



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

(21) **PI0711399-4 A2**

(22) Data de Depósito: 30/04/2007
(43) Data da Publicação: 01/11/2011
(RPI 2130)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 239/34
A61K 31/513
A61P 3/10

(54) **Título:** ÁCIDOS CARBOXÍLICOS 4,5-DIFENIL-
PRIMIDINIL-ÓXIL OU -MERCAPTO SUBSTITUÍDOS,
MÉTODO PARA A PRODUÇÃO E SEU COMO
MEDICAMENTOS

(30) **Prioridade Unionista:** 11/05/2006 DE 10 2006 021 872.8

(73) **Titular(es):** Sanofi-Aventis

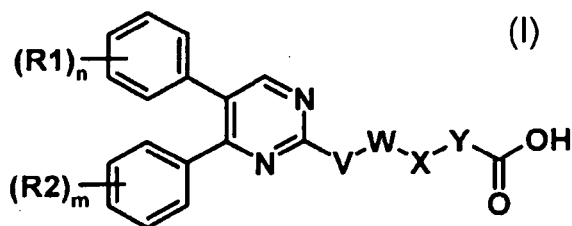
(72) **Inventor(es):** Andreas Herling, Elisabeth Defossa, Guido
Haschke, Jochen Goerlitzer, Siegfried Stengelin, Stefan Bartoschek,
Thomas Klabunde, Viktoria Drosou

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2007003803 de
30/04/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/131619de
22/11/2007

(57) **Resumo:** ÁCIDOS CARBOXÍLICOS 4,5-DIFENIL-
PIRIMIDINIL-ÓXI OU -MERCAPTO SUBSTITUÍDOS, MÉTODO PARA
A PRODUÇÃO E SEU USO COMO MEDICAMENTOS. A presente
invenção refere-se a ácidos carboxílicos 4,5-difenil- pirimidinil-amino
substituídos e a seus sais fisiologicamente compatíveis. A invenção
também refere-se a compostos de fórmula (1), em que R1, R2, R3, n,
m, V, W, X e Y são definidos conforme citado na descrição, e refere-se
a seus sais fisiologicamente compatíveis. Os ditos compostos são
adequados, por exemplo, para o tratamento de diabetes



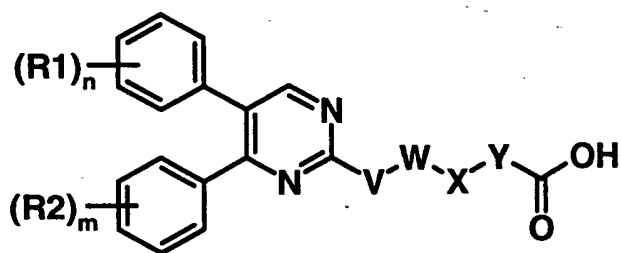
Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**ÁCIDOS CARBOXÍLICOS 4,5-DIFENIL-PIRIMIDINIL-ÓXI OU -MERCAPTO SUBSTITUÍDOS, MÉTODO PARA A PRODUÇÃO E SEU USO COMO MEDICAMENTOS**".

5 A invenção refere-se a ácidos carboxílicos 4,5-difenil-pirimidinil-óxi ou -mercapto substituídos e refere-se a seus sais fisiologicamente tolerados.

Compostos de estrutura similar foram descritos na técnica anterior (veja WO 2004/029204).

10 A invenção se baseou no objetivo de apresentar compostos que apresentassem um efeito terapêuticamente utilizável. O objetivo era, em particular, o de encontrar novos compostos adequados para o tratamento de hiperglicemia e diabetes.

A invenção, conseqüentemente, refere-se a compostos de fórmula I,



em que os significados são:

R1 e R2, independentemente entre si, são (C₁-C₆)-alquila, O-(C₁-C₆)-alquila, NH₂, NH(C₁-C₄)-alquila, N[(C₁-C₄)-alquila]₂, OH, CN, F, Cl, Br, O-fenila, CF₃, OCF₃ ou OCH₃, em que a alquila pode ser substituída uma ou
20 mais vezes por F, Cl, Br ou CN;

n é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

m é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

V é O, S, SO ou SO₂;

W é uma ligação, (C₁-C₇)-alquileno, (C₂-C₇)-alcenileno ou (C₂-C₇)-alcinileno, em que alquileno, alcenileno e alcinileno podem ser substituídos uma ou mais vezes por R3;

X é um anel (C₃-C₁₂)-cicloalquila mono-, bi- ou tricíclico, em que o anel cicloalquila pode ser substituído uma ou mais vezes por R₄;

Y é uma ligação, (C₁-C₄)-alquilenos, (C₂-C₄)-alcenilenos ou (C₂-C₄)-alcinilenos, em que alquilenos, alcenilenos e alcinilenos podem ser substituídos uma ou mais vezes por R₃;

R₃ é NH₂, NH(C₁-C₄)-alquila, N[(C₁-C₄)-alquila]₂, F, Cl, Br, CN, OH, O-(C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-alquila, (C₂-C₆)-alcenila ou (C₂-C₆)-alcinila, em que alquila, alcenila e alcinila podem ser substituídos uma ou mais vezes por F, Cl, Br ou CN;

R₄ é F, Cl, Br, CN, (C₁-C₄)-alquila ou O-(C₁-C₄)-alquila, em que a alquila pode ser substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br ou CN;

e seus sais fisiologicamente tolerados.

Dá-se preferência a compostos de fórmula I em que um ou mais radicais tenham os seguintes significados:

R₁, R₂, independentemente entre si, são (C₁-C₆)-alquila, O-(C₁-C₆)-alquila, NH₂, NH(C₁-C₄)-alquila, N[(C₁-C₄)-alquila]₂, OH, CN, F, Cl, Br, O-fenila, CF₃, OCF₃ ou OCH₃, em que a alquila pode ser substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br ou CN;

n é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

m é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

V é O, S ou SO;

W é uma ligação, (C₁-C₇)-alquilenos, (C₂-C₇)-alcenilenos ou (C₂-C₇)-alcinilenos, em que alquilenos, alcenilenos e alcinilenos podem ser substituídos uma ou mais vezes por R₃;

X é um anel (C₃-C₁₂)-cicloalquila mono-, bi- ou tricíclico, em que o anel cicloalquila pode ser substituído uma ou mais vezes por R₄;

Y é uma ligação, (C₁-C₄)-alquilenos, (C₂-C₄)-alcenilenos ou (C₂-C₄)-alcinilenos, em que alquilenos, alcenilenos e alcinilenos podem ser substituídos uma ou mais vezes por R₃;

R₃ é NH₂, NH(C₁-C₄)-alquila, N[(C₁-C₄)-alquila]₂, F, Cl, Br, CN, OH, O-(C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-alquila, (C₂-C₆)-alcenila ou (C₂-C₆)-alcinila, em que alquila, alcenila e alcinila podem ser substituídos uma ou mais vezes por

F, Cl, Br ou CN;

R4 é F, Cl, Br, CN, (C₁-C₄)-alquila ou O-(C₁-C₄)-alquila, em que a alquila pode ser substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br ou CN; e seus sais fisiologicamente tolerados.

- 5 Dá-se preferência particular a compostos de fórmula I em que um ou mais radicais tenham os seguintes significados:

R1, R2, independentemente entre si, são (C₁-C₆)-alquila, O-(C₁-C₆)-alquila, OH, CN, F, Cl, Br, O-fenila, CF₃, OCF₃ ou OCH₃;

n é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

10 m é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

V é O ou S;

W é uma ligação ou (C₁-C₇)-alquilenos;

X é um anel (C₃-C₁₂)-cicloalquila mono-, bi- ou tricíclico, em que o anel cicloalquila pode ser substituído uma ou mais vezes por R4;

15 Y é uma ligação ou (C₁-C₄)-alquilenos;

R4 é F, Cl, Br, CN, (C₁-C₄)-alquila ou O-(C₁-C₄)-alquila;

e seus sais fisiologicamente tolerados.

Dá-se preferência muito particular a compostos de fórmula I em que um ou mais radicais tenham os seguintes significados:

20 R1, R2, independentemente entre si, são (C₁-C₆)-alquila, O-(C₁-C₆)-alquila, OH, CN, F, Cl, Br, O-fenila, CF₃, OCF₃ ou OCH₃;

n é 0;

m é 0;

V é O ou S;

25 W é uma ligação ou (C₁-C₇)-alquilenos;

X é um anel (C₃-C₁₂)-cicloalquila mono- ou bicíclico;

Y é uma ligação ou (C₁-C₄)-alquilenos;

e seus sais fisiologicamente tolerados.

- 30 Se os radicais ou substituintes puderem ocorrer mais de uma vez nos compostos de fórmula I, eles podem todos, independentemente entre si, ter o significado apresentado e ser iguais ou diferentes.

Os radicais alquila, alcenila, alcinila, alquilenos, alcenilenos e alci-

nileno nos radicais W, Y R1, R2, R3 e R4 podem ser de cadeia linear ou ramificada.

A invenção refere-se a compostos de fórmula I na forma de seus sais, racematos, misturas racêmicas e enantiômeros e diastereômeros puros e suas misturas.

Sais fisiologicamente tolerados, porque sua solubilidade em água é maior que a dos compostos iniciais ou básicos, são particularmente adequados para aplicações médicas. Esses sais têm de ter um ânion ou cátion fisiologicamente tolerado. Sais de adição de ácido fisiologicamente tolerados adequados dos compostos da invenção são sais de ácidos inorgânicos, como ácido clorídrico, ácidos bromídricos, fosfórico, metafosfórico, nítrico, sulfônico e sulfúrico, e ácidos orgânicos, como, por exemplo, ácido acético, ácidos benzenossulfônico, benzóico, cítrico, etanossulfônico, fumárico, glucônico, glicólico, isetiônico, láctico, lactobiônico, maléico, málico, metanossulfônico, succínico, p-toluenossulfônico e tartárico. O sal de cloro é particularmente preferido para fins médicos.

Sais básicos fisiologicamente tolerados adequados são sais de amônio, sais de metais alcalinos (como sais de sódio e potássio), sais de metais alcalino-terrosos (como sais de magnésio e cálcio), sais de zinco e sais de trometamol (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol), dietanolamina, lisina, arginina, colina, meglumina ou etilenodiamina.

Sais com um ânion ou cátion fisiologicamente não tolerado também pertencem ao âmbito da invenção como intermediários úteis na preparação ou purificação de sais fisiologicamente tolerados e/ou para uso em aplicações não terapêuticas, por exemplo, *in vitro*.

Um aspecto adicional desta invenção são pró-fármacos dos compostos da invenção. Esses pró-fármacos podem ser metabolizados *in vivo* em um composto da invenção. Os próprios pró-fármacos podem ser ativos ou não.

Os compostos da invenção também podem existir em várias formas polimórficas, por exemplo, como formas polimórficas amorfas e cristalinas. Todas as formas polimórficas dos compostos de acordo com a in-

venção pertencem ao âmbito da invenção e são um aspecto adicional da invenção.

Todas as referências a "composto(s) de fórmula (I)" refere-se, daqui por diante, a composto(s) de fórmula (I) conforme aqui descrita, e a seus sais e solvatos conforme aqui descritos.

Os compostos de fórmula (I) e seus sais fisiologicamente tolerados representam substâncias farmacêuticas ideais para o tratamento de concentrações elevadas de lipídios no sangue, da síndrome metabólica, diabetes, resistência a insulina, desregulação de LDL, HDL e VLDL ou transtornos cardiovasculares e transtornos do metabolismo lipídico, particularmente hiperlipidemia.

O(s) composto(s) de fórmula (I) também podem ser administrados em combinação com outros ingredientes ativos.

A quantidade de composto de fórmula (I) necessária para se atingir o efeito biológico desejado depende de inúmeros fatores, por exemplo, do composto específico escolhido, do uso desejado, do modo de administração e da condição clínica do paciente. A dose diária se encontra geralmente na faixa de 0,1 mg a 100 mg (tipicamente de 0,1 mg a 50 mg) por dia e por quilograma de peso corporal, por exemplo, 0,1 – 10 mg/kg/dia. Comprimidos ou cápsulas podem conter, por exemplo, de 0,01 a 100 mg, tipicamente de 0,02 a 50 mg. Para a profilaxia ou terapia das condições acima mencionadas, os compostos de fórmula (I) podem ser usados como o próprio composto, mas estão, de preferência, na forma de uma composição farmacêutica com um veículo aceitável. O veículo, evidentemente, tem de ser aceitável no sentido de ser compatível com os outros ingredientes da composição e não ser prejudicial para a saúde do paciente. O veículo pode ser sólido ou líquido ou ambos e é, de preferência, formulado com o composto como uma dose única, por exemplo, como um comprimido, que pode conter de 0,05% a 95% em peso do ingrediente ativo. Outras substâncias farmacêuticamente ativas também podem estar presentes, incluindo outros compostos de fórmula (I). As composições farmacêuticas da invenção podem ser produzidas por um dos métodos farmacêuticos conhecidos, que consistem essencialmente na

misturação dos ingredientes com veículos e/ou excipientes farmacologicamente aceitáveis.

Composições farmacêuticas da invenção são aquelas adequadas para administração oral e pré-oral (por exemplo, sublingual), embora o modo de administração mais adequado dependa, em cada caso individual, da natureza e da gravidade da condição a ser tratada e da natureza do composto de fórmula (I) usado em cada caso. Formulações revestidas e formulações revestidas de liberação lenta também pertencem ao âmbito da invenção. Dá-se preferência a formulações resistentes a ácidos e ao suco gástrico. Revestimentos adequados resistentes ao suco gástrico compreendem acetato ftalato de celulose, acetato ftalato de polivinila, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose e polímeros aniônicos de ácido metacrílico e metacrilato de metila.

Preparações farmacêuticas adequadas para administração oral podem estar na forma de unidades separadas como, por exemplo, cápsulas, sachês, comprimidos para chupar ou comprimidos para engolir, cada uma contendo uma quantidade definida do composto de fórmula (I); como pós ou grânulos; como solução ou suspensão em um líquido aquoso ou não-aquoso; ou como uma emulsão de óleo em água ou de água em óleo. Essas composições podem, conforme já mencionado, ser preparadas por qualquer método farmacêutico adequado que inclua uma etapa em que o ingrediente ativo e o veículo (que pode consistir em um ou mais ingredientes adicionais) são postos em contato. As composições são geralmente produzidas por misturação uniforme e homogênea do ingrediente ativo com um veículo líquido e/ou sólido finamente dividido, após o que o produto é modelado, caso necessário. Assim, por exemplo, um comprimido pode ser produzido por compressão ou moldagem de um pó ou grânulos do composto, quando apropriado com um ou mais ingredientes adicionais. Comprimidos prensados podem ser produzidos por compressão do composto em forma de livre escoamento como, por exemplo, um pó ou grânulos, quando apropriado com um aglutinante, agente de deslizamento, diluente inerte e/ou um (ou mais) agente(s) tensoativo(s)/dispersante(s), em uma máquina adequada. Comprimidos mol-

dados podem ser produzidos por moldagem do composto, que está em forma de pó e é umedecido com um diluente inerte, em uma máquina adequada.

- 5 Composições farmacêuticas que são adequadas para administração pré-oral (sublingual) compreendem comprimidos para chupar que contenham um composto de fórmula (I) com um sabor, normalmente sacarose e goma-arábica ou tragacanto, e pastilhas que compreendem o composto em uma base inerte, como gelatina e glicerol ou sacarose e goma-arábica.

Combinações com outros medicamentos

- 10 Os compostos da invenção podem ser administrados isoladamente ou em combinação com uma ou mais outras substâncias farmacologicamente ativas que tenham, por exemplo, efeitos benéficos sobre perturbações ou transtornos metabólicos freqüentemente associados a eles. Exemplos desses medicamentos são:

- 15 1. medicamentos que reduzem a glicose sangüínea, antidiabéticos,
2. ingredientes ativos para o tratamento de dislipidemias,
3. medicamentos antiateroscleróticos,
4. agentes antiobesidade,
- 20 5. ingredientes ativos antiinflamatórios
6. ingredientes ativos para o tratamento de tumores malignos
7. ingredientes ativos antitrombóticos
8. ingredientes ativos para o tratamento de pressão sangüínea elevada
- 25 9. ingredientes ativos para o tratamento de insuficiência cardíaca e
10. ingredientes ativos para o tratamento e/ou prevenção de complicações causadas por diabetes ou associadas a diabetes.

- 30 Eles podem ser combinados com os compostos da invenção de fórmula I, em particular para uma melhora sinérgica do efeito. A administração da combinação de ingredientes ativos pode ocorrer por administração separada dos ingredientes ativos ao paciente ou na forma de produtos de

combinação, em que uma pluralidade de ingredientes ativos estão presentes em uma preparação farmacêutica.

Exemplos adicionais de ingredientes ativos adequados para produtos de combinação são, em particular:

- 5 Todos os antidiabéticos que estejam mencionados na Rote Liste 2006, capítulo 12; todos os agentes redutores de peso/suppressores de apetite que estejam mencionados na Rote Liste 2006, capítulo 1; todos os agentes redutores de lipídios que estejam mencionados na Rote Liste 2006, capítulo 58. Eles podem ser combinados com o composto da invenção de fórmula I, em particular para uma melhora sinérgica do efeito. A combinação de
- 10 ingredientes ativos pode ser administrada por administração separada dos ingredientes ativos ao paciente ou na forma de produtos de combinação, em que uma pluralidade de ingredientes ativos estejam presentes em uma preparação farmacêutica. A maioria dos ingredientes ativos a seguir mencionados são apresentados no Dicionário USP de USAN e Nomes de Fármacos
- 15 Internaiconais, Farmacopéia US, Rockville 2001.

- Antidiabéticos incluem insulina e derivados de insulina como, por exemplo, Lantus® (ver www.lantus.com) ou HMR 1964 ou aqueles descritos no WO2005005477 (Novo Nordisk), insulinas de ação rápida (veja a patente
- 20 norte-americana nº 6.221.633), insulinas inaláveis como, por exemplo, Exubera® ou insulinas orais como, por exemplo, IN-105 (Nobex) ou Oral-lyn® (Generex Biotechnology), derivados de GLP-1 como, por exemplo, exenatida, liraglutida ou aqueles que tenham sido expostos no WO98/08871 ou WO2005027978 da Novo Nordisk A/S, no WO01/04156 da Zealand ou no
- 25 WO00/34331 da Beaufour-Ipsen, acetato de pramlintida (Symlin; Amylin Pharmaceuticals), e ingredientes ativos hipoglicêmicos eficazes por via oral.

Os ingredientes ativos hipoglicêmicos eficazes por via oral incluem, de preferência:

- 30 sulfoniluréis,
 biguanidinas,
 meglitinidas,
 oxadiazolidinadionas,

- tiazolidinadionas,
 inibidores da glucosidase,
 inibidores da glicogênio fosforilase,
 antagonistas do glucagon,
 5 ativadores da glucoquinase,
 inibidores da frutose-1,6-bisfosfatase,
 moduladores do transportador 4 da glicose (GLUT4),
 inibidores da glutamina-frutose-6-fosfato amidotransferase
 (GFAT),
 10 agonistas de GLP-1,
 agentes de abertura do canal de potássio como, por exemplo,
 aqueles que foram apresentados no WO 97/26265 e WO 99/03861 da Novo
 Nordisk A/S,
 inibidores da dipeptidilpeptidase IV (DPP-IV),
 15 sensibilizadores de insulina,
 inibidores de enzimas hepáticas envolvidas na estimulação da
 gliconeogênese e/ou glicogenólise,
 moduladores da captação de glicose, do transporte de glicose e
 da reabsorção de glicose,
 20 inibidores da 11 β -HSD1,
 inibidores da proteína tirosina fosfatase 1B (PTP1B),
 moduladores do transportador 1 ou 2 de glicose dependente de
 sódio (SGLT1, SGLT2),
 compostos que alterem o metabolismo de lipídios, como ingredi-
 25 entes ativos anti-hiperlipidêmicos e ingredientes ativos antilipidêmicos,
 compostos que reduzam a ingestão de alimentos,
 compostos que aumente a termogênese,
 moduladores de PPAR e RXR e
 ingredientes ativos que ajam sobre o canal de potássio depen-
 30 dente de ATP de células-beta.

Em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com um inibidor da HMGCoA redutase como

simvastatina, fluvastatina, pravastatina, lovastatina, atorvastatina, cerivastatina, rosuvastatina ou L-659699.

Em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com um inibidor da absorção de colesterol como, por exemplo, ezetimiba, tiquesida, pamaquesida, FM-VP4 (sitostanol/ascorbil fosfato de campesterol; Forbes Medi-Tech, WO2005042692), MD-0727 (Microbia Inc., WO2005021497) ou com compostos conforme descritos no WO2002066464 (Kotobuki Pharmaceutical Co. Ltd.), WO2005062824 (Merck & Co.) ou WO2005061451 e WO2005061452 (AstraZeneca AB).

Em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com agonista gama de PPAR como, por exemplo, rosiglitazona, pioglitazona, JTT-501, GI 262570, R-483 ou CS-011 (rivoglitazona).

Em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com um agonista alfa de PPAR como, por exemplo, GW9578, GW-590735, K-111, LY-674, KRP-101 ou DRF-10945.

Em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com um agonista alfa/gama misto de PPAR como, por exemplo, muraglitazar, tesaglitazar, naveglitazar, LY-510929, ONO-5129, E-3030, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, ou conforme descrito no PCT/US 00/11833, PCT/US 00/11490, DE10142734.4 ou em J.P. Berger et al., TRENDS in Pharmacological Sciences 28(5), 244-251, 2005.

Em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com um agonista delta de PPAR como, por exemplo, GW-501516.

Em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com metaglidasen ou com MBX-2044 ou outros agonistas/antagonistas gama parciais de PPAR.

Em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com a fibrato como, por exemplo, fenofibrato, clofibrato ou bezafibrato.

Em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com um inibidor de MTP como, por exemplo, implitapida, BMS-201038, R-103757 ou aqueles descritos em WO2005085226.

5 Em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com um inibidor de CETP como, por exemplo, torcetrapib ou JTT-705.

 Em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com um inibidor da absorção de ácidos biliares
10 (veja, por exemplo, a patente norte-americana nº 6.245.744, patente norte-americana nº 6.221.897 ou WO00/61568), como, por exemplo, HMR 1741 ou aqueles conforme descritos no DE 10 2005 033099.1 e DE 10 2005 033100.9.

 Em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é
15 administrado em combinação com um adsorvente de ácidos biliares polimérico como, por exemplo, colestiramina ou colesevelam.

 Em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com um indutor do receptor de LDL (veja a patente norte-americana nº 6.342.512), como, por exemplo, HMR1171, H-
20 MR1586 ou aqueles conforme descritos no WO2005097738.

 Em uma modalidade, o composto de fórmula I é administrado em combinação com Omacor® (ácidos graxos ômega-3; ésteres etílicos altamente concentrados de ácido eicosapentaenóico e de ácido docosaexaenóico).

25 Em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com um inibidor de ACAT como, por exemplo, avasimiba.

 Em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com um antioxidante como, por exemplo,
30 OPC-14117, probucol, tocoferol, ácido ascórbico, β -caroteno ou selênio.

 Em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com uma vitamina como, por exemplo, vitami-

na B6 ou vitamina B12.

Em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com um modulador da lipoproteína lipase como, por exemplo, ibrolipim (NO-1886).

5 Em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com um inibidor da ATP citrato liase como, por exemplo, SB-204990.

Em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com um inibidor da escaleno sintetase inibitor como, por exemplo, BMS-188494 ou conforme descrito no WO2005077907.

Em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com um antagonista de lipoproteína como, por exemplo, gemcabeno (CI-1027).

Em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com um agonista do receptor de HM74A como, por exemplo, ácido nicotínico.

Em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com um inibidor de lipase como, por exemplo, orlistat ou cetilistat (ATL-962).

20 Em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com insulina.

Em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com uma sulfoniluréia como, por exemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipizida ou glimepirida.

25 Em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com uma biguanida como, por exemplo, metformin.

Em outra modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com uma meglitinida como, por exemplo, repaglinida ou nateglinida.

30 Em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com uma tiazolidinadiona como, por exemplo,

troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona ou os compostos apresentados no WO 97/41097 da Dr. Reddy's Research Foundation, em particular 5-[[4-[(3,4-diidro-3-metil-4-oxo-2-quinazolinilmetóxi)fenil]metil]-2,4-tiazolidinadiona.

5 Em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com um inibidor de α -glucosidase como, por exemplo, miglitol ou acarbose.

 Em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com um ingrediente ativo que aja sobre o canal de potássio dependente de ATP de células beta, como, por exemplo, 10 tolbutamida, glibenclamida, glipizida, glimepirida ou repaglinida.

 Em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com mais de um dos compostos acima mencionados, por exemplo, em combinação com uma sulfoniluréia e metformin, 15 uma sulfoniluréia e acarbose, repaglinida e metformin, insulina e uma sulfoniluréia, insulina e metformin, insulina e troglitazona, insulina e lovastatina, e outros.

 Em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com um inibidor da glicogênio fosforilase, como, por exemplo, PSN-357 ou FR-258900 ou aqueles conforme descritos na 20 WO2003084922, WO2004007455, WO2005073229-31 ou WO2005067932.

 Em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com antagonistas do receptor glucagon como, por exemplo, A-770077, NNC-25-2504 ou conforme descrito na 25 WO2004100875 ou WO2005065680.

 Em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com ativadores de glucoquinase, como, por exemplo, RO-4389620, LY-2121260 (WO2004063179), PSN-105, PSN-110, GKA-50 ou aqueles conforme descritos, por exemplo, pela Prosidion na 30 WO2004072031, WO2004072066, WO 05103021 ou WO 06016178, pela Roche na WO 00058293, WO 00183465, WO 00183478, WO 00185706, WO 00185707, WO 01044216, GB 02385328, WO 02008209, WO

02014312, WO 0246173, WO 0248106, DE 10259786, WO 03095438, patente norte-americana nº 04067939 ou WO 04052869, pela Novo Nordisk no EP 1532980, WO 03055482, WO 04002481, WO 05049019, WO 05066145 ou WO 05123132, pela Merck/Banyu no WO 03080585, WO03097824, WO 5 04081001, WO 05063738 ou WO 05090332, pela Eli Lilly no WO 04063194, ou pela Astra Zeneca no WO 01020327, WO 03000262, WO 03000267, WO 03015774, WO 04045614, WO 04046139, WO 05044801, WO 05054200, WO 05054233, WO 05056530, WO 05080359, WO 05080360 ou WO 05121110.

10 Em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com um inibidor da gliconeogênese, como, por exemplo, FR-225654.

 Em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com inibidores da frutose-1,6-bisfosfatase 15 (FBPase), como, por exemplo, CS-917.

 Em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com moduladores do transportador 4 de glicose (GLUT4), como, por exemplo, KST-48 (D.-O. Lee et al.: *Arzneim.-Forsch. Drug Res.* 54 (12), 835 (2004)).

20 Em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com inibidores da glutamina-frutose-6-fosfato amidotransferase (GFAT), conforme descritos, por exemplo, na WO2004101528.

 Em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é 25 administrado em combinação com inibidores da dipeptidilpeptidase IV (DPP-IV), como, por exemplo, vildagliptin (LAF-237), sitagliptin (MK-0431), saxagliptin (BMS-477118), GSK-823093, PSN-9301, SYR-322, SYR-619, TA-6666, TS-021, GRC-8200, GW-825964X ou conforme descritos na WO2003074500, WO2003106456, WO200450658, WO2005058901, 30 WO2005012312, WO2005012308, PCT/EP2005/007821, PCT/EP2005/008005, PCT/EP2005/008002, PCT/EP2005/008004, PCT/EP2005/008283, DE 10 2005 012874.2 ou DE 10 2005 012873.4.

Em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com inibidores da 11-beta-hidroxiesteróide desidrogenase 1 (11 β -HSD1), como, por exemplo, BVT-2733 ou aqueles descritos, por exemplo, na WO200190090-94, WO200343999, 5 WO2004112782, WO200344000, WO200344009, WO2004112779, WO2004113310, WO2004103980, WO2004112784, WO2003065983, WO2003104207, WO2003104208, WO2004106294, WO2004011410, WO2004033427, WO2004041264, WO2004037251, WO2004056744, WO2004065351, WO2004089367, WO2004089380, WO2004089470-71, 10 WO2004089896, WO2005016877 ou WO2005097759.

Em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com inibidores da proteína tirosina fosfatase 1B (PTP1B), conforme descrito, por exemplo, na WO200119830-31, WO200117516, WO2004506446, WO2005012295, PCT/EP2005/005311, 15 PCT/EP2005/005321, PCT/EP2005/007151, PCT/EP2005/ ou DE 10 2004 060542.4.

Em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com moduladores do transportador 1 ou 2 de glicose dependente de sódio (SGLT1, SGLT2), como, por exemplo, KGA- 20 2727, T-1095, SGL-0010, AVE 2268 e SAR 7226 ou conforme descrito, por exemplo, na WO2004007517, WO200452903, WO200452902, PCT/EP2005/005959, WO2005085237, JP2004359630 ou por A. L. Handlon em Expert Opin. Ther. Patents (2005) 15(11), 1531-1540.

Em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é 25 administrado em combinação com inibidores da lipase sensível a hormônio (HSL), conforme descrito, por exemplo, na WO2005073199.

Em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com inibidores da acetil-CoA carboxilase (ACC), como, por exemplo, aqueles conforme descritos na WO199946262, 30 WO200372197, WO2003072197 ou WO2005044814.

Em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com um inibidor da fosfoenolpiruvato carboxi-

quinase (PEPCK), como, por exemplo, aqueles conforme descritos na WO2004074288.

Em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com um inibidor da glicogênio sintetase quinase 3 beta (GSK-3 beta), conforme descrito, por exemplo, na US2005222220, WO2005085230, PCT/EP2005/005346, WO2003078403, WO2004022544, WO2003106410, WO2005058908, US2005038023, WO2005009997, US2005026984, WO2005000836, WO2004106343, EP1460075, WO2004014910, WO2003076442, WO2005087727 ou WO2004046117.

10 Em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com um inibidor de proteína quinase C beta (PKC beta), como, por exemplo, ruboxistaurina.

Em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com um antagonista do receptor de endotelina A como, por exemplo, avosentan (SPP-301).

Em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com inibidores da "I-kapaB quinase" (inibidores de IKK), conforme descritos, por exemplo, na WO2001000610, WO2001030774, WO2004022553 ou WO2005097129.

20 Em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com moduladores do receptor de glicocorticóide, como aqueles descritos, por exemplo, na WO2005090336.

Em uma modalidade adicional da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com moduladores de CART (veja 25 "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety e gastric emptying in mice" Asakawa, A. et al.: Hormone e Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558);

antagonistas de NPY como, por exemplo, cloridrato de {4-[(4-aminoquinazolin-2-ilamino)metil]cicloexilmetil}amida de ácido naftaleno-1-sulfônico (CGP 71683A);

30 peptídio YY 3-36 (PYY3-36) ou compostos análogos, como, por exemplo, CJC-1682 (PYY3-36 conjugado com albumina sérica humana me-

diante Cys34); CJC-1643 (derivado de PYY3-36 que se conjuga *in vivo* a albumina sérica) ou aqueles conforme descritos na WO2005080424;

antagonistas do receptor 1 de canabinóide como, por exemplo, rimonabant, SR147778 ou aqueles conforme descritos, por exemplo, na EP 0656354, WO 00/15609, WO02/076949, WO2005080345, WO2005080328, WO2005080343, WO2005075450, WO2005080357, WO200170700, WO2003026647-48, WO200302776, WO2003040107, WO2003007887, WO2003027069, US6.509.367, WO200132663, WO2003086288, WO2003087037, WO2004048317, WO2004058145, WO2003084930, WO2003084943, WO2004058744, WO2004013120, WO2004029204, WO2004035566, WO2004058249, WO2004058255, WO2004058727, WO2004069838, US20040214837, US20040214855, US20040214856, WO2004096209, WO2004096763, WO2004096794, WO2005000809, WO2004099157, US20040266845, WO2004110453, WO2004108728, WO2004000817, WO2005000820, US20050009870, WO200500974, WO2004111033-34, WO200411038-39, WO2005016286, WO2005007111, WO2005007628, US20050054679, WO2005027837, WO2005028456, WO2005063761-62, WO2005061509 ou WO2005077897;

agonistas de MC4 (por exemplo, [2-(3a-benzil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexaidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil]amida de ácido 1-amino-1,2,3,4-tetraidronaftaleno-2-carboxílico; (WO 01/91752)) ou LB53280, LB53279, LB53278 ou THIQ, MB243, RY764, CHIR-785, PT-141 ou aqueles que são descritos na WO2005060985, WO2005009950, WO2004087159, WO2004078717, WO2004078716, WO2004024720, US20050124652, WO2005051391, WO2004112793, WO20050222014, US20050176728, US20050164914, US20050124636, US20050130988, US20040167201, WO2004005324, WO2004037797, WO2005042516, WO2005040109, WO2005030797, US20040224901, WO200501921, WO200509184, WO2005000339, EP1460069, WO2005047253, WO2005047251, EP1538159, WO2004072076 ou WO2004072077;

antagonistas do receptor de orexin (por exemplo, cloridrato de 1-

(2-metilbenzoxazol-6-il)-3-[1,5]naftiridin-4-iluréia (SB-334867-A) ou aqueles conforme descritos, por exemplo, na WO200196302, WO200185693, WO2004085403 ou WO2005075458);

agonistas do receptor de histamina H3 (por exemplo, sal de ácido
5 do 3-cicloexil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetraidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il)propan-1-ona oxálico (WO 00/63208) ou aqueles que são descritos na WO200064884, WO2005082893);

antagonistas de CRF (por exemplo, [2-metil-9-(2,4,6-trimetilfenil)-9H-1,3,9-triazafluoren-4-il]dipropilamina (WO 00/66585));

10 antagonistas de CRF BP (por exemplo, urocortina);

agonistas da urocortina;

agonistas de $\beta 3$ (como, por exemplo, cloridrato de 1-(4-cloro-3-metanossulfonilmetilfenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-ilóxi)etilamino]etanol (WO 01/83451));

15 agonistas de MSH (hormônio estimulador de melanócitos);

antagonistas do receptor de MCH (hormônio concentrador de melanina) (como, por exemplo, NBI-845, A-761, A-665798, A-798, ATC-0175, T-226296, T-71, GW-803430 ou compostos conforme descritos na WO2003/15769, WO2005085200, WO2005019240, WO2004011438,
20 WO2004012648, WO2003015769, WO2004072025, WO2005070898, WO2005070925, WO2004039780, WO2003033476, WO2002006245, WO2002002744, WO2003004027 ou FR2868780);

agonistas de CCK-A (como, por exemplo, sal com ácido trifluoroacético de ácido {2-[4-(4-cloro-2,5-dimetoxifenil)-5-(2-cicloexiletil)tiazol-2-ilcarbamoil]-5,7-dimetilindol-1-il}acético (WO 99/15525), SR-146131 (WO 0244150) ou SSR-125180);

25 inibidores da recaptação de serotonina (por exemplo, dexfenfluramina);

compostos serotoninérgicos e noradrenérgicos mistos (por exemplo, WO 00/71549);

30 agonistas do receptor de 5-HT, por exemplo, sal de ácido 1-(3-etilbenzofuran-7-il)piperazina oxálico (WO 01/09111);

agonistas do receptor de 5-HT_{2C} (como, por exemplo, APD-356, BVT-933 ou aqueles conforme descritos na WO200077010, WO20077001-02, WO2005019180, WO2003064423, WO200242304 ou WO2005082859);

antagonistas do receptor de 5-HT₆ conforme descritos, por exemplo, na WO2005058858;

agonistas do receptor de bombesina (BRS-3 agonists);

antagonistas do receptor de galanina;

hormônio do crescimento (por exemplo, hormônio do crescimento humano ou AOD-9604);

compostos liberadores do hormônio do crescimento (6-benzilóxi-1-(2-diisopropilaminoetilcarbamoil)-3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de butila terciária (WO 01/85695));

antagoistas do receptor secretagogo de hormônio do crescimento (antagonistas de grelina) como, por exemplo, A-778193 ou aqueles conforme descritos no WO2005030734;

agonistas de TRH (veja, por exemplo, EP 0 462 884);

moduladores da proteína 2 ou 3 de desacoplamento;

agonistas de leptina (veja, por exemplo, Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881);

agonistas de DA (bromocriptina ou Doprexina);

inibidores de lipase/amilase (como aqueles descritos, por exemplo, na WO 00/40569);

inibidores de diacilglicerol O-aciltransferases (DGATs) conforme descrito, por exemplo, na US2004/0224997, WO2004094618, WO200058491, WO2005044250, WO2005072740, JP2005206492 ou WO2005013907;

inibidores da ácido graxo sintetase (FAS) como, por exemplo, C75 ou aqueles conforme descritos no WO2004005277;

oxintomodulina;

oleoil-estrona;

ou agonistas do receptor de hormônio da tireóide como, por exemplo: KB-2115 ou aqueles conforme descritos na WO20058279, WO200172692, WO200194293, WO2003084915, WO2004018421 ou WO2005092316.

5 Em uma modalidade da invenção, o ingrediente ativo adicional é leptina; veja, por exemplo, "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622.

10 Em uma modalidade da invenção, o ingrediente ativo adicional é dexanfetamina ou anfetamina.

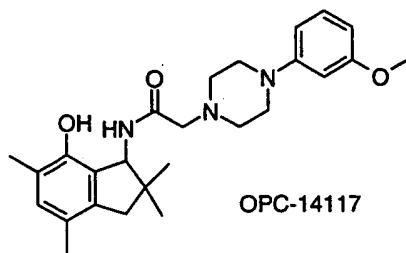
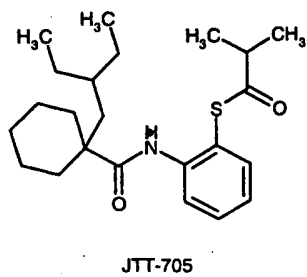
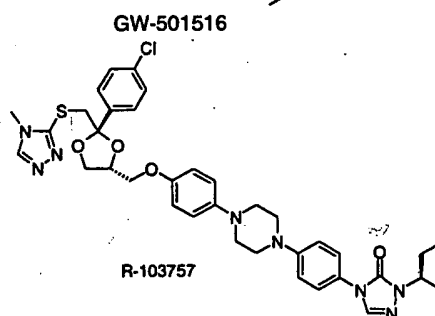
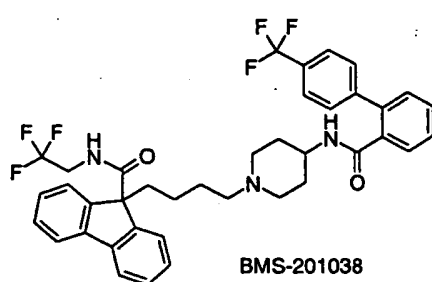
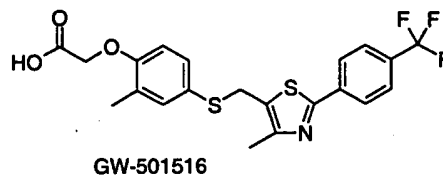
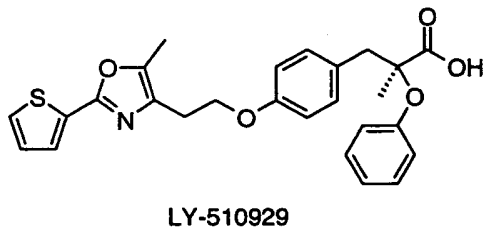
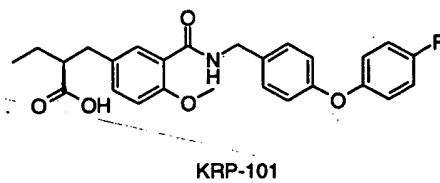
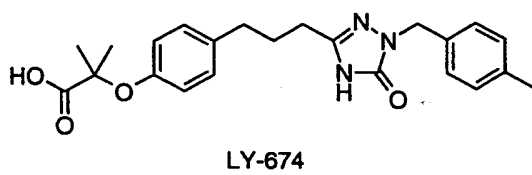
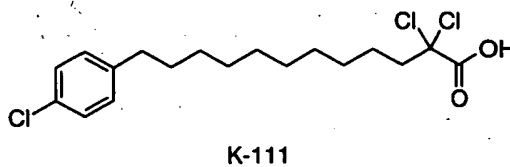
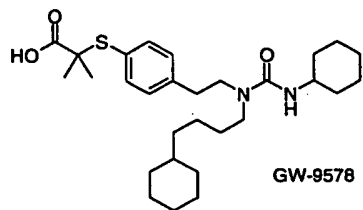
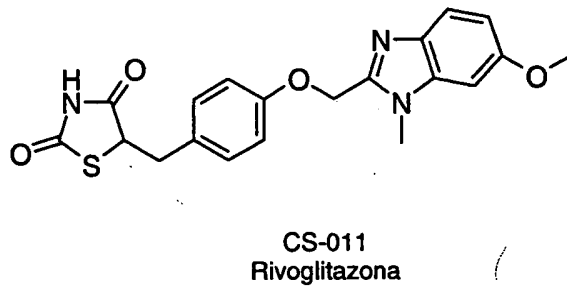
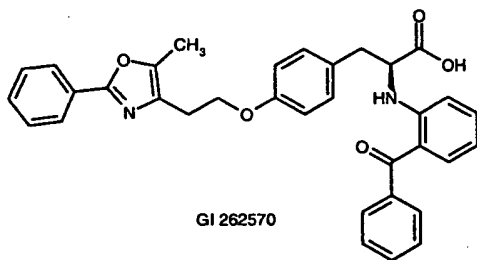
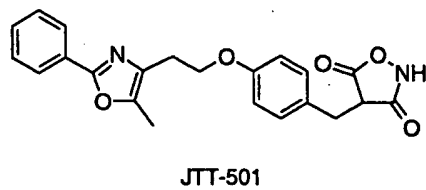
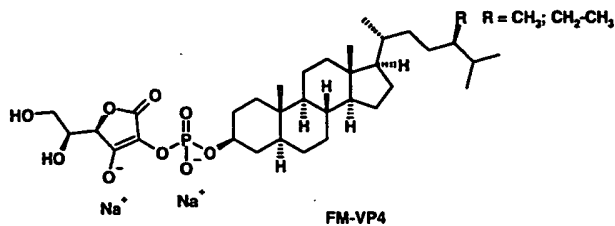
 Em uma modalidade da invenção, o ingrediente ativo adicional é fenfluramina ou dexfenfluramina.

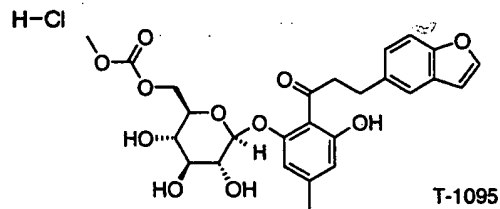
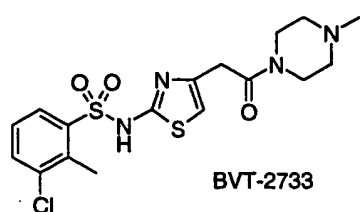
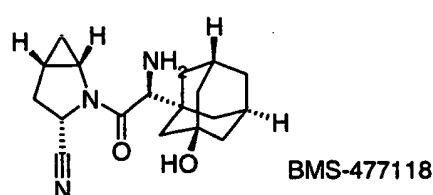
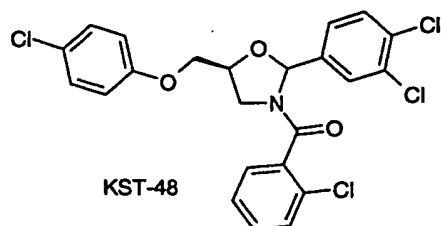
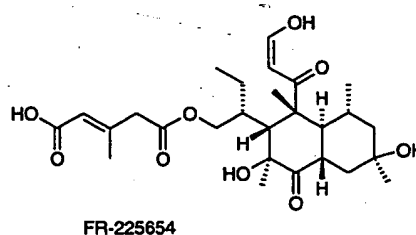
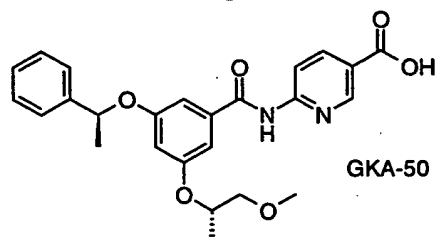
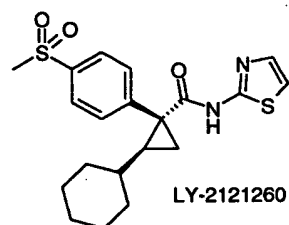
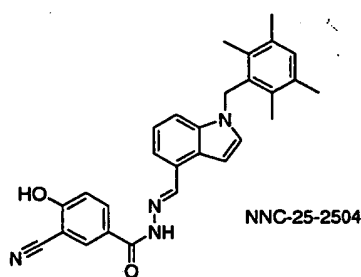
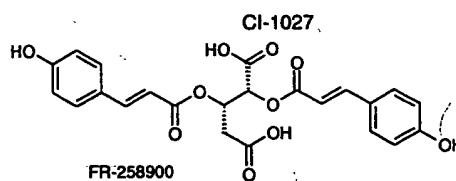
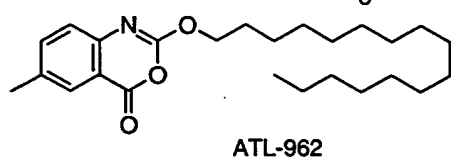
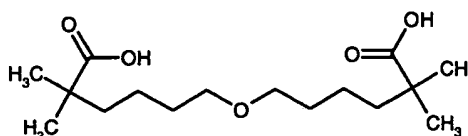
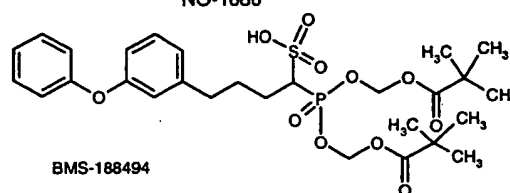
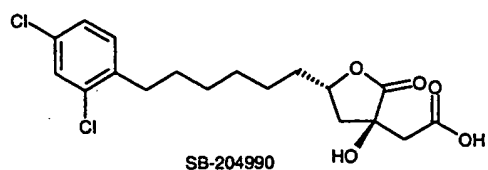
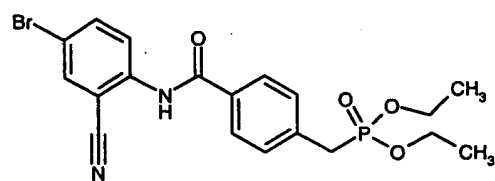
 Em outra modalidade da invenção, o ingrediente ativo adicional é sibutramina.

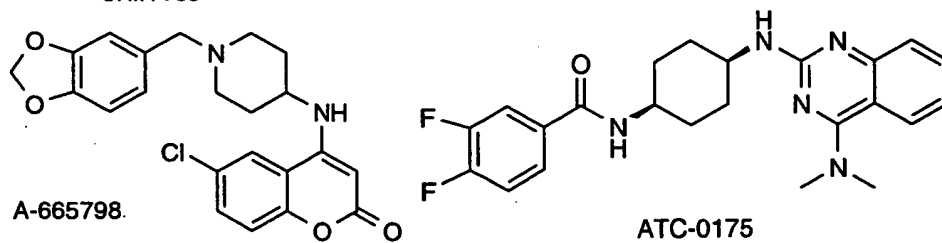
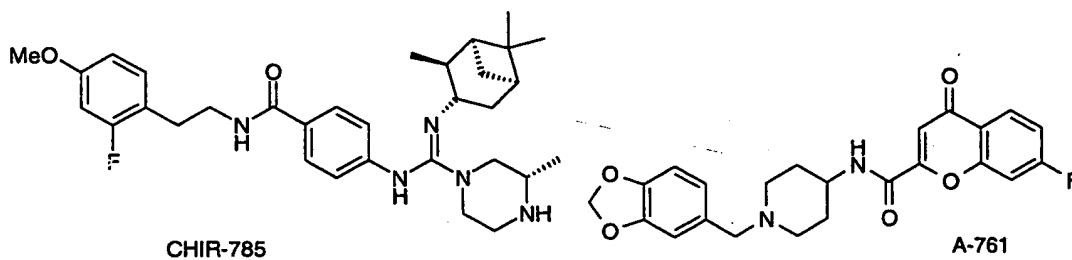
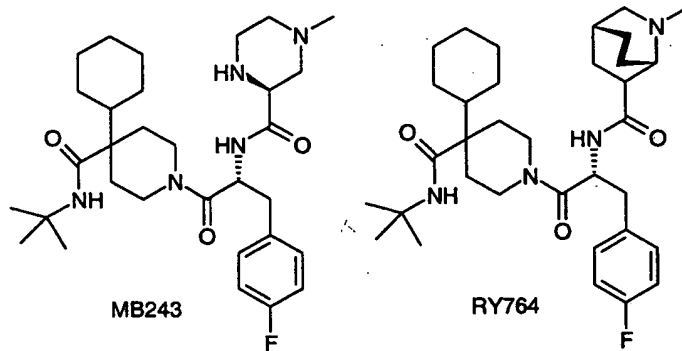
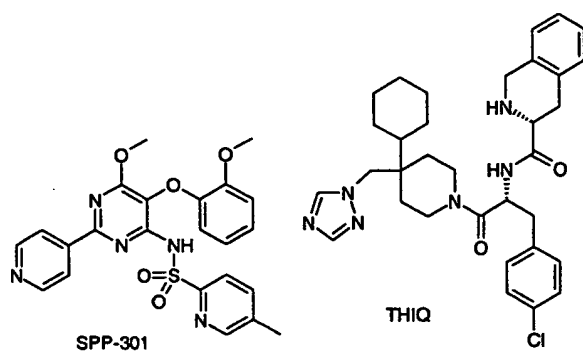
15 Em uma modalidade da invenção, o ingrediente ativo adicional é mazindol ou fentermina.

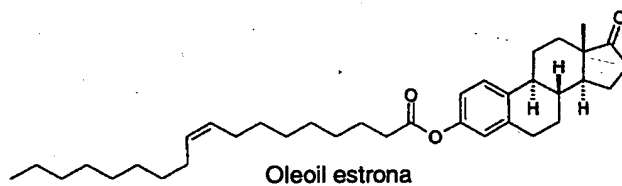
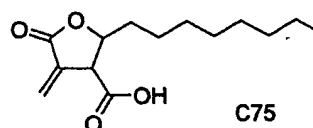
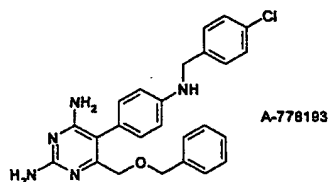
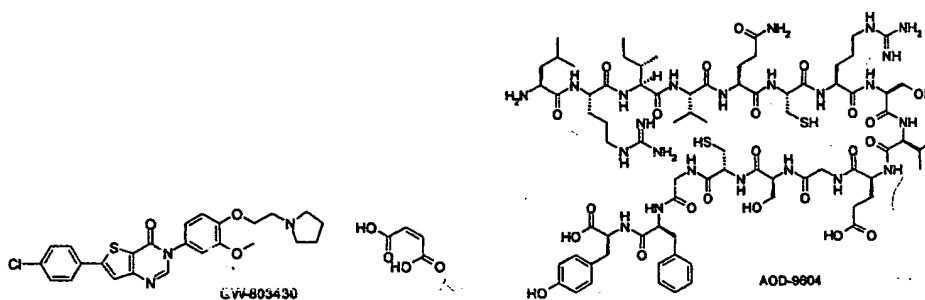
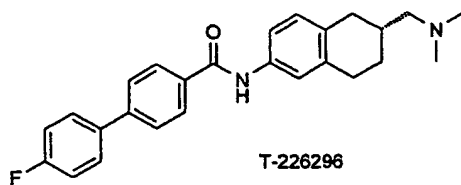
 Em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com agentes de volume, de preferência agentes de volume insolúveis (veja, por exemplo, Carob/Caromax® (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6). Caromax é um produto contendo alfarroba da Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Main). A combinação com Caromax® é possível em uma preparação ou por administração separada de
20 compostos de fórmula I e Caromax®. Caromax® também pode, com relação a isso, ser administrado na forma de produtos alimentares como, por exemplo, em produtos de confeitaria ou barras de muesli.

 Deve-se entender que todas as combinações adequadas dos compostos da invenção com um ou mais dos compostos acima mencionados e opcionalmente com uma ou mais substâncias farmacologicamente
30 ativas adicionais são consideradas como estando dentro do âmbito de proteção conferida pela presente invenção.

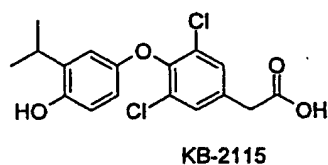








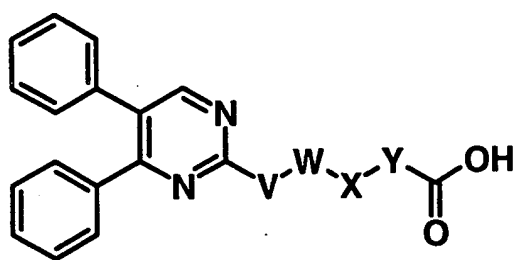
5



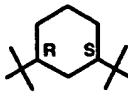
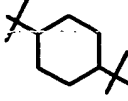
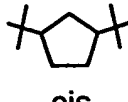
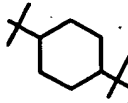
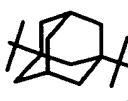
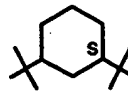
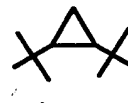
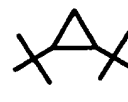


A invenção também refere-se tanto a misturas de estereoisômeros de fórmula I, quanto a estereoisômeros de fórmula I, e misturas de diastereômeros de fórmula I e diastereômeros puros. A separação das misturas ocorre cromatograficamente.

5 Os exemplos detalhados abaixo servem para ilustrar a invenção sem, entretanto, restringi-la.

Tabela 1:



I

Ex.	V	W	X	Y
1	O	-CH ₂ -	 1S, 3R	-
2	O	-CH ₂ -	 cis	-
3	O	-CH ₂ -	 cis	-
4	O	-CH ₂ -	 cis/trans	-
5	S	-		-CH ₂ -
6	O	-	 1S	-
7	S	-(CH ₂) ₅ -	 trans	-
8	S	-(CH ₂) ₄ -	 trans	-
9	O	•-(CH ₂) ₄ -	 trans	-
10	O	-CH(Et)- (CH ₂) ₂ -	 trans	-

A atividade dos compostos foi testada da seguinte maneira:

Ensaio FLIPR *in vitro* com células recombinantes que expressam GPCR GPR40

Realizaram-se ensaios de teste de função por meio da técnica FLIPR ("Fluorescence Imaging Plate Reader" – Leitor de Placa por Imagem de Fluorescência, Molecular Devices Corp.). Para essa finalidade, determinaram-se alterações induzidas por agonista na concentração intracelular de Ca^{2+} em células HEK293 recombinantes que expressam o GPCR GPR40.

Para as investigações, as células foram semeadas em placas de microtitulação de 96 cavidades (60.000 células/cavidades) e deixadas crescer durante uma noite. O meio foi removido, e as células foram incubadas em tampão que continha o corante fluorescente fluo-4. Depois de carregar o corante, as células foram lavadas, a substância de teste foi adicionada, e as alterações na concentração de Ca^{2+} intracelular foram medidas no instrumento FLIPR. Os resultados foram apresentados como porcentagem de alteração com relação ao controle (0%: nenhuma substância de teste adicionada; 100%: 10 μM de agonista de referência ácido linoléico adicionados).

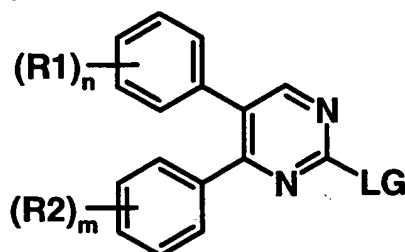
Tabela 2: Atividade biológica

Ex.	% de ativação a 100 μM
1	74
2	91
3	76
4	96
5	64
6	66
7	101
8	105
9	101
•10	5

É evidente na tabela que os compostos de fórmula I aumentam a atividade no receptor de GPR40 e, portanto, são muito adequados para o tratamento de hiperglicemia e de diabetes. A liberação de insulina é aumentada pelos compostos de fórmula I (veja Itoh et al., Nature 422, 173-176).

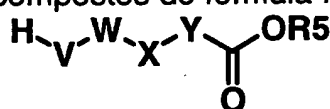
Os compostos de fórmula I também podem mostrar um efeito correspondente no receptor de GPR120.

Os compostos de fórmula I podem ser preparados por reação de materiais de partida adequados de fórmula II



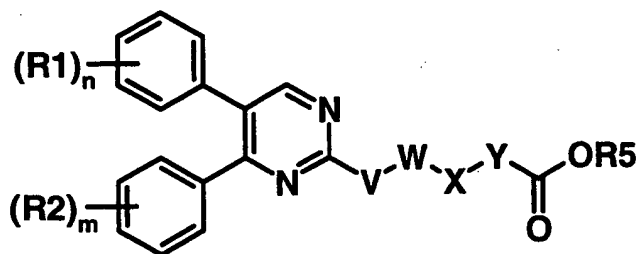
II

- 5 em que LG pode ser um grupo removível como, por exemplo, halogênio, O-mesilato, O-tosilato, O-triflato ou SO₂Me, e n, m, R1 e R2 têm os significados acima mencionados, com compostos de fórmula III,



III

- em que OR5 é um grupo protetor adequado para éster, e V é um átomo de oxigênio ou enxofre, e W, X e Y têm os significados acima mencionados, sob a influência de bases inorgânicas e orgânicas adequadas como, por exemplo, Na₂CO₃, Cs₂CO₃, K₂CO₃, NaH, DBU, DBN ou tert-butoxido de potássio em um solvente adequado como, por exemplo, dimetilformamida, sulfoxido de dimetila, tolueno ou tetraidrofurano, para fornecer compostos de fórmula IV.



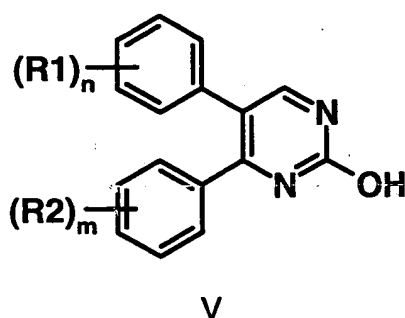
IV

- 15 Compostos de fórmula geral IV em que V é um átomo de enxofre podem ser oxidados por métodos conhecidos na literatura em sulfoxidos ou sulfonas.

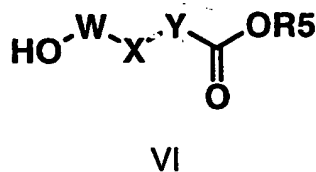
Se o grupo protetor de éster não tiver sido eliminado sob as

condições de reação, o grupo protetor de éster é subsequêntemente eliminado por métodos conhecidos na literatura para resultar nos compostos de fórmula I.

- Os compostos de fórmula I em que V corresponde a um átomo de oxigênio também podem ser preparados por reação de materiais de partida adequados de fórmula V (as sínteses são suficientemente bem conhecidas na literatura)

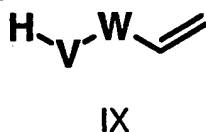


em que R1 e R2 têm os significados acima mencionados, com álcoois de fórmula geral VI



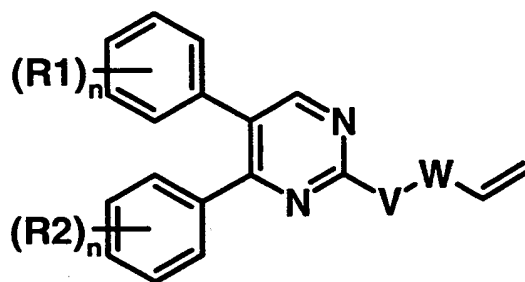
- 10 sob condições de Mitsunobu (O. Mitsunobu, Synthesis 1981, 1-28) para fornecer compostos de fórmula geral IV em que V é um átomo de oxigênio. Condições de Mitsunobu significam também o uso de trifetilfosfina perfluorada e variantes perfluoro azodicarboxilato que tenham sido apresentadas apenas na literatura posterior (S. Dandapani, D.P. Curran, Tetrahedron
- 15 2002, 58 (20), 3855-3864). A clivagem de éster subsequente para fornecer compostos de fórmula I ocorre por métodos conhecidos na literatura.

Além disso, é possível reagir compostos de fórmula geal II com compostos de fórmula geral IX:



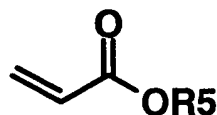
- na presença de bases adequadas como, por exemplo, Na₂CO₃, Cs₂CO₃, K₂CO₃, NaH, DBU, DBN ou tert-butoxido de potássio em um solvente adequado como, por exemplo, dimetilformamida, sulfóxido de dimetila, dioxano
- 20

ou tetraidrofurano para fornecer compostos de fórmula X.



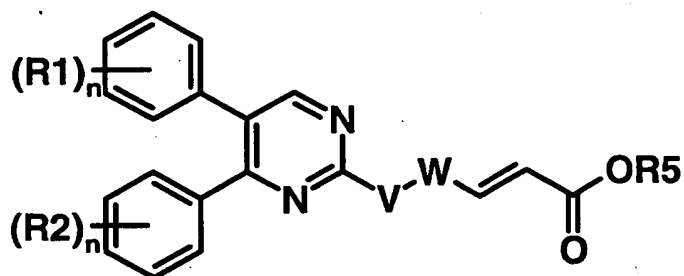
X

Compostos de fórmula geral X podem ser reagidos em solventes clorados como, por exemplo, di-, tri- e tetraclorometano, na presença de catalisadores de metátese contendo rutênio ou molibdênio com ésteres acrílicos de fórmula geral XI:



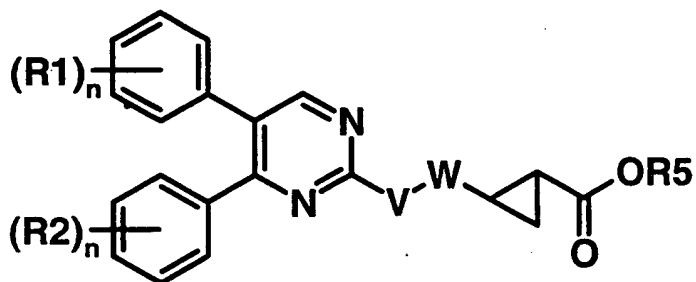
XI

para fornecer compostos de fórmula geral XII.



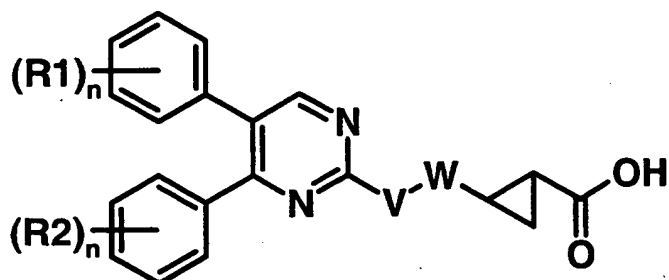
XII

A ciclopropanação do éster acrílico pode ser realizada por métodos conhecidos na literatura, como, por exemplo, com iodeto de trimetilsulfônio em sulfóxido de dimetila e hidreto de sódio como base, para fornecer compostos de fórmula geral XIII.



XIII

A clivagem do respectivo éster por métodos padronizados leva a compostos de fórmula geral XIV.



XIV

A preparação de alguns exemplos é descrita em detalhes abaixo, e os outros compostos de fórmula I foram obtidos de maneira análoga.

5 Seção experimental:

Exemplo 1

Ácido (1S,3R)-3-(4,5-difenilpirimidin-2-iloximetil)ciclohexanocarboxílico

94 mg (2,34 mmols) de hidreto de sódio (suspensão em óleo) foram adicionados a uma solução de 178 mg (1,03 mmols) de (1S,3R)-3-hidroxi-
 10 metilciclohexanocarboxilato de metila em 5 mL de dimetilformamida a 0°C. Após 30 minutos, uma solução de 250 mg (0,94 mmols) de 2-cloro-4,5-difenilpirimidina em 2 mL de dimetilformamida foi adicionada. Deixou-se a mistura de reação atingir a temperatura ambiente e se aqueceu, então, a 60°C durante 2 horas. O solvente foi concentrado sob alto vácuo, e o resíduo
 15 foi misturado com água e diclorometano. Após acidificação com HCl a 1 N, a fase aquosa foi extraída com diclorometano, secada e concentrada. A mistura bruta foi purificada em sílica-gel com heptano/acetato de etila (gradiente de 0% a 25% em 40 minutos, então, isocrático durante 20 minutos). Foram obtidos 55 mg (15%) do produto desejado.

20 MS: $m/z = 775,6$ (2M-H).

Exemplo 2

Ácido cis-(4,5-difenilpirimidin-2-iloximetil)ciclohexanocarboxílico

Ácido cis-(4,5-difenilpirimidin-2-iloximetil)ciclohexanocarboxílico foi obtido de maneira análoga ao exemplo 1 a partir de cis-4-
 25 hidroximetilciclohexano-1-carboxilato de metila e 2-cloro-4,5-difenilpirimidina.

MS: $m/z = 775,6$ (2M-H).

Exemplo 3Ácido cis-3-(4,5-difenilpirimidin-2-iloximetil)ciclopentanecarboxílico

F-36009-136-A

Ácido

cis-3-(4,5-difenilpirimidin-2-

- 5 iloximetil)ciclopentanecarboxílico foi obtido de maneira análoga ao exemplo 1 a partir de cis-3-hidroximetilciclopentane-1-carboxilato de metila e 2-cloro-4,5-difenilpirimidina.

MS: $m/z = 747,5$ (2M-H).Exemplo 4

- 10 Ácido cis/trans-4-(4,5-difenilpirimidin-2-iloximetil)cicloexanocarboxílico

F-36141-087-1

- 316 mg (2 mmols) de ácido cis/trans-4-hidroximetilcicloexanocarboxílico foram dissolvidos em 5 mL de dioxano, e 120 mg (3 mmols, 60%) de hidreto de sódio foram adicionados. Após 30 minutos à temperatura ambiente, 266 mg (1 mmol) de 2-cloro-4,5-difenilpirimidina foram adicionados. Após 48 horas a 90°C, a mistura foi evaporada e recolhida em acetato de etila. A solução foi lavada com solução de bicarbonato de sódio meio saturada e solução de diidrogeniofosfato de sódio saturada. A fase orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e concentrada. O
- 15
- 20 resíduo foi purificado em sílica-gel com um gradiente de heptano a heptano/acetato de etila (1:1). Foram obtidos 30 mg (8%) do produto desejado.

MS: $m/z = 389,2$ (M+H).Exemplo 5Ácido [3-(4,5-difenilpirimidin-2-ilsulfanil)adamantan-1-il]acético

25

F-36141-090-1

- 125 mg (0,55 mmols) de ácido (3-mercaptopadamantan-1-il)acético em 2 mL de dimetilformamida foram misturados com 123 µL de DBU (0,83 mmols) e 72 mg (0,27 mmols) de 2-cloro-4,5-difenilpirimidina e agitados a 70°C durante 4 horas e a 90°C durante 2 horas. A mistura foi purificada por HPLC preparatória (método A). Foram obtidos 55 mg (45%) do
- 30 produto desejado.

MS: $m/z = 457,4$ (M+H).

Exemplo 6Ácido (1S)-3-(4,5-difenilpirimidin-2-ilóxi)cicloexanocarboxílico(1S)-3-(4,5-difenilpirimidin-2-ilóxi)cicloexanocarboxilato de metila

1,5 g (2,12 mmols) de difenilperfluorodecilsfosfina foram adicionados a uma solução de 280 mg (1,76 mmols) de (1S,3R)-3-hidroxícicloexanocarboxilato de metila em 2 mL de tetraidrofurano. Após 30 minutos, 525 mg (2,12 mmols) de 4,5-difenilpirimidin-2-ol e 2 mL de tetraidrofurano foram adicionados, e a mistura foi novamente agitada durante 30 minutos. Uma solução de 1,77 g (2,12 mmols) de azodicarboxilato de bis(perfluorononila) em 2 mL de tetraidrofurano foi lentamente adicionada gota a gota (reação exotérmica) e agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Não foi possível converter a suspensão em uma solução por adição de 1 mL de dimetilformamida. A mistura de reação foi filtrada com sucção (o precipitado corresponde a 408 mg de 4,5-difenilpirimidin-2-ol). O filtrado foi filtrado duas vezes através de um cartucho FluoroFlash e lavado com metanol/água = 4/1, e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi separado em uma coluna de sílica-gel (heptano/acetato de etila, 10 minutos a 100% de heptano, gradiente de 0% a 45% de acetato de etila em 45 minutos). Foram obtidos 28 mg (4%) do produto desejado.

MS: $m/z = 389,1$ (M+H).

Ácido (1S)-3-(4,5-difenilpirimidin-2-ilóxi)cicloexanocarboxílico

28 mg (0,07 mmols) de (1S)-3-(4,5-difenilpirimidin-2-ilóxi)cicloexanocarboxilato de metila foram misturados com 360 μ L de tetraidrofurano e 360 μ L de solução aquosa de hidróxido de lítio a 1 N e agitados à temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura de reação foi diluída com água, acidificada com ácido sulfúrico e extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio e concentrada a vácuo. Foram obtidos 17 mg (64%) do produto desejado.

MS: $m/z = 375,5$ (M+H).

30 Exemplo 7Ácido 2-[5-(4,5-difenilpirimidin-2-ilsulfanil)pentil]ciclopropanocarboxílicoTioacetato de S-6-heptenila

- 3,4 g (19,2 mmols) de 1-brometo de 6-heptenila em 15 mL de dimetilformamida foram misturados com 2,4 g (21 mmols) de tioacetato de potássio e agitados à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura foi recolhida em 50 mL de MTBE e lavada com solução saturada de NaCl. A
- 5 secagem sobre sulfato de sódio foi seguida por concentração, e o resíduo foi empregado sem purificação no próximo estágio.

2-Hept-6-enilsulfanil-4,5-difenilpirimidina

- O produto bruto de tioacetato de S-6-heptenila foi dissolvido em 80 mL de metanol e desgaseificado. A adição de 2,7 g (20 mmols) de carbo-
- 10 nato de potássio foi seguida por agitação à temperatura ambiente durante 3 horas e remoção de todos os constituintes voláteis a vácuo.

- 3,2 g (12 mmols) de 2-cloro-4,5-difenilpirimidina foram dissolvidos em 45 mL de dimetilformamida desgaseificada e adicionados ao resí-
- duo. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas, recolhi-
- 15 da em 200 mL de MTBE e lavada com solução saturada de NaCl. A secagem sobre sulfato de sódio foi seguida por concentração e purificação do resíduo em sílica-gel com heptano/acetato de etila (10:1). Foram obtidos 2,9 g (67%) do produto desejado.

MS: $m/z = 361,5$ (M+H).

- 20 (8-(4,5-Difenilpirimidin-2-ilsulfanil)oct-2-enoato de tert-butila

- 361 mg (1 mmol) de 2-hept-6-enilsulfanil-4,5-difenilpirimidina e 384 mg (3 mmols) de acrilato de tert-butila em 3 mL de diclorometano são cuidadosamente desgaseificados, misturados com 80 mg de catalisador Grubbs II e agitados à temperatura ambiente durante 18 horas. O resíduo,
- 25 após a evaporação dos constituintes voláteis, foi purificado em sílica-gel com heptano/acetato de etila (10:1). Foram obtidos 346 mg (75%) do produto desejado.

MS: $m/z = 461,6$ (M+H).

- 2-[5-(4,5-Difenilpirimidin-2-ilsulfanil)pentil]ciclopropanocarboxilato de tert-
- 30 butila

148 mg (0,675 mmols, 1,35 eq.) de iodeto de trimetilsulfoxônio em 3 mL de sulfóxido de dimetila foram misturados com 26 mg de hidreto de

sódio (60%) e agitados à temperatura ambiente durante 1 hora. (8-(4,5-Difenilpirimidin-2-ilsulfanil)oct-2-enoato de tert-butila dissolvido em 1 mL de sulfóxido de dimetila foram adicionados e agitados à temperatura ambiente durante 24 horas. A mistura foi recolhida em acetato de etila, lavada com
 5 solução saturada de NaCl e secada sobre sulfato de sódio. O resíduo foi purificado após concentração em sílica-gel com heptano/acetato de etila (10:1). Foram obtidos 96 mg (40%) do produto desejado.

MS: $m/z = 475,7$ (M+H).

Ácido 2-[5-(4,5-difenilpirimidin-2-ilsulfanil)pentil]ciclopropanocarboxílico

10 96 mg (0,2 mmols) de 2-[5-(4,5-difenilpirimidin-2-ilsulfanil)pentil]ciclopropanocarboxilato de tert-butila foram dissolvidos em uma mistura de 2 mL de diclorometano e 2 mL de TFA e agitados à temperatura ambiente durante 2 horas. O resíduo, após remoção de todos os constituintes voláteis a vácuo, foi purificado por HPLC preparatória (método A).
 15 Foram obtidos 60 mg (87%) do produto desejado.

MS: $m/z = 419,14$ (M+H).

Exemplo 8

Ácido 2-[5-(4,5-difenilpirimidin-2-ilsulfanil)pentil]ciclopropanocarboxílico

F-36341-084-1

20 Ácido 2-[5-(4,5-difenilpirimidin-2-ilsulfanil)pentil]ciclopropanocarboxílico foi obtido de maneira análoga ao exemplo 7 a partir de 1-brometo de 5-hexenila e 2-cloro-4,5-difenilpirimidina.

MS: $m/z = 405,13$ (M+H).

Exemplo 9

25 Ácido 2-[4-(4,5-difenilpirimidin-2-ilóxi)butil]ciclopropanocarboxílico

F-36341-088-1

2-Hex-5-enilóxi-4,5-difenilpirimidina

1,50 g (15 mmols) de 5-hexen-1-ol dissolvidos em 30 mL de dióxano foram misturados com 600 mg (60%, 15 mmols) de hidreto de sódio e
 30 agitados à temperatura ambiente durante 30 minutos. A adição de 1,7 g (7,5 mmoles) de 2-cloro-4,5-difenilpirimidina foi seguida por agitação à temperatura ambiente durante 6 horas. O recolhimento em MTBE e lavagem com

solução saturada de NaCl foram seguidos por secagem sobre sulfato de sódio e evaporação. O resíduo foi purificado em sílica-gel com heptano/acetato de etila (15:1). Foram obtidos 1,93 g (77%) do produto desejado.

MS: $m/z = 331,1$ (M+H).

- 5 Ácido 2-[4-(4,5-difenilpirimidin-2-ilóxi)butil]ciclopropanocarboxílico também foi obtido de maneira análoga ao exemplo 7.

MS: $m/z = 389,1$ (M+H).

Exemplo 10

Ácido 2-[3-(4,5-difenilpirimidin-2-ilóxi)pentil]ciclopropanocarboxílico

- 10 F-36341-095-1

Ácido 2-[3-(4,5-difenilpirimidin-2-ilóxi)pentil]ciclopropanocarboxílico foi obtido de maneira análoga ao exemplo 9 a partir de 6-hepten-1-ol e 2-cloro-4,5-difenilpirimidina.

MS: $m/z = 403,6$ (M+H).

- 15 Método A:

Fase estacionária: Col YMC Jsphere 33 x 2

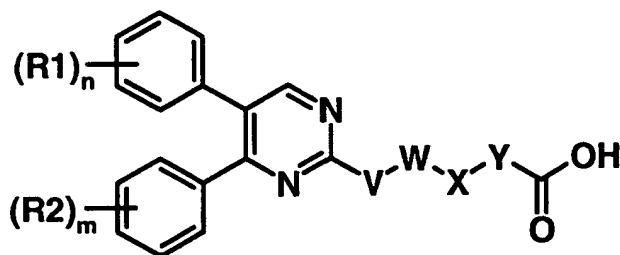
Gradiente: (ACN + 0,05% de TFA):(H₂O + 0,05% de TFA)

5:95 (0 min) a 95:5 (3,4 min) a 95:5 (4,4 min)

Taxa de fluxo: 1 mL/min

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula I,



em que os significados são:

R1, R2, independentemente entre si, são (C₁-C₆)-alquila, O-(C₁-C₆)-alquila, NH₂, NH(C₁-C₄)-alquila, N[(C₁-C₄)-alquila]₂, OH, CN, F, Cl, Br, O-fenila, CF₃, OCF₃ ou OCH₃, em que a alquila pode ser substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br ou CN;

n é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

m é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

V é O, S, SO ou SO₂;

W é uma ligação, (C₁-C₇)-alquileno, (C₂-C₇)-alcenileno ou (C₂-C₇)-alcinileno, em que alquileno, alcenileno e alcinileno podem ser substituídos uma ou mais vezes por R3;

X é um anel (C₃-C₁₂)-cicloalquila mono-, bi- ou tricíclico, em que o anel cicloalquila pode ser substituído uma ou mais vezes por R4;

Y é uma ligação, (C₁-C₄)-alquileno, (C₂-C₄)-alcenileno ou (C₂-C₄)-alcinileno, em que alquileno, alcenileno e alcinileno podem ser substituídos uma ou mais vezes por R3;

R3 é NH₂, NH(C₁-C₄)-alquila, N[(C₁-C₄)-alquila]₂, F, Cl, Br, CN, OH, O-(C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-alquila, (C₂-C₆)-alcenila ou (C₂-C₆)-alcinila, em que alquila, alcenila e alcinila podem ser substituídos uma ou mais vezes por F, Cl, Br ou CN;

R4 é F, Cl, Br, CN, (C₁-C₄)-alquila ou O-(C₁-C₄)-alquila, em que a alquila pode ser substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br ou CN;

e seus sais fisiologicamente tolerados.

2. Composto de fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, em

que os significados são:

R1, R2, independentemente entre si, são (C₁-C₆)-alquila, O-(C₁-C₆)-alquila, NH₂, NH(C₁-C₄)-alquila, N[(C₁-C₄)-alquila]₂, OH, CN, F, Cl, Br, O-fenila, CF₃, OCF₃ ou OCH₃, em que a alquila pode ser substituída uma ou
5 mais vezes por F, Cl, Br ou CN;

n é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

m é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

V é O, S ou SO;

W é uma ligação, (C₁-C₇)-alquileno, (C₂-C₇)-alcenileno ou (C₂-C₇)-alcinileno, em que alquileno, alcenileno e alcinileno podem ser substituídos uma ou mais vezes por R3;
10

X é um anel (C₃-C₁₂)-ciclcoalquila mono-, bi- ou tricíclico, em que o anel cicloalquila pode ser substituído uma ou mais vezes por R4;

Y é uma ligação, (C₁-C₄)-alquileno, (C₂-C₄)-alcenileno ou (C₂-C₄)-alcinileno, em que alquileno, alcenileno e alcinileno podem ser substituídos uma ou mais vezes por R3;
15

R3 é NH₂, NH(C₁-C₄)-alquila, N[(C₁-C₄)-alquila]₂, F, Cl, Br, CN, OH, O-(C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-alquila, (C₂-C₆)-alcenila ou (C₂-C₆)-alcinila, em que alquila, alcenila e alcinila podem ser substituídos uma ou mais vezes por
20 F, Cl, Br ou CN;

R4 é F, Cl, Br, CN, (C₁-C₄)-alquila ou O-(C₁-C₄)-alquila, em que a alquila pode ser substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br ou CN; e seus sais fisiologicamente tolerados.

3. Composto de fórmula I, de acordo com a reivindicação 1 ou 2,
25 em que os significados são:

R1, R2, independentemente entre si, são (C₁-C₆)-alquila, O-(C₁-C₆)-alquila, OH, CN, F, Cl, Br, O-fenila, CF₃, OCF₃ ou OCH₃;

n é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

m é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

30 V é O ou S;

W é uma ligação ou (C₁-C₇)-alquileno;

X é um anel (C₃-C₁₂)-ciclcoalquila mono-, bi- ou tricíclico, em

que o anel cicloalquila pode ser substituído uma ou mais vezes por R4;

Y é uma ligação ou (C₁-C₄)-alquilenos;

R4 é F, Cl, Br, CN, (C₁-C₄)-alquila ou O-(C₁-C₄)-alquila;

e seus sais fisiologicamente tolerados.

- 5 4. Composto de fórmula I, de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 a 3, em que os significados são:

R1, R2, independentemente entre si, são (C₁-C₆)-alquila, O-(C₁-C₆)-alquila, OH, CN, F, Cl, Br, O-fenila, CF₃, OCF₃ ou OCH₃;

n é 0;

- 10 m é 0;

V é O ou S;

W é uma ligação ou (C₁-C₇)-alquilenos;

X é um anel (C₃-C₁₂)-cicloalquila mono- ou bicíclico;

Y é uma ligação ou (C₁-C₄)-alquilenos;

- 15 e seus sais fisiologicamente tolerados.

5. Composto, de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 a 4, para uso como substância farmacêutica.

6. Produto farmacêutico compreendendo um ou mais dos compostos como definidos em uma ou mais das reivindicações 1 a 4.

- 20 7. Produto farmacêutico compreendendo um ou mais dos compostos como definido em uma ou mais das reivindicações 1 a 4 e pelo menos um ingrediente ativo adicional.

8. Produto farmacêutico, de acordo com a reivindicação 7, que compreende como ingrediente ativo adicional um ou mais antidiabéticos, ingredientes ativos hipoglicêmicos, inibidores da HMGCoA redutase, inibidores da absorção de colesterol, agonistas gama de PPAR, agonistas alfa de PPAR, agonistas alfa/gama de PPAR, agonistas delta de PPAR, fibratos, inibidores de MTP, inibidores da absorção de ácidos biliares, inibidores de CETP, adsorventes de ácidos biliares poliméricos, indutores do receptor de LDL, inibidores de ACAT, antioxidantes, inibidores da lipoproteína lipase, inibidores da ATP-citrato liase, inibidores da escalo sintetase, antagonistas de lipoproteína(a), agonistas do receptor de HM74A, inibidores de lipase,
- 25
- 30

insulinas, sulfoniluréias, biguanidas, meglitinidas, tiazolidinadionas, inibidores de α -glucosidase, ingredientes ativos que ajam sobre o canal de potássio dependente de ATP de células-beta, inibidores da glicogênio fosforilase, antagonistas do receptor de glucagon, ativadores de glucoquinase, inibidores da gliconeogênese, inibidores da frutose-1,6-bisfosfatase, moduladores do transportador 4 de glicose (GLUT4), inibidores da glutamina-frutose-6-fosfato amidotransferase, inibidores da dipeptidilpeptidase IV (DPP-IV), inibidores da 11-beta-hidroxiesteróide desidrogenase 1, inibidores da proteína tirosina fosfatase 1B, moduladores do transportador 1 ou 2 de glicose dependente de sódio, inibidores da lipase sensível a hormônio, inibidores da acetil-CoA carboxilase, inibidores da fosfoenolpiruvato carboxiquinase, inibidores da glicogênio sintetase quinase-3 beta, inibidores da proteína quinase C beta, antagonistas do receptor de endotelina-A, inibidores da I kapaB quinase, moduladores do receptor de glicocorticóide, agonistas de CART, agonistas de NPY, agonistas de MC4, agonistas de orexina, agonistas de H3, agonistas de TNF, agonistas de CRF, antagonistas de CRF BP, agonistas de urocortina, agonistas de β 3, antagonistas do receptor de CB1, agonistas de MSH (hormônio estimulador de melanócitos), agonistas de CCK, inibidores da recaptção de serotonina, compostos serotoninérgicos e noradrenérgicos mistos, agonistas de 5HT, agonistas de bombesina, agonistas de galanina, hormônios de crescimento, compostos liberadores de hormônio de crescimento, agonistas de TRH, moduladores da proteína 2 ou 3 de desacoplamento, agonistas de leptina, agonistas de DA, inibidores de lipase/amilase, moduladores de PPAR, moduladores de RXR ou agonistas de TR- β ou anfetaminas.

9. Uso dos compostos como definidos em uma ou mais das reivindicações 1 a 4 para a fabricação de um medicamento para reduzir a glicose sanguínea.

10. Uso dos compostos como definidos em uma ou mais das reivindicações 1 a 4 para a fabricação de um medicamento para o tratamento de diabetes.

11. Uso dos compostos como definidos em uma ou mais das

RESUMO

Patente de Invenção: **"ÁCIDOS CARBOXÍLICOS 4,5-DIFENIL-PIRIMIDINIL-ÓXI OU -MERCAPTO SUBSTITUÍDOS, MÉTODO PARA A PRODUÇÃO E SEU USO COMO MEDICAMENTOS".**

5. A presente invenção refere-se a ácidos carboxílicos 4,5-difenil-pirimidinil-amino substituídos e a seus sais fisiologicamente compatíveis. A invenção também refere-se a compostos de fórmula (I), em que R1, R2, R3, n, m, V, W, X e Y são definidos conforme citado na descrição, e refere-se a seus sais fisiologicamente compatíveis. Os ditos compostos são adequados, por exemplo, para o tratamento de diabetes.
- 10