguintes estruturas cíclicas:
- * C-D, em conjunto, é um grupo bifenila, divalente, substituído ou não substituído,
- * C é um grupo fenila, divalente, substituído ou não substituído, e
- 20 D é uma ligação simples,
- * C is um grupo fenila, divalente, substituído ou não substituído, e D é um anel monocíclico, não aromático, divalente, substituído ou não substituído, que é selecionado de um grupo cicloalquila, divalente, saturado ou insaturado ou de um grupo heterocicloalquila, divalente, saturado ou insa-
- 25 turado,
- * C-D, em conjunto, é um radical espiro, sendo que
- o primeiro componente cíclico é um componente cíclico fundido com benzo, sendo que o anel que está fundido na parte fenila é um anel de 5 ou 6 membros, que compreende, opcionalmente, um ou mais heteroátomos, sendo que o primeiro componente cíclico está ligado ao componente B
- 30 por meio de sua parte fenila, e
- o segundo componente cíclico é um radical de cicloalquila ou

cicloalquilidenila, que está ligado a L2,

- L2 é selecionado do grupo que consiste em:

* uma ligação simples,

* um radical divalente com a seguinte estrutura:

5 $-[R^1]_a-[R^2]_b-[C(O)]_c-[N(R^3)]_d-[R^4]_e-[R^5]_f-$

na qual

a é 0 ou 1,

b é 0 ou 1,

c é 0 ou 1,

10 d é 0 ou 1,

e é 0 ou 1,

f é 0 ou 1,

com as condições de que $(a+b+c+d+e+f) > 0$, e $c=1$ se $d=1$,

15 R^1 , R^2 , R^4 e R^5 , que podem ser iguais ou diferentes, são um radical alquila, cicloalquila, alquenila, alquinila, alquilenos, arila ou heterociclila, divalente, substituído ou não substituído,

R^3 é H ou hidrocarbila, ou R^3 e R^4 formam, junto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, um grupo heterocicloalquila de 5 ou 6 membros,

20 com a condição de que R^1 e R^2 não sejam ambos alquila se $c=1$ e $d=e=f=0$ e o átomo de carbono da carbonila esteja ligado ao componente E,

* um grupo alquilidenila, que está ligado ao componente D por meio de uma ligação dupla, e

- E é selecionado do grupo que consiste em:

25 * um grupo ácido sulfônico e derivados do mesmo,

* um grupo carboxila e derivados do mesmo, sendo que o átomo de carbono da carboxila está ligado a L2,

* um grupo ácido fosfônico e derivados do mesmo,

* um grupo alfa-ceto hidroxialquila,

30 * um grupo hidroxialquila, no qual o átomo de carbono ligado ao grupo hidroxila está substituído, ainda, com um ou dois grupos trifluormetila,

* um radical heterociclila de cinco membros, substituído ou não

substituído, que tem no anel pelo menos dois heteroátomos e pelo menos um átomo de carbono, sendo que

- o pelo menos um átomo de carbono do anel está ligado a dois heteroátomos;

5 • pelo menos um dos heteroátomos, aos quais o átomo de carbono do anel está ligado, é um membro do anel;

- e pelo menos um dos heteroátomos, aos quais o átomo de carbono do anel está ligado, ou pelo menos um dos heteroátomos do anel contém um átomo de hidrogênio;

10 com as condições de que

- L2 não é uma ligação simples ou um grupo alquila divalente, se o componente D for uma ligação simples,

- L2 não é uma ligação simples se o componente D for um grupo fenila, divalente, não substituído, ou E for um ácido carboxílico ou um derivado do mesmo,

15 - E não é um grupo carboxamida se L2 compreender um grupo amida,

- E não é um grupo $-\text{COOH}$ se D for uma ligação simples e L2 for um grupo $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{O})-$, no qual o átomo de carbono da carbonila está

20 ligado ao componente E,

- L2 não é um grupo N-metil piperidinila divalente se o componente E for um grupo piridinil-1,2,4-triazolila,

- L2 não é $-\text{C}(\text{O})-[\text{R}^4]_e-[\text{R}^5]_f-$ se C for um grupo fenila, divalente, substituído ou não substituído, e D for uma ligação simples,

25 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, sendo que A é selecionado do grupo que consiste em:

- um grupo fenila substituído ou não substituído,

- um grupo heterorila monocíclico ou bicíclico, substituído ou não

30 substituído,

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

3. Composto de acordo com a reivindicação 2, sendo que o gru-

po heteroarila monocíclico ou bicíclico é selecionado de um grupo piridina, oxadiazol, piridina N-óxido, pirazol, isoxazol, piridazina, pirimidina, pirazina, benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, oxazolpiridina, tiazolpiridina ou imidazolpiridina,

5 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

4. Composto de acordo com uma das reivindicações precedentes, sendo que o componente B é selecionado do grupo que consiste em:

- um grupo heteroarila divalente de 6 membros, no qual o heteroátomo é nitrogênio, e

10 - um grupo heteroarila divalente de 5 membros, no qual o heteroátomo é nitrogênio, oxigênio e/ou enxofre,
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

5. Composto de acordo com a reivindicação 4, sendo que o componente B é um grupo piridina substituído ou não substituído.

15 6. Composto de acordo com a reivindicação 4, sendo que o componente B é um grupo piridazina substituído ou não substituído.

7. Composto de acordo com a reivindicação 4, sendo que o componente B é um grupo pirimidina substituído ou não substituído.

8. Composto de acordo com a reivindicação 4, sendo que
20 o componente B é um grupo pirazina substituído ou não substituído.

9. Composto de acordo com a reivindicação 4, sendo que o componente B é um grupo oxazol substituído ou não substituído.

10. Composto de acordo com a reivindicação 4, sendo que o componente B é um grupo tiazol substituído ou não substituído.

25 11. Composto de acordo com uma das reivindicações precedentes, sendo que o componente D é selecionado do grupo que consiste em:

um grupo ciclohexila divalente, substituído ou não substituído,

um grupo heterocicloalquila divalente, substituído ou não substituído, não aromático, de 6 membros, no qual o heteroátomo é nitrogênio,

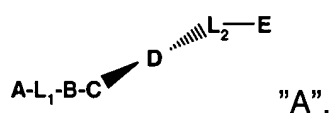
30 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

12. Composto de acordo com a reivindicação 11, sendo que o grupo heterocicloalquila de 6 membros é selecionado de um grupo piperidina

ou um grupo tetraidropiridina,

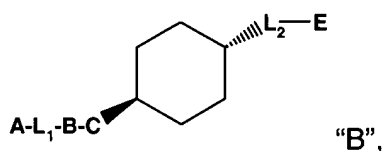
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

13. Composto de acordo com uma das reivindicações 11 a 12, em uma configuração trans, tal como representado pela figura "A"



5 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

14. Composto de acordo com a reivindicação 11, sendo que o componente D é um grupo ciclohexila divalente, substituído ou não substituído, em uma configuração trans, tal como representado pela figura "B"



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

10 15. Composto de acordo com uma das reivindicações 1 a 10, sendo que o primeiro componente do radical espiro é selecionado de um grupo indanila, um grupo benzo-tetraidrofurana, um grupo benzo-pirrolidinila, um grupo benzo-pirrolidinonila, ou um grupo benzo-piperidinila, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

15 16. Composto de acordo com a reivindicação 15, sendo que o segundo componente cíclico do radical espiro é selecionado de um grupo ciclohexila ou um grupo ciclohexilideila, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

20 17. Composto de acordo com uma das reivindicações precedentes, sendo que o radical divalente $-[R^1]_a-[R^2]_b-[C(O)]_c-[N(R^3)]_d-[R^4]_e-[R^5]_f-$ é selecionado do grupo que consiste em:

- um grupo alquila divalente, com 1 a 4 átomos de carbono,
- um grupo alquenila divalente, com de 2 a 3 átomos de carbono,
- um grupo $-C(O)-$,
- um grupo $-C(O)-[R^4]_e-R^5-$, no qual

25

* e é 0 e R^5 é selecionado do grupo que consiste em um grupo

C₁-C₄-alquila divalente, substituído ou não substituído, grupo C₁-C₄ alquila, grupo C₄-C₈ cicloalquila, grupo fenila ou grupo heterociclila de 5 ou 6 membros, ou

5 * e é 1, R⁴ é um grupo C₁-C₄-alquila, divalente, substituído ou não substituído, e R⁵ é um grupo C₄-C₈ cicloalquila divalente, substituído ou não substituído, grupo fenila ou grupo heterociclila de 5 ou 6 membros,

10 - um grupo -R¹-R²-, no qual R¹ é um grupo C₁-C₄-alquila divalente, substituído ou não substituído, e R² é um grupo C₄-C₈ cicloalquila divalente, substituído ou não substituído, um grupo fenila ou um grupo heterociclila de 5 ou 6 membros,

15 - um grupo -C(O)-NH-,
 - um grupo -(CH₂)₁₋₃-C(O)-NH-(CH₂)₁₋₃,
 - um grupo -C(O)-NH-R⁴-, no qual R⁴ é selecionado de um grupo C₁-C₇-alquila divalente, substituído ou não substituído, grupo ciclohexila ou grupo ciclopentila,

 - um grupo -C(O)-N(R³)-R⁴-, no qual R³ e R⁴ e o átomo de N formam, em conjunto, um anel de pirrolidina ou um anel de piperidina, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

20 18. Composto de acordo com uma das reivindicações 1 a 17, sendo que o grupo alquilidenila é =CH-, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

 19. Composto de acordo com uma das reivindicações precedentes, sendo que o grupo L1 é um grupo amina -NH-, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

25 20. Composto de acordo com uma das reivindicações 1 a 18, sendo que o grupo L1 é um grupo amida -C(O)NH- or -NHC(O)-, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

30 21. Composto de acordo com uma das reivindicações precedentes, sendo que o grupo carboxila ou o derivado do mesmo, que representa o componente E, é selecionado do grupo que consiste em:

- COOH,
- um grupo éster carboxílico,

- um grupo carboxamida,
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

22. Composto de acordo com uma das reivindicações 1 a 20,
sendo que o grupo ácido sulfônico ou o derivado do mesmo, que representa
5 o componente E, é selecionado do grupo que consiste em:

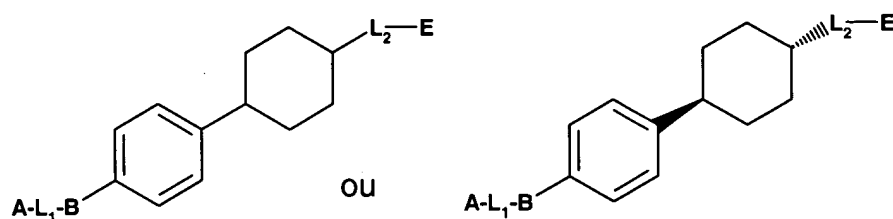
- um grupo $-S(O)_2-OH$
- um grupo $-S(O)_2-NHR^6$ no qual R^6 é selecionado de hidrogê-
nio, um grupo C_1-C_8 alquila, um grupo cicloalquila, um grupo arila, substituí-
do ou não substituído, um grupo heterociclila, substituído ou não substituído,
10 ou um grupo éster de ácido carboxílico,
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

23. Composto de acordo com uma das reivindicações 1 a 20,
sendo que o radical heterociclila de 5 membros, que representa o compo-
nente E, é selecionado do grupo que consiste em:

15 - um radical tetrazol,
- um radical triazol,
- um radical oxadiazol,
- um radical tiadiazol,
- um radical diazol,
20 - um radical oxazol,
- um radical tiazol,
- um radical oxatiadiazol,

sendo que o radical heterociclila tem, opcionalmente, um ou mais substituin-
tes, selecionados de um grupo oxo, um grupo hidroxila e/ou um grupo tiol,
25 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

24. Composto de acordo com uma das reivindicações 1 a 23 da
fórmula



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

25. Composto que é:

- (4-{4-[2-(3-Fluorfenilamino)-pirimidin-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- 5 {4-[4-(2-Fenilaminopirimidin-5-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético,
4-{4-[2-(3-Fluorfenilamino)-pirimidin-5-il]-fenil}-2,2-dimetil-4-oxo-ácido butírico,
- (1S,2S)-2-{4-[2-(3-Fluorfenilamino)-pirimidin-5-il]-benzoil}-ciclopentano ácido carboxílico,
- 10 (1S,2S)-2-{4-[2-(3-Clorofenilamino)-pirimidin-5-il]-benzoil}-ciclopentano ácido carboxílico,
- (4-{4-[2-(3-Metoxifenilamino)-tiazol-4-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- (4-{4-[2-(3-Fluorfenilamino)-tiazol-4-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- 15 (4-{4-[2-(2-Clorofenilamino)-tiazol-4-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- (4-{4-[2-(3-Cianofenilamino)-tiazol-4-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- (4-{4-[2-(3-Trifluormetilfenilamino)-tiazol-4-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- 20 (4-{4-[2-(3-Fluorfenilamino)-tiazol-4-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- 3-{4'-[2-(3-Fluorfenilamino)-tiazol-4-il]-bifenil-4-il}-ácido propiônico,
- 25 {4'-[2-(3-Fluorfenilamino)-tiazol-4-il]-bifenil-4-il}-ácido acético,
(4-{4-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- (4-{4-[2-(4-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- 30 (4-{4-[2-(4-Metoxifenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- (4-{4-[2-(2-Fluorfenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido

- acético,
- {4-[4-(2-Fenilaminooxazol-5-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético,
- (4-{4-[2-(3-Fluorfenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido
- acético,
- 5 (4-{4-[2-(2-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido
- acético,
- (4-{4-[2-(3-Cianofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido
- acético,
- {4-[4-(2-Ciclohexilaminooxazol-5-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acéti-
- 10 co,
- (4-{4-[2-(3,4-Diclorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-
- ácido acético,
- (4-{4-[2-(3-Cloro-4-fluorfenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-
- ácido acético,
- 15 (4-{4-[2-(4-Cloro-3-trifluormetilfenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-
- ciclohexil)-ácido acético,
- (4-{4-[2-(3,5-Difluorfenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido
- acético,
- (4-{4-[2-(3,5-Diclorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-
- 20 ácido acético,
- (4-{4-[2-(2-Cloro-4-trifluormetilfenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-
- ciclohexil)-ácido acético,
- (4-{4-[2-(2-Trifluormetilfenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-
- ácido acético,
- 25 (4-{4-[2-(3-Fluor-4-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-
- ácido acético,
- {4-[4-(2-p-Tolilaminooxazol-5-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético,
- (4-{4-[2-(3-Cloro-4-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-
- ácido acético,
- 30 4-(4-{4-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido
- butírico,
- (E)-4-(4-{4-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-

- but-2-ácido enólico,
 3-[2-(4-{4-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-
 acetilamino]-ácido propiônico,
 {[2-(4-{4-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-
 5 acetil]-metil-amino}-ácido acético,
 {4'-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ácido acético,
 3-{4'-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ácido propiô-
 nico,
 4-{4'-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-bifenil-4-il}-2,2-dimetil-4-
 10 oxo-ácido butírico,
 4-{4'-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-bifenil-4-il}-4-oxo-ácido
 butírico,
 4-{4'-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-bifenil-4-carbonil}-
 ciclohexano-ácido carboxílico,
 15 (4-{4-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-3,6-diidro-2H-
 piridin-1-il)-oxo-ácido acético,
 4-{4-[2-(3-Cloro-fenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-3,6-diidro-2H-
 piridina-1-amida de ácido sulfônico,
 4-{4-[2-(3-Cloro-fenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-3,6-diidro-2H-
 20 piridina-1-amida de ácido sulfônico-N-ácido carboxílico éster terc-butílico,
 4-(4-{4-[2-(3-Cloro-fenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-3,6-diidro-2H-
 piridin-1-il)-2,2-dimetil-4-oxo-ácido butírico,
 4-(4-{4-[2-(3-Cloro-fenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-3,6-diidro-2H-
 piridin-1-il)-4-oxo-ácido butírico,
 25 2-(4-{4-[2-(3-Cloro-fenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-3,6-diidro-2H-
 piridina-1-carbonil)-ácido benzóico,
 (1R,2R)-2-{4'-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-bifenil-4-
 carbonil}-ciclohexano-ácido carboxílico,
 (trans)-2-{4'-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-bifenil-4-carbonil}-
 30 ciclohexano-ácido carboxílico,
 (trans)-2-{4'-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-bifenil-4-carbonil}-
 ciclopentano-ácido carboxílico,

- (4-{4'-[2-(3-Cloro-fenilamino)-oxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclohexil)-ácido acético,
- (4-{5-[6-(6-Trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-spirociclohexilidenil-1,1'-indanil}-ácido acético,
- 5 (4-{5-[6-(6-Trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-espirociclohexil-1,1'-indanil}-ácido acético,
- (4-{4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- (4-{4-[6-(3-Metilfenilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido a-
- 10 cético,
- (4-{4-[6-(3-Trifluormetilfenilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- (4-{4-[6-(3-Metoxifenilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- 15 (4-{4-[6-(2-Fluorfenilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- (4-{4-[6-(2-Metoxifenilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- (4-{4-[6-(2-Metoxifenilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido
- 20 acético,
- (4-{4-[5-(6-Trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- (4-{4-[5-(Piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- 25 {4-[4-(5-Fenilaminopiridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético,
- (4-{4-[5-(5-Cianopiridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- (4-{4-[5-(5-Trifluormetilpiridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- 30 (4-{4-[5-(4-Trifluormetilfenilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- (4-{4-[5-(5-Metilpiridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-

- ácido acético,
 (4-{4-[5-(5-Trifluormetilpiridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-
 ciclohexil)-ácido acético éster metílico,
 (4-{4-[5-(5-Cloropiridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-
- 5 ácido acético,
 (4-{4-[5-(6-Metoxipiridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-
 ácido acético,
 (4-{4-[5-(5-Fluorpiridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-
 ácido acético,
- 10 (4-{4-[5-(6-Acetilaminopiridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-
 ciclohexil)-ácido acético,
 {4-[4-(3-Metoxi-5-fenilamino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido
 acético,
 {4-[4-(3-Metoxi-5-(3-fluorfenil)amino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-
- 15 ácido acético,
 {4-[4-(3-Metoxi-5-(4-trifluormetil-fenil)amino-piridin-2-il)-fenil]-
 ciclohexil}-ácido acético,
 {4-[4-(3-Metoxi-5-(3-clorofenil)amino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-
 ácido acético,
- 20 (4-{4-[5-(3-Fluor-fenilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido
 acético,
 (4-{4-[5-(3-Cloro-fenilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido
 acético,
 (4-{4-[5-(1-Metil-1H-pirazol-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-
- 25 ciclohexil)-ácido acético,
 (4-{4-[5-(5-Fluor-6-metoxi-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-
 ciclohexil)-ácido acético,
 (4-{4-[5-(Isoxazol-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido
 acético,
- 30 (4-{5-[5-(6-Trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-
 espirociclohexilidenil-1,1'-indanil}-ácido acético,
 (4-{4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido

- acético,
 (4-{4-[6-(3-Fluor-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido
 acético,
 {4-[4-(6-m-Tolilamino-piridazin-3-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acéti-
 5 co,
 (4-{4-[6-(3-Trifluormetil-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-
 ciclohexil)-ácido acético,
 (4-{4-[6-(3-Metoxi-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-
 ácido acético,
 10 (4-{4-[6-(3-Ciano-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido
 acético,
 (4-{4-[6-(2-Fluor-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido
 acético,
 (4-{4-[6-(4-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido
 15 acético,
 {4-[4-(6-p-Tolilamino-piridazin-3-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético,
 (4-{4-[6-(4-Trifluormetil-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-
 ciclohexil)-ácido acético,
 (4-{4-[6-(3-Cloro-4-metoxi-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-
 20 ciclohexil)-ácido acético,
 (4-{4-[6-(3-Cloro-2-metil-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-
 ciclohexil)-ácido acético,
 {4-[4-(6-Fenilamino-piridazin-3-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético,
 (4-{4-[6-(3-Cloro-2-metoxi-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-
 25 ciclohexil)-ácido acético,
 (4-{4-[6-(2-Metoxi-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-
 ácido acético,
 (4-{4-[6-(4-Metoxi-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-
 ácido acético,
 30 (4-{4-[6-(6-Trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-
 ciclohexil)-ácido acético,
 (4-{4-[6-(4-Trifluormetoxi-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-

- ciclohexil)-ácido acético,
 (4-{4-[6-(4-Fluor-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido
 acético,
- (4-{4-[6-(6-Amino-piridin-3-ilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-
 5 ciclohexil)-ácido acético,
 (4-{4-[6-(Metil-m-tolil-amino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido
 acético,
 [4-(4-{6-[(3-Cloro-fenil)-metil-amino]-piridazin-3-il}-fenil)-
 ciclohexil]-ácido acético,
- 10 [4-(4-{6-[(3-Metoxi-fenil)-metil-amino]-piridazin-3-il}-fenil)-
 ciclohexil]-ácido acético,
 (4-{4-[6-(2-Metil-6-trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridazin-3-il]-
 fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
 (4-{4-[6-(3-Cloro-2-metoxi-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-
- 15 ciclohexil)-ácido acético,
 2-{4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-benzoilamino}-3-metil-
 ácido butírico,
 (S)-1-{4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-benzoil}-pirrolidina-
 2-ácido carboxílico,
- 20 (1S,2R)-2-{4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-
 benzoilamino}-ciclopentano-ácido carboxílico,
 3-{4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-benzoilamino}-ácido
 propiônico,
 (S)-3-{4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-benzoilamino}-5-
- 25 metil-ácido hexanóico,
 (1S,2R)-2-{4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-
 benzoilamino}-ciclohexano-ácido carboxílico,
 (S)-1-{4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-benzoil}-piperidina-
 2-ácido carboxílico,
- 30 2-{4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-benzoilamino}-2-metil-
 ácido propiônico,
 4-{4-[6-(3-Trifluormetil-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-

- ciclohexano-ácido carboxílico,
 2-(4-{4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-
 acetamida,
 (6-{4-[4-(2H-Tetrazol-5-ilmetil)-ciclohexil]-fenil}-piridazin-3-il)-(6-
 5 trifluormetil-piridin-3-il)-amina,
 3-(4-{4-[6-(6-Trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-
 ciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona,
 (1-{4-[6-(3-Trifluormetil-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-piperidin-
 4-il)-ácido acético,
 10 (4-{4-[4-Metil-6-(6-trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridazin-3-il]-
 fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
 (4-{4-[4-Metil-6-(4-trifluormetil-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-
 ciclohexil)-ácido acético,
 (4-{4-[5-(6-Trifluormetil-piridin-3-ilamino)-pirazin-2-il]-fenil}-
 15 ciclohexil)-ácido acético,
 (4-{4-[5-(2,2-Dimetil-propionilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-
 ácido acético,
 (4-{4-[5-(Benzoxazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido
 acético,
 20 (4-{4-[6-(6-Metoxi-piridin-3-ilamino)-5-metil-piridin-3-il]-fenil}-
 ciclohexil)-ácido acético,
 (4-{4-[5-Fluor-6-(6-metoxi-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-fenil}-
 ciclohexil)-ácido acético,
 Oxo-(4-{4-[6-(6-trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-fenil}-
 25 ciclohexil)-ácido acético,
 {4-[4-(5-Acetilamino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético,
 (4-{4-[5-(3-Trifluormetil-benzoilamino)-piridin-2-il]-fenil}-
 ciclohexil)-ácido acético,
 [4-(4-{5-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-
 30 ácido acético,
 [4-(4-{5-[3-(4-Trifluormetoxi-fenil)-ureido]-piridin-2-il}-fenil)-
 ciclohexil]-ácido acético,

- [4-(4-{5-[3-(2-Trifluormetil-fenil)-ureido]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético,
- (4-{4-[5-(3-o-Tolil-ureido)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- 5 [4-(4-{5-[(1-Metil-1H-indol-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético,
- [4-(4-{5-[(1H-Indol-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético,
- 10 [4-(4-{5-[(Piridina-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético,
- [4-(4-{5-[(6-Metil-piridina-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético,
- [4-(4-{5-[(5-Bromo-piridina-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético,
- 15 [4-(4-{5-[(5-Cloro-6-metoxi-piridina-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético,
- [4-(4-{5-[(5-Isobutil-isoxazol-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético,
- [4-(4-{5-[(3-tert-Butil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético,
- 20 [4-(4-{5-[(5-tert-Butil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético,
- [4-(4-{5-[(5-Isopropil-isoxazol-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético,
- 25 {4-[4-(5-Isobutoxycarbonilamino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético,
- [4-(4-{5-[(S)-5-Oxo-pirrolidina-2-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético,
- (4-{4-[5-(4-Fluor-3-trifluormetil-benzoilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- 30 (4-{4-[5-(4-Trifluormetil-benzoilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,

- [4-(4-{5-[(6-Trifluormetil-piridina-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético,
- (4-{4-[5-(3-Fluor-5-trifluormetil-benzoilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- 5 [4-(4-{5-[(Tetraidro-piran-4-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético,
- [4-(4-{5-[(5-Bromo-2-metoxi-piridina-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético,
- [4-(4-{5-[(1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético,
- 10 [4-(4-{5-[(5-Metoxi-1H-indol-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético,
- [4-(4-{5-[(2,5-Dimetil-1H-pirrol-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético,
- 15 [4-(4-{5-[(1-Metil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético,
- {4-[4-(5-{[4-(Morfolina-4-sulfonil)-1H-pirrol-2-carbonil]-amino}-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil]-ácido acético,
- (4-{4-[5-(2-Fluor-2-metil-propionilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- 20 [4-(4-{5-[(1-Metil-3-trifluormetil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético éster metílico,
- (4-{4-[5-(2-Metil-2-pirazol-1-il-propionilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- 25 [4-(4-{5-[(5-Isopropil-isoxazol-4-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético,
- [4-(4-{5-[(1-Metil-3-trifluormetil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético,
- [4-(4-{5-[(5-Ciclopropil-isoxazol-4-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético,
- 30 [4-(4-{5-[(5-Ciclopropil-isoxazol-4-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético éster metílico,

- [4-(4-{5-[(5-Ciclopropil-isoxazol-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético,
- [4-(4-{5-[(6-Metoxi-piridina-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético,
- 5 (4-{4-[5-(2,2-Dimetil-butilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- (4-{4-[5-(2-Metoxi-2-metil-propionilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- [4-(4-{5-[(1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético,
- 10 (4-{4-[5-(Tetraidro-piran-4-iloxicarbonilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- (4-{4-[5-(5-Ciclopropilmetoxicarbonilamino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético,
- 15 (4-{4-[5-(Tetraidro-furan-2-ilmetoxicarbonilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- (4-{4-[5-(Tetraidro-piran-2-ilmetoxicarbonilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- (4-{4-[5-(3-Metil-oxetan-3-ilmetoxicarbonilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- 20 (4-{4-[5-(Tetraidro-piran-4-ilmetoxicarbonilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- (4-{4-[5-(2-Metil-piridin-3-ilmetoxicarbonilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- 25 [4-(4-{5-[3-(4-Cloro-3-trifluormetil-fenil)-ureido]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-ácido acético,
- {4-[4-(5-Isopropilcarbamoíla-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético,
- {4-[4-(6-Carbamoíla-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético,
- 30 {4-[4-(6-Isopropilcarbamoíla-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-ácido acético,
- (4-{4-[5-(6-Trifluormetil-piridin-3-ilcarbamoíla)-piridin-2-il]-fenil}-

- ciclohexil)-ácido acético,
 (4-{4-[5-(4-Trifluormetil-benzenesulfonilamino)-piridin-2-il]-fenil}-
 ciclohexil)-ácido acético,
 (4-{4-[5-(3-Trifluormetil-benzenesulfonilamino)-piridin-2-il]-fenil}-
 5 ciclohexil)-ácido acético,
 (4-{4-[5-(1,2-Dimetil-1H-imidazol-4-sulfonilamino)-piridin-2-il]-
 fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
 (4-{4-[5-(5-Fluor-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-
 ácido acético,
 10 (4-{4-[5-(6-Isopropoxi-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-
 ciclohexil)-ácido acético,
 (4-{4-[5-(5-Bromo-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-
 ácido acético,
 (4-{4-[5-(2-Metoxi-pirimidin-5-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-
 15 ciclohexil)-ácido acético,
 (4-{4-[5-(6-Metilsulfanil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-
 ciclohexil)-ácido acético,
 (4-{4-[5-([1,2,4]Triazin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-
 ácido acético,
 20 (4-{4-[5-(2-Dimetilamino-pirimidin-5-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-
 ciclohexil)-ácido acético,
 (4-{4-[5-(5-Metilsulfanil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-
 ciclohexil)-ácido acético,
 (4-{4-[5-(3,5-Difluor-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-
 25 ciclohexil)-ácido acético,
 (4-{4-[5-(6-Trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-
 ciclohexil)-ácido acético éster metílico,
 (4-{4-[5-(5-Cloro-6-metoxi-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-
 ciclohexil)-ácido acético,
 30 (4-{4-[5-(5-Fluor-4-metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-
 ciclohexil)-ácido acético,
 (4-{4-[5-(3-Cloro-5-metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-

- ciclohexil)-ácido acético,
 (4-{4-[5-(5-Difluormetil-6-metoxi-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
 (4-{4-[5-(5-Metanossulfonil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- 5 ciclohexil)-ácido acético,
 (4-{4-[3-Fluor-5-(6-trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
 (4-{4-[5-(1H-Benzoimidazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- 10 (4-{4-[5-(5-Trifluormetil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
 (4-{4-[5-(6-Metil-benzoxazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
 (4-{4-[5-(2-Metil-5-trifluormetil-2H-pirazol-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- 15 fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
 (4-{4-[5-(6-Cloro-benzoxazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético éster metílico,
 (4-{4-[5-(6-Cloro-benzoxazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- 20 (4-{4-[5-(5-Cloro-6-metoxi-benzoxazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
 (4-{4-[5-(5-tert-Butil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
 (4-{4-[2-(6-Trifluormetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético,
- 25 ciclohexil)-ácido acético,
 (4-{4-[2-(5-Cloro-piridin-2-ilamino)-pirimidin-5-il]-fenil}-ciclohexil)-ácido acético
 Oxo-(4-{4-[6-(6-trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-fenil}-piperidin-1-il)-ácido acético,
- 30 (4-Hidroxi-4-{4-[6-(6-trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-fenil}-piperidin-1-il)-ácido acético,
 (4-{4-[6-(2-Metil-6-trifluormetil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-fenil}-

ciclohexil)-ácido acético,

ou, em cada caso, um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

26. Composição farmacêutica, que compreende o composto de acordo com uma das reivindicações 1 a 25 e um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

27. Uso de um composto de acordo com uma das reivindicações precedentes, ou uma prodroga ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para a produção de um medicamento para a prevenção ou tratamento de doenças ou distúrbios associados à atividade de DGAT1.

28. Uso de um composto com a seguinte estrutura:

A-L1-B-C-D-L2-E

sendo que

- A é um grupo alquila, cicloalquila, arila, ou heterociclila substituído ou não substituído,

- L1 é selecionado do grupo que consiste em:

* um grupo amina -NH-

* um grupo amina substituído da fórmula -N(CH₃)-, -CH₂-NH- ou -CH₂-CH₂-NH-,

* um grupo amida -C(O)-NH-,

* um grupo sulfonamida -S(O)₂-NH-, ou

* um grupo uréia -NHC(O)-NH-,

- B é um grupo heteroarila, divalente, de 5 ou 6 membros, monocíclico, substituído ou não substituído,

- C-D é selecionado das seguintes estruturas cíclicas:

* C-D, em conjunto, é um grupo bifenila, divalente, substituído ou não substituído,

* C é um grupo fenila, divalente, substituído ou não substituído, e D é uma ligação simples,

* C é um grupo fenila, divalente, substituído ou não substituído, e D é um anel monocíclico, não aromático, divalente, substituído ou não substituído, que é selecionado de um grupo cicloalquila, divalente, saturado ou insaturado ou de um grupo heterocicloalquila, divalente, saturado ou insa-

turado,

* C-D, em conjunto, é um radical espiro, sendo que

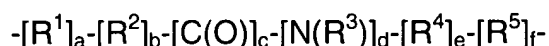
- o primeiro componente cíclico é um componente cíclico fundido com benzo, sendo que o anel que está fundido na parte fenila é um anel de 5 ou 6 membros, que compreende, opcionalmente, um ou mais heteroátomos, sendo que o primeiro componente cíclico está ligado ao componente B por meio de sua parte fenila, e

• o segundo componente cíclico é um radical de cicloalquila ou cicloalquilidenila, que está ligado a L2,

10 - L2 é selecionado do grupo que consiste em:

* uma ligação simples,

* um radical divalente com a seguinte estrutura:



na qual

15 a é 0 ou 1,

b é 0 ou 1,

c é 0 ou 1,

d é 0 ou 1,

e é 0 ou 1,

20 f é 0 ou 1,

com a condição de que $(a+b+c+d+e+f) > 0$, e $c=1$ se $d=1$,

R^1 , R^2 , R^4 e R^5 , que podem ser iguais ou diferentes, são um radical alquila, cicloalquila, alquenila, alquinila, alquileno, arila ou heterociclila, divalente, substituído ou não substituído,

25 R^3 é H ou hidrocarbila, ou R^3 e R^4 formam, junto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, um grupo heterocicloalquila de 5 ou 6 membros,

um grupo aiquilidenila, que está ligado ao componente D por meio de uma ligação dupla,

30 com a condição de que L2 não é $-C(O)-[R^4]_e-[R^5]_f-$ se C for um grupo fenila, divalente, substituído ou não substituído, e D for uma ligação simples,

- E é selecionado do grupo que consiste em:

- * um grupo ácido sulfônico e derivados do mesmo,
 - * um grupo carboxila e derivados do mesmo, sendo que o átomo de carbono da carboxila está ligado a L2,
 - * um grupo ácido fosfônico e derivados do mesmo,
 - 5 * um grupo alfa-ceto hidroxialquila,
 - * um grupo hidroxialquila, no qual o átomo de carbono ligado ao grupo hidroxila está substituído, ainda, com um ou dois grupos trifluormetila,
 - * um radical heterocíclica de cinco membros, substituído ou não substituído, que tem no anel pelo menos dois heteroátomos e pelo menos
 - 10 um átomo de carbono, sendo que
 - o pelo menos um átomo de carbono do anel está ligado a dois heteroátomos;
 - pelo menos um dos heteroátomos, aos quais o átomo de carbono do anel está ligado, é um membro do anel;
 - 15 • e pelo menos um dos heteroátomos, aos quais o átomo de carbono do anel está ligado, ou pelo menos um dos heteroátomos do anel contém um átomo de hidrogênio;
 - ou uma prodroga ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para a produção de um medicamento para o tratamento de distúrbios associados a
 - 20 DGAT1.
29. Combinação farmacêutica, que compreende:
- i) um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações
 - 1 a 24, e
 - ii) pelo menos um composto selecionado de
 - 25 a) agentes antidiabéticos,
 - b) agentes hipolipidêmicos,
 - c) agentes anti-obesidade,
 - d) agentes hipertensivos,
 - e) agonistas de receptores proliferadores-ativadores de peroxi-
 - 30 soma.
30. Combinação farmacêutica de acordo com a reivindicação 29, que é uma combinação fixa ou uma combinação livre.

31. Composição farmacêutica, que compreende:

i) um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, e

ii) pelo menos um composto selecionado de

5

a) agentes antidiabéticos,

b) agentes hipolipidêmicos,

c) agentes anti-obesidade,

d) agentes hipertensivos,

10 e) agonistas de receptores proliferadores-ativadores de peroxi-
soma,

iii) um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis.

32. Combinação farmacêutica de acordo com a reivindicação 29 ou uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 31 para o tratamento de resistência à insulina, intolerância à glicose, diabetes do tipo 2, 15 obesidade, hipertensão, doenças isquêmicas dos vasos sanguíneos grandes e pequenos, dislipidemia, aterosclerose, restenose vascular, síndrome do intestino irritado, pancreatite, câncer, osteoporose, doenças neurodegenerativas músculo-esqueléticas, doenças neurodegenerativas, doenças infecciosas, e doenças que envolvem inflamação e o sistema imunológico.

20 33. Combinação farmacêutica de acordo com a reivindicação 29 ou uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 31, para uso como medicamento.

34. Uso de uma combinação farmacêutica de acordo com a reivindicação 29 ou uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 25 31, para a preparação de um medicamento para tratar e prevenir doenças ou distúrbios associados à atividade de DGAT1.

35. Método para tratar ou prevenir doenças ou distúrbios associados à atividade de DGAT1, sendo que o método compreende administrar a um mamífero que necessita da mesma uma quantidade terapeuticamente 30 eficaz de um composto de acordo com uma das reivindicações 1 a 25.

36. Método para tratar ou prevenir doenças ou distúrbios associados à atividade de DGAT1, sendo que o método compreende administrar a

um mamífero que necessite da mesma uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma composição de acordo com uma das reivindicações 29 a 31.

37. Uso ou método de acordo com uma das reivindicações precedentes, sendo que o distúrbio é selecionado de distúrbios metabólicos, tais como obesidade, diabetes, anorexia nervosa, bulimia, caquexia, síndrome X, resistência à insulina, hipoglicemia, hiperglicemia, hiperuricemia, hiperinsulinemia, hipercolésterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, dislipidemia mista, hipertrigliceridemia e doença hepática gordurosa, não alcoólica; doenças cardiovasculares, tais como aterosclerose, arteriosclerose, insuficiência cardíaca aguda, insuficiência cardíaca congestiva, doença arterial coronária, cardiomiopatia, infarto do miocárdio, agina pectoris, hipertensão, hipotensão, acidente vascular cerebral, isquemia, lesão de reperfusão isquêmica, aneurisma, restenose e estenose vascular; doenças neoplásicas, tais como tumores sólidos, câncer de pele, melanoma, linfoma e cânceres endoteliais, por exemplo, câncer de mama, câncer de pulmão, câncer colorretal, câncer do estômago, outros cânceres do trato gastrointestinal (por exemplo, câncer do esôfago e câncer pancreático), câncer da próstata, câncer dos rins, câncer do fígado, câncer da bexiga, câncer cervical, câncer uterino, câncer testicular e câncer ovariano; doenças dermatológicas, tal como acne vulgaris.
- Em ainda outro aspecto, a presente invenção põe à disposição métodos para usar um composto ou composição da invenção como um anorético.

RESUMO

Patente de Invenção: "COMPOSTOS".

A presente invenção refere-se à disposição compostos orgânicos com a seguinte estrutura:

5

A-L1-B-C-D-L2-E

que são úteis para o tratamento ou prevenção de doenças ou distúrbios associados à atividade de DGAT1 em animais, particularmente, humanos.