



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

(21) PI 0720452-3 A2



(22) Data de Depósito: 19/12/2007
(43) Data da Publicação: 14/01/2014
(RPI 2245)

(51) Int.Cl.:
C07D 409/04
C07D 413/04
C07D 417/04
A61K 31/427
A61K 31/381

(54) Título: COMPOSTOS ORGÂNICOS

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 20/12/2006 US 60/870,919

(73) Titular(es): Novartis AG, Xenon Pharmaceuticals Inc.

(72) Inventor(es): Jianmin Fu, Julia Fonarev, Natalia Pokrovskaia,
Natalie Dales, Rajender Kamboj, Shaoyi Sun, Vishnumurthy
Kodumuru, Zaihui Zhang

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007064228 de
19/12/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/074835de
26/06/2008

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS ORGÂNICOS**".

A presente invenção refere-se geralmente ao campo de inibidores de estearoil-CoA dessaturase, tais como derivados heterocíclicos, e usos para tais compostos no tratamento e/ou prevenção de várias doenças humanas, incluindo aquelas mediadas por enzimas de estearoil-CoA dessaturase (SCD), preferivelmente SCD1, especialmente doenças relacionadas com níveis de lipídio elevados, doença cardiovascular, diabetes, obesidade, síndrome metabólica, doenças dermatológicas e similares.

10 ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Enzimas de acil dessaturase catalisam a formação de uma ligação dupla em ácidos graxos derivados de fontes alimentares ou síntese de novo no fígado. Em mamíferos, existe pelo menos três dessaturases de ácido graxo, cada qual com especificidade diferente: delta-9, delta-6, e delta-5, que introduzem uma ligação dupla nas posições 9-10, 6-7, e 5-6 respectivamente.

Estearoil-CoA dessaturases (SCDs) agem como cofatores (outros agentes) tais como NADPH, citocromo b5, citocromo b5 reductase, Fe, e O₂ a molecular introduzem uma ligação dupla na posição C9-C10 (delta 9) de ácidos graxos saturados, quando conjugados com a Coenzima A (CoA). Os substratos preferidos são palmitoil-CoA (16:0) e estearoil-CoA (18:0), que são convertidos em palmitoleoil-CoA (16:1) e oleil-CoA (18:1), respectivamente. Os ácidos graxos monoinsaturados são substratos para outro metabolismo por enlogases de ácidos graxo ou incorporação nos fosfolipídios, triglicerídeos, e ésteres de colesterol. Diversos genes de SCD de mamíferos foram clonados. Por exemplo, dois genes foram identificados em humanos (hSCD1 e hSCD5) e quatro genes de SCD foram isolados de camundongo (SCD1, SCD2, SCD3, e SCD4). Enquanto o papel bioquímico básico de SCD foi conhecido em ratos e camundongos desde os anos (Jeffcoat, R. e outro, Eur. J. Biochem. (1979), Vol. 101, n.º: 2, páginas 439-445; de Antuono, R. e outro, Lipids (1993), Vol. 28, n.º: 4, páginas 285-290), ele foi apenas recentemente implicado diretamente em processos de doença humana.

Os dois genes de SCD humanas foram anteriormente descritos: hSCD1 por Brownlie e outro, Pedido de Patente Publicado PCT, WO 01/62954, a descrição do qual é pelo presente incorporada por referência em sua totalidade, e hSCD2 por Brownlie, Pedido de Patente Publicado PCT, 5 WO 02/26944, incorporado aqui por referência em sua totalidade.

Até a data, os únicos compostos semelhantes a fármaco, de molécula pequena conhecidos que inibem ou modulam especificamente a atividade SCD são encontrados nos seguinte Pedido de Patente Publicado PCTs: WO 06/034338, WO 06/034446, WO 06/034441, WO 06/034440, WO 10 06/034341, WO 06/034315, WO 06/034312, WO 06/034279, WO 06/014168, WO 05/011657, WO 05/011656, WO 05/011655, WO 05/011654, WO 05/011653, WO 06/086447, WO 06/101521, WO 06/125179, WO 06/125181, WO 06/121580, WO 06/125178, WO 06/130986, WO 07/009236, WO 06/125194, WO 07/044085, WO 07/046867, WO 07/046868, WO 07/050124, 15 WO 07/056846 e WO 07/071023. Os inibidores de SCD também foram descritos nas seguintes publicações: Zhao e outro, "Discovery of 1-(4-fenoxipiperidin-1-il)-2-arilaminoethanone estearoil CoA dessaturase 1 inhibitors", Biorg. Med. Chem. Lett., (2007), 17(12), 3388-3391 e Liu e outro, "Discovery of potent, orally bioavailable estearoil-CoA dessaturase 1 inhibitors", 20 J. Med. Chem., (2007), 50(13), 3086-3100. Antes da descoberta dos compostos acima, apenas certos hidrocarbonetos de cadeia longa, análogos do ácido esteárico de substrato, foram usados para estudar a atividade de SCD. Exemplos conhecidos incluem ácido tia-graxos, ácidos graxos ciclopropenoides, e certos isômeros de ácido linoléico conjugados. Especificamente, ácido 25 linoléico cis-12, trans-10 conjugado é acreditado inibir a atividade de enzima SCD e reduzir a abundância de mRNA de SCD1, enquanto o ácido linoléico cis-9, trans-11 conjugado não. Ácidos graxos ciclopropenoides, tais como aqueles encontrados em stercula e caroços de algodão, são também conhecidos inibir a atividade de SCD. Por exemplo, ácido estercúlico (ácido 8-(2-octilciclopropenil)octanóico) e ácido malvático (ácido 7-(2- 30 oclilciclopropenil)heptanóico) são derivados de C18 e C16 de ácidos graxos de esterculoíla e malvaloíla, respectivamente, tendo anéis ciclopropeno em

sua posição C9-C10. Testes agentes devem ser acoplados à CoA para agirem como inibidores, e são acreditados inibir a atividade enzimática de SCD por interação direta com o complexo de enzima, desse modo inibindo a desaturação de delta-9. Outros agentes que podem inibir a atividade de SCD

5 incluem ácidos tia-graxos, tais como ácido 9-tiaesteárico (também chamado ácido 8-noniltiooctanóico) e outros ácidos graxos.

Existe uma necessidade principal não atendida de inibidores de molécula pequena de atividade de enzima SCD porque existe atualmente evidência compelidora de que atividade de SCD está diretamente implicada

10 em processos comuns de doença humana : Veja, por exemplo, Attie, A.D. e outro, "Relationship between stearoil-CoA dessaturase activity and plasma triglicerídeos in human and mouse hipertrigliceridemia", J. Lipid Res. (2002), Vol. 43, nº.: 11, páginas 1899-907; Cohen, P. e outro, "Role for stearoil-CoA dessaturase-1 in leptin mediated weight loss ", Science (2002), Vol. 297, nº.: 15 5579, páginas 240-3, Ntambi, J. M. e outro, "Loss of stearoil-CoA dessaturase-1 function protects mice against adiposity", Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (2002), Vol. 99, nº.: 7, páginas 11482-6.

A presente invenção resolve este problema apresentando novas classes semelhantes a fármaco de compostos que são úteis na modulação

20 da atividade de SCD e regulação de níveis de lipídios, especialmente níveis de lipídio de plasma, e que são úteis no tratamento de doenças mediadas por SCD tais como doença relacionadas com dislipidemia e distúrbios de metabolismo de lipídio, especialmente doenças relacionadas com níveis de lipídio elevados, doença cardiovascular, diabetes, obesidade, síndrome metabólica e similares.

25

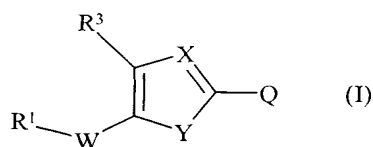
SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece derivados heterocíclicos que modulam a atividade de estearoil-CoA dessaturase. Métodos de uso de tais derivados para modular a atividade de estearoil-CoA dessaturase e composi-

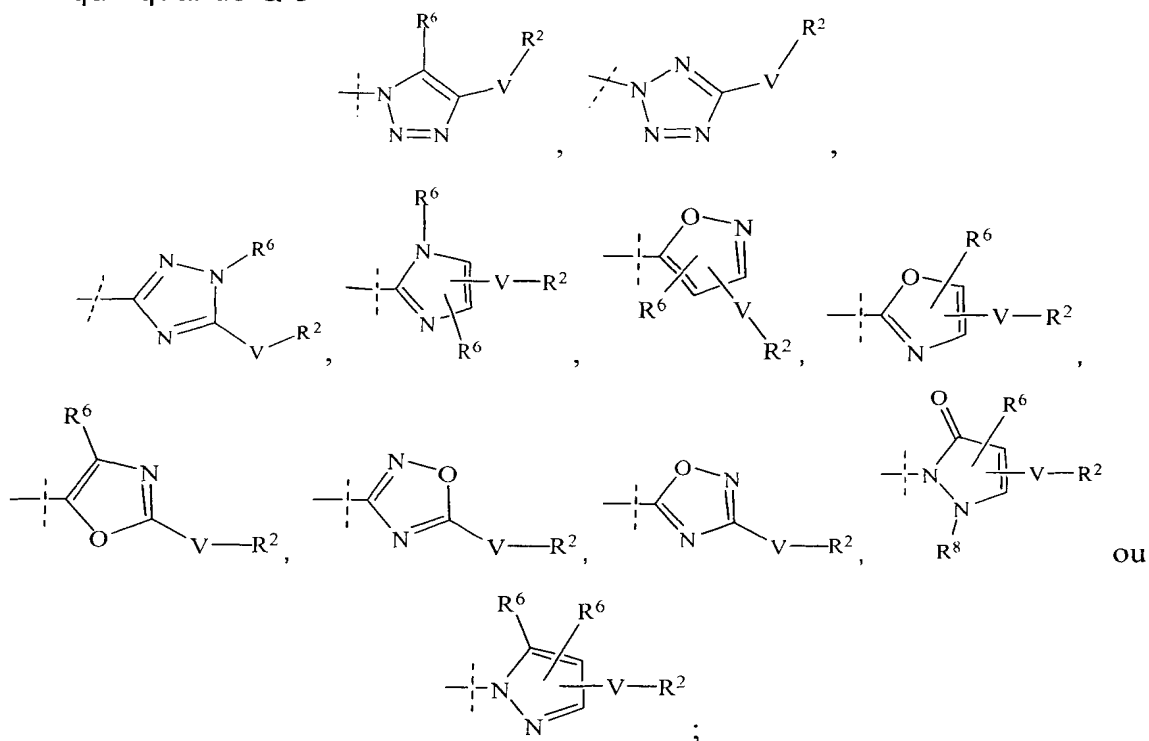
30 ções farmacêuticas que compreendem tais derivados são também abrangidas.

Consequentemente, em um aspecto, a invenção fornece com-

postos de Fórmula (I):



em que quando Q é



W é -N(R7)C(O)-, -C(O)N(R7)-, -OC(O)N(R7)-, -N(R7)C(O)O-, -N(R7)C(O)N(R7)-, -N(R7)-, -O-, -S-, -S(O)t-, -N(R7)S(O)t-, -S(O)tN(R7)-, -OS(O)tN(R7)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -N(R7)C(=N(R7a))N(R7)-, -N(R7)C(=S)N(R7)-, -N(R7)((R7a)N=)C-, -C(=N(R7a))N(R7)-, um grupo alquenileno, um grupo alquinileno ou uma ligação direta;

V é -N(R7)C(O)-, -N(R7)C(O)O-, -N(R7)C(O)N(R7)-, -N(R7)-, -N(R7)S(O)2-, -O-, -S-, -S(O)t-, -N(R7)S(O)t-, -S(O)2N(R7)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R7)-, -OC(O)N(R7)-, -C(R72)nC(O)N(R7)-, -(CR72)nC(O)-, -(CR72)nO-, -(CR72)n-, -(CR72)nN(R7)-, -(CR72)nN(R7)C(O)-, -(CR72)nN(R7)C(O)N(R7)-, -C(=N(R7a))N(R7)-, um grupo alquenileno, um grupo alquinileno ou uma ligação direta;

X é N ou CH;

Y é NH, O, S ou N-CH3;

t é 1 ou 2;

n é 1-6;

R1 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, hidroxialquila, alcóxi, alcoxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilaquila, heteroarila e heteroarilaquila;

ou R1 é uma estrutura de múltiplos anéis tendo 2 a 4 anéis em que os anéis são independentemente selecionados do grupo consistindo em cicloalquila, heterociclila, arila e heteroarila e onde alguns ou todos os anéis podem ser fundidos uns aos outros;

R2 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, hidroxialquila, alcóxi, alcoxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilaquila, heteroarila e heteroarilaquila;

ou R2 é uma estrutura de múltiplos anéis tendo 2 a 4 anéis em que os anéis são independentemente selecionados do grupo consistindo em cicloalquila, heterociclila, arila e heteroarila e onde alguns ou todos os anéis podem ser fundidos uns aos outros;

R3 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, hidroxialquila, alcóxi, alcoxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterociclila, arila, aralquila, heteroarila, halo, trifluorometila, trifluorometoxila, ciano, nitro e -N(R7)₂;

R6 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila e aralquila;

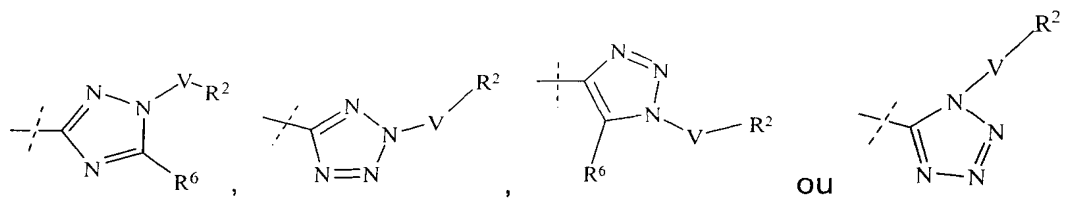
cada R7 é igual ou diferente e independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halo, hidróxi, alquila, alquenila, alquini-la, arila, alcoxialquila, haloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, hidroxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila e aralquila;

R7a é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, cicloalquilalquila e ciano; e

R8 é hidrogênio ou alquila;

ou

em que quando Q é



W é -N(R7)C(O)-, -C(O)N(R7)-, -OC(O)N(R7)-, -N(R7)C(O)O-, -N(R7)C(O)N(R7)-, -O-, -S-, -S(O)t-, -N(R7)S(O)t-, -S(O)tN(R7)-, -OS(O)tN(R7)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -N(R7)C(=N(R7a))N(R7)-, -N(R7)C(=S)N(R7)-, -N(R7)((R7a)N=)C-, -C(=N(R7a))N(R7)-, um grupo alquênico, um grupo alquínico ou uma ligação direta;

V é -S(O)t-, -S(O)₂N(R7)-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R7)-, -C(R7₂)_nC(O)N(R7)-, -(CR7₂)_nC(O)-, -(CR7₂)_nO-, -(CR7₂)_n-, -(CR7₂)_nN(R7)-, -(CR7₂)_nN(R7)C(O)-, -(CR7₂)_nN(R7)C(O)N(R7)-, -C(=N(R7a))N(R7)-, um grupo alquênico, um grupo alquínico ou uma ligação direta;

X é N ou CH;

Y é NH, O, S ou N-CH₃;

t é 1 ou 2;

n é 1-6;

R1 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquênica, hidroalquila, alcóxi, alcoalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterocíclica, heterocíclicaalquila, heteroarila e heteroarilaalquila;

ou R1 é uma estrutura de múltiplos anéis tendo 2 a 4 anéis em que os anéis são independentemente selecionados do grupo consistindo em cicloalquila, heterocíclica, arila e heteroarila e onde alguns ou todos os anéis podem ser fundidos uns aos outros;

R2 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquênica, hidroalquila, alcóxi, alcoalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterocíclica, heterocíclicaalquila, heteroarila e heteroarilaalquila;

ou R2 é uma estrutura de múltiplos anéis tendo 2 a 4 anéis em que os anéis são independentemente selecionados do grupo consistindo em cicloalquila, heterocíclica, arila e heteroarila e onde alguns ou todos os anéis podem ser fundidos uns aos outros;

R3 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, hidroxialquila, alcóxi, alcoxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterociclila, arila, aralquila, heteroarila, halo, trifluorometila, trifluorometoxila, ciano, nitro e -N(R7)₂;

5 R6 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila e aralquila;

cada R7 é igual ou diferente e independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halo, hidróxi, alquila, alquenila, alquini-
la, -arila, alcoxialquila, haloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, heterocicli-
10 lalquila, hidroxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila e aralquila; e

R7a é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, cicloalquilalquila e ciano;

um estereoisômero, enantiômero ou tautômero do mesmo, uma composição farmacêutica do mesmo ou um profármaco do mesmo.

15 Em outro aspecto, a invenção fornece métodos de tratamento de uma doença ou condição mediada por SCD em um mamífero, preferivelmen-
te um humano, em que os métodos compreendem administrar ao mamífero em necessidade do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um
composto da invenção como acima mencionado.

20 Em outro aspecto, a invenção fornece compostos ou composições farmacêuticas úteis no tratamento, prevenção e/ou diagnóstico de uma
doença ou condição relacionada à atividade biológica de SCD tais como as doenças abrangidas por distúrbios cardiovasculares e/ou síndrome metabó-
lica (incluindo dislipidemia, resistência à insulina e obesidade).

25 Em outro aspecto, a invenção fornece métodos de prevenção ou tratamento de uma doença ou condição relacionada como níveis de lipídios
elevados, tais como níveis de lipídios de plasma, especialmente níveis de triglicerídeos ou colesterol elevados, em um paciente sofrendo com tais ní-
veis elevados, que compreendem administrar ao referido paciente uma
30 quantidade terapeuticamente ou profilaticamente eficaz de uma composição
como descrito aqui. A presente invenção também refere-se a novos compos-
tos tendo capacidade terapêutica de reduzir níveis de lipídios em um animal,

especialmente níveis de triglicerídeos e colesterol.

Em outro aspecto, a invenção fornece composições farmacêuticas que compreendem os compostos da invenção como acima mencionado, e excipientes farmacêuticamente aceitáveis. Em uma modalidade, a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica que compreende um composto da invenção em um veículo farmacêuticamente aceitável e em uma quantidade eficaz para modular o nível de triglicerídeo, ou tratar doenças relacionadas com dislipidemia e distúrbios de metabolismo de lipídio, quando administrada a um animal, preferivelmente um mamífero, mais preferivelmente um paciente humano. Em uma modalidade de tal composição, o paciente tem um nível de lipídio elevado, tal como colesterol ou triglicerídeos de plasma elevado, antes da administração do referido composto e o referido composto está presente em uma quantidade eficaz para reduzir o referido nível de lipídio.

Em outro aspecto, a invenção fornece métodos para tratamento de um paciente para, ou proteger um paciente de desenvolver, uma doença ou condição mediada por esteroil-CoA dessaturase (SCD), cujos métodos compreendem administrar a um paciente sofrendo de tal doença ou condição, ou em risco de desenvolver tal doença ou condição, uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto que inibe a atividade de SCD em um paciente quando administrada a ele.

Em outro aspecto, a invenção fornece métodos para tratamento de uma faixa de doenças envolvendo metabolismo de lipídio e/ou homeostase de lipídio utilizando compostos identificados pelos métodos descritos aqui. De acordo com isto, é descrita aqui uma faixa de compostos tendo a referida atividade, com base em um ensaio de análise para a identificação, de uma biblioteca de compostos teste, de um agente terapêutico que modula a atividade biológica da referida SCD e é útil no tratamento de um distúrbio ou condição humana relacionando-se a níveis de soro de lipídios tais como triglicerídeos, VLDL, HDL, LDL, e/ou colesterol total.

Entende-se que o escopo da invenção quando ele refere-se a compostos de Fórmula (I) não destina-se a abranger compostos que são

conhecidos, incluindo, porém não estão limitados a, quaisquer compostos específicos que são descritos e/ou reivindicados nas seguintes publicações:

- Pedido de Patente Publicado PCT, WO 00/25768;
- Pedido de Patente Publicado PCT, WO 99/47507;
- 5 Pedido de Patente Publicado PCT, WO 01/60458;
- Pedido de Patente Publicado PCT, WO 01/60369;
- Pedido de Patente Publicado PCT, WO 94/26720;
- Pedido de Patente Publicado Europeu, 0 438 230;
- Pedido de Patente Publicado Europeu, 1 184 442;
- 10 CA 2,114,178; e Patente dos Estados Unidos nº.: 5,334.328;
- Patente dos Estados Unidos nº.: 5.310.499; e
- Pedido de Patente Publicado dos Estados Unidos nº.: ,
- 2003/0127627.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

15 Definições

Certos grupos químicos denominados aqui são precedidos por uma resumida notação indicando o número total de átomos de carbono que devem ser encontrados no grupo químico indicado. Por exemplo, C7-C12alquila descreve um grupo alquila, como definido abaixo, tendo um total

20 de 7 a 12 átomos de carbono, e C4-C12cicloalquilalquila descreve um grupo cicloalquilalquila, como definido abaixo, tendo um total de 4 a 12 átomos de carbono. O número total de carbonos na resumida notação não inclui os carbonos que podem existir nos substituintes do grupo descrito.

Consequentemente, como usado na especificação e reivindicações

25 ções anexas, a menos que especificado ao contrário, os seguintes termos têm o significado indicado:

"Alquila" refere-se a um radical de cadeia hidrocarboneto linear ou ramificado consistindo unicamente em átomos de carbono e hidrogênio, não contendo nenhuma insaturação, tendo de um a doze átomos de carbono, preferivelmente um a oito átomos de carbono ou um a seis átomos de

30 carbono, e que é ligado ao resto da molécula por uma ligação simples, por exemplo, metila, etila, n-propila, 1-metiletila (iso-propil), n-butila, n-pentila,

1,1-dimetiletila (t-butil), e similares. A menos que de outro modo estabelecido especificamente na especificação, um grupo alquila pode ser opcionalmente substituído por um ou mais dos seguintes grupos: alquila, alquenila, halo, haloalquila, ciano, arila, cicloalquila, heterociclila, heteroarila, -OR14, -OC(O)-R14, -N(R14)2, -C(O)R14, -C(O)OR14, -C(O)N(R14)2, -N(R14)C(O)OR16, -N(R14)C(O)R16, -N(R14)S(O)tR16, -S(O)tOR16, -SR16, -S(O)tR16, e -S(O)tN(R14)2, em que t é 1 ou 2, cada R14 é independentemente hidrogênio, alquila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila; e cada R16 é alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila.

"Alquenila" refere-se a um grupo radical de cadeia hidrocarboneto linear ou ramificado consistindo unicamente em átomos de carbono e hidrogênio, contendo pelo menos uma ligação dupla, tendo de dois a doze átomos de carbono, preferivelmente dois a oito átomos de carbono ou dois a seis átomos de carbono e que é ligado ao resto da molécula por uma ligação simples, por exemplo, etenila, prop-1-enila, but-1-enila, pent-1-enila, penta-1,4-dienila, e similares. A menos que de outro modo estabelecido especificamente na especificação, um grupo alquenila pode ser opcionalmente substituído por um ou mais dos seguintes grupos: alquila, alquenila, halo, haloalquila, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, -OR14, -OC(O)-R14 -N(R14)2, -C(O)R14, -C(O)OR14, -C(O)N(R14)2, -N(R14)C(O)OR16, -N(R14)C(O)R16, -N(R14)S(O)tR16, -S(O)tOR16, -SR16, -S(O)tR16, e -S(O)tN(R14)2 em que t é 1 ou 2, cada R14 é independentemente hidrogênio, alquila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, ou heteroarilalquila; e cada R16 é alquila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, ou heteroarilalquila.

"Alquinila" refere-se a um grupo radical de cadeia hidrocarboneto linear ou ramificado consistindo unicamente em átomos de carbono e hidrogênio, contendo pelo menos uma ligação tripla, tendo de dois a doze átomos

de carbono, preferivelmente dois a oito átomos de carbono ou dois a seis átomos de carbono e que é ligado ao resto da molécula por uma ligação simples. A menos que de outro modo estabelecido especificamente na especificação, um grupo alquinila pode ser opcionalmente substituído por um

5 ou mais dos seguintes grupos: alquila, alquenila, halo, haloalquila, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, -OR14, -OC(O)-R14 -N(R14)2, -C(O)R14, -C(O)OR14, -C(O)N(R14)2, -N(R14)C(O)OR16, -N(R14)C(O)R16, -N(R14)S(O)tR16, -S(O)tOR16, -SR16, -S(O)tR16, e -S(O)tN(R14)2 em que t

10 é 1 ou 2, cada R14 é independentemente hidrogênio, alquila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, ou heteroarilalquila; e cada R16 é alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila.

15 "Alquileno" refere-se a uma cadeia hidrocarboneto divalente linear ou ramificado consistindo unicamente em átomos de carbono e hidrogênio, tendo de um a doze átomos de carbono, e ligando ao resto da molécula a um grupo radical, por exemplo, metileno, etileno, propileno, n-butileno, e similares. O alquileno é ligado ao resto da molécula através de uma ligação

20 simples e ao grupo radical através de uma ligação simples. Os pontos de ligação do alquileno ao resto da molécula e ao grupo radical podem ser através de um carbono ou quaisquer dois carbonos na cadeia. A menos que de outro modo estabelecido especificamente na especificação, um grupo alquileno pode ser opcionalmente substituído por um ou mais dos seguintes

25 grupos: alquila, alquenila, halo, haloalquila, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, -OR14, -OC(O)-R14, -N(R14)2, -C(O)R14, -C(O)OR14, -C(O)N(R14)2, -N(R14)C(O)OR16, -N(R14)C(O)R16, -N(R14)S(O)tR16, -S(O)tOR16, -SR16, -S(O)tR16, e -S(O)tN(R14)2 em que t é 1 ou 2, cada R14 é independentemente

30 hidrogênio, alquila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, ou heteroarilalquila; e cada R16 é alquila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila,

heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, ou heteroarilalquila.

"Alquenileno" refere-se a uma cadeia hidrocarboneto divalente linear ou ramificado consistindo unicamente em átomos de carbono e hidrogênio, contendo pelo menos uma ligação dupla, tendo de dois a doze átomos de carbono, e ligando ao resto da molécula a um grupo radical, por exemplo, etenileno, propenileno, n-butenileno, e similares. O alquenileno é ligado ao resto da molécula através de uma ligação simples e ao grupo radical através de uma ligação dupla ou uma ligação simples. Os pontos de ligação do alquenileno ao resto da molécula e ao grupo radical podem ser através de um carbono ou quaisquer dois carbonos na cadeia. A menos que de outro modo estabelecido especificamente na especificação, um grupo alquenileno pode ser opcionalmente substituído por um ou mais dos seguintes grupos: alquila, alquenila, halo, haloalquila, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, -OR14, -OC(O)-R14, -N(R14)2, -C(O)R14, -C(O)OR14, -C(O)N(R14)2, -N(R14)C(O)OR16, -N(R14)C(O)R16, -N(R14)S(O)tR16, -S(O)tOR16, -SR16, -S(O)tR16, e -S(O)tN(R14)2 em que t é 1 ou 2, cada R14 é independentemente hidrogênio, alquila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, ou heteroarilalquila; e cada R16 é alquila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, ou heteroarilalquila.

"Alquinileno" refere-se a uma cadeia hidrocarboneto divalente linear ou ramificado consistindo unicamente em átomos de carbono e hidrogênio, contendo pelo menos uma ligação tripla, tendo de dois a doze átomos de carbono, e ligando ao resto da molécula a um grupo radical, por exemplo, propinileno, n-butinileno, e similares. O alquinileno é ligado ao resto da molécula através de uma ligação simples e ao grupo radical através de uma ligação simples. Os pontos de ligação do alquinileno ao resto da molécula e ao grupo radical podem ser através de um carbono ou quaisquer dois carbonos na cadeia. A menos que de outro modo estabelecido especificamente na especificação, um grupo alquinileno pode ser opcionalmente substituído por um ou mais dos seguintes grupos: alquila, alquenila, halo, haloalquila, arila,

aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, -OR14, -OC(O)-R14, -N(R14)₂, -C(O)R14, -C(O)OR14, -C(O)N(R14)₂, -N(R14)C(O)OR16, -N(R14)C(O)R16, -N(R14)S(O)tR16, -S(O)tOR16, -SR16, -S(O)tR16, e -S(O)tN(R14)₂ em que t é 1 ou 2, cada R14 é independentemente hidrogênio, alquila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, ou heteroarilalquila; e cada R16 é alquila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, ou heteroarilalquila.

10 "Alcóxi" refere-se a um radical da Fórmula -ORa onde Ra é um radical alquila como geralmente definido acima. A parte de alquila do radical alcóxi pode ser opcionalmente substituída como acima definido para um radical alquila.

15 "Alcoxialquila" refere-se a um radical da Fórmula -Rb-O-Ra, onde cada Rb é um alquilenos como acima definido, e Ra é um radical alquila como acima definido. O átomo de oxigênio pode ser ligado a qualquer carbono no radical alquila ou alquilenos. Cada parte de alquila do radical alcoxialquila pode ser opcionalmente substituída como acima definido para um grupo alquila.

20 "Arila" refere-se a sistema de anel hidrocarboneto aromático monocíclico ou multicíclico consistindo apenas em hidrogênio e carbono e contendo de seis a dezenove átomos de carbono, preferivelmente seis a dez átomos de carbono, onde o sistema de anel pode ser parcialmente saturado. Grupos arila incluem, porém não estão limitados a grupos tais como fluorenila, fenil e naftila. A menos que de outro modo estabelecido especificamente na especificação, o termo "arila" ou o prefixo "ar-" (tal como em "aralquila") é destinada-se a incluir radicais arila opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em alquila, alquênica, alquênica, halo, haloalquila, haloalcóxi, ciano, nitro, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, -R15-OR14, -R15-OC(O)-R14, -R15-N(R14)₂, -R15-C(O)R14, -R15-C(O)OR14, -R15-C(O)N(R14)₂, -R15-N(R14)C(O)OR16, -R15-

N(R14)C(O)R16, -R15-N(R14)S(O)tR16, -R15-S(O)tOR16, -R15-SR16, -R15-S(O)tR16, e -R15-S(O)tN(R14)₂ em que t é 1 ou 2, cada R14 é independentemente hidrogênio, alquila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterocicilalquila, heteroarila, ou heteroarilalquila; cada R15 é independentemente uma ligação direta ou uma cadeia alquilenoleno ou alquenileno linear ou ramificado; e cada R16 é alquila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterocicilalquila, heteroarila, ou heteroarilalquila.

"Aralquila" refere-se a um radical da Fórmula -RbRc onde Rb, é um radical alquilenoleno como acima definido e Rc é um ou mais radicais arila como acima definido, por exemplo, benzila, difenilmetila, feniletila, fenilpropila e similares. A parte de arila do radical aralquila pode ser opcionalmente substituída como descrito acima para um grupo arila. A parte de alquilenoleno do radical aralquila pode ser opcionalmente substituída como acima definido para um grupo alquilenoleno.

"Cicloalquila" refere-se a um radical hidrocarboneto estável não aromático monocíclico ou bicíclico consistindo unicamente em átomos de carbono e hidrogênio, tendo de três a quinze átomos de carbono, preferivelmente tendo de três a doze átomos de carbono ou de três a sete átomos, e que é saturado ou insaturado e ligado ao resto da molécula por uma ligação simples, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, decalnila e similares. A menos que de outro modo estabelecido especificamente na especificação, o termo "cicloalquila" destina-se a incluir radicais cicloalquila que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em alquila, alquenila, alquinila, flúor, haloalquila, ciano, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterociclila, heterocicilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, -R15-OR14, -R15-OC(O)-R14, -R15-N(R14)₂, -R15-C(O)R14, -R15-C(O)OR14, -R15-C(O)N(R14)₂, -R15-N(R14)C(O)OR16, -R15-N(R14)C(O)R16, -R15-N(R14)S(O)tR16, -R15-S(O)tOR16, -R15-SR16, -R15-S(O)tR16, e -R15-S(O)tN(R14)₂ em que t é 1 ou 2, cada R14 é independentemente hidrogênio, alquila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterocicilalquila, he-

teroarila, ou heteroarilalquila; cada R15 é independentemente uma ligação direta ou uma cadeia alquilenos ou alquênulos linear ou ramificado; e cada R16 é alquila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterocicilalquila, heteroarila, ou heteroarilalquila.

- 5 "Cicloalquilalquila" refere-se a um radical da Fórmula -RbRd, onde Rb é um radical alquilenos como acima definido e Rd é a cicloalquila radical como acima definido. A parte de cicloalquila do radical cicloalquilalquila pode ser opcionalmente substituída como acima definido para um radical cicloalquila. A parte alquila do radical cicloalquilalquila pode ser opcio-
- 10 nalmente substituída como acima definido para um radical alquilenos. Cicloalquilalquilas exemplares incluem, porém não estão limitados à, ciclopropilmetila, ciclopropiletila, cicloexiletila e similares.

"Halo" refere-se um bromo, cloro, flúor ou iodo.

- "Haloalquila" refere-se a um radical alquila, como acima definido,
- 15 que é substituído por um ou mais radicais halo, como acima definido, por exemplo, trifluorometila, difluorometila, triclorometila, 2,2,2-trifluoroetila, 1-fluorometil-2-fluoroetila, e similares. A parte alquila do radical haloalquila pode ser opcionalmente substituída como acima definido para um grupo alquila.

- 20 "Haloalcóxi" refere-se a um radical da Fórmula -ORg onde Rg é um grupo haloalquila como acima definido. O grupo haloalquila pode ser opcionalmente substituído como acima definido para um grupo haloalquila.

- "Heterociclila" refere-se a um radical anel não aromático de 3 a 18 membros estável que consiste em átomos de carbono e de um a cinco
- 25 heteroátomos selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre. Para os propósitos desta invenção, o radical heterociclila pode ser um sistema de anel monocíclico, bicíclico ou tricíclico, que pode incluir sistemas de anel fundido ou em ponte, que pode ser parcialmente insaturado; e os átomos de nitrogênio, carbono ou enxofre no radical heterociclila pode ser
- 30 opcionalmente oxidado; o átomo de nitrogênio pode ser opcionalmente substituído; e o radical heterociclila pode ser parcialmente ou totalmente saturado. Exemplos de tais radicais heterociclila incluem, porém não estão limita-

dos à, dioxolanila, decaidroisoquinolila, imidazolinila, imidazolidinila, isotiazolidinila, isoxazolidinila, morfolinila, octaidroindolila, octaidroisoindolila, 2-oxopiperazinila, 2-oxopiperidinila, 2-oxopirrolidinila, oxazolidinila, piperidinila, piperazinila, 4-piperidonila, pirrolidinila, pirazolidinila, tiazolidinila, tetraidrofurila, tritiana, tetraidropirana, tiomorfolinila, tiamorfolinila, 1-oxo-tiomorfolinila, e 1,1-dioxo-tiomorfolinila, homopiperidinila, homopiperazinila, e quinuclidinila. A menos que de outro modo estabelecido especificamente na especificação, o termo "heterociclila" destina-se a incluir radicais heterociclila como acima definido que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em alquila, alquenila, halo, haloalquila, haloalcóxi, ciano, oxo, tioxo, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, -R15-OR14, -R15-OC(O)-R14, -R15-N(R14)2, -R15-C(O)R14, -R15-C(O)OR14, -R15-C(O)N(R14)2, -R15-N(R14)C(O)OR16, -R15-N(R14)C(O)R16, -R15-N(R14)S(O)tR16, -R15-S(O)tOR16, -R15-SR16, -R15-S(O)tR16, e -R15-S(O)tN(R14)2 em que t é 1 ou 2, cada R14 é independentemente hidrogênio, alquila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, ou heteroarilalquila; cada R15 é independentemente uma ligação direta ou uma cadeia alquilenoleno ou alquilenileno linear ou ramificado; e cada R16 é alquila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, ou heteroarilalquila, e onde cada um dos substituintes acima é não substituído.

"Heterociclilalquila" refere-se a um radical da Fórmula -RbRe onde Rb é um radical alquilenoleno como acima definido e Re é um radical heterociclila como acima definido, e se a heterociclila for uma heterociclila contendo nitrogênio, a heterociclila poderá ser ligada ao radical alquila no átomo de nitrogênio. A parte de alquilenoleno do radical heterociclilalquila pode ser opcionalmente substituída como acima definido para um grupo alquilenoleno. A parte de heterociclila do radical heterociclilalquila pode ser opcionalmente substituída como acima definido para um grupo heterociclila.

"Heteroarila" refere-se a um radical de anel aromático de 5 a 18

membros que consiste em átomos de carbono e de um a cinco heteroátomos selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre. Para os propósitos desta invenção, o radical heteroarila pode ser um sistema de anel monocíclico, bicíclico ou tricíclico, que pode incluir sistemas de anel fundido ou em ponte, que pode ser parcialmente saturado; e os átomos de nitrogênio, carbono ou enxofre no radical heteroarila pode ser opcionalmente oxidado; o átomo de nitrogênio pode ser opcionalmente alquilado/substituído. Exemplos incluem, porém não estão limitados à, azepinila, acridinila, benzimidazolila, benzotiazolila, benzindolila, benzotiadiazolila, benzonaftofuranila, benzoxazolila, benzodioxolila, benzodioxinila, benzopiranila, benzopiranonila, benzofuranila, benzofuranonila, benzotienila, benzotiofenila, benzotriazolila, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinila, carbazolila, cinolinila, dibenzofuranila, furanila, furanonila, isotiazolila, imidazolila, indolila, indazolila, isoindolila, indolinila, isoindolinila, indolizinila, isoxazolila, naftiridinila, oxadiazolila, 2-oxoazepinila, oxazolila, fenazinila, fenotiazinila, fenoxazinila, ftalazinila, pteridinila, purinila, pirrolila, pirazolila, piridinila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, quinazolinila, quinoxalinila, quinolinila, isoquinolinila, tiazolila, tiadiazolila, triazolila, tetrazolila, triazinila, e tiofenila. A menos que de outro modo estabelecido especificamente na especificação, o termo "heteroarila" destina-se a incluir radicais heteroarila como acima definido que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em alquila, alquenila, alquinila, halo, haloalquila, haloalcóxi, ciano, oxo, tioxo, nitro, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, -R15-OR14, -R15-OC(O)-R14, -R15-N(R14)₂, -R15-C(O)R14, -R15-C(O)OR14, -R15-C(O)N(R14)₂, -R15-N(R14)C(O)OR16, -R15-N(R14)C(O)R16, -R15-N(R14)S(O)tR16, -R15-S(O)tOR16, -R15-SR16, -R15-S(O)tR16, e -R15-S(O)tN(R14)₂ em que t é 1 ou 2, cada R14 é independentemente hidrogênio, alquila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, ou heteroarilalquila; cada R15 é independentemente uma ligação direta ou uma cadeia alquileno ou alquenileno linear ou ramificado; e cada R16 é alquila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, hete-

rociclila, heterociclilalquila, heteroarila, ou heteroarilalquila.

"Heteroarilalquila" refere-se a um radical da Fórmula -RbRf onde Rb é um radical alquilenos como acima definido e Rf é um radical heteroarila como acima definido. A parte de heteroarila do radical heteroarilalquila pode ser opcionalmente substituída como acima definido para um grupo heteroarila. A parte de alquilenos do radical heteroarilalquila pode ser opcionalmente substituída como acima definido para um grupo alquilenos.

"Hidroxiálquila" refere-se a um radical álquila como acima definido, que é substituído com um grupo hidroxila. O grupo hidróxi pode ser ligado ao radical álquila em qualquer carbono no radical álquila. A parte de álquila do grupo hidroxiálquila pode ser opcionalmente substituída como acima definido para um grupo álquila.

"Uma estrutura de múltiplos anéis" refere-se a um sistema de anel multicíclico compreendido de dois a quatro anéis em que os anéis são independentemente selecionados de cicloalquila, arila, heterociclila ou heteroarila como acima definido. Cada cicloalquila pode ser opcionalmente substituída como acima definido para um grupo cicloalquila. Cada arila pode ser opcionalmente substituída como acima definido para um grupo arila. Cada heterociclila pode ser opcionalmente substituída como acima definido para um grupo heterociclila. Cada heteroarila pode ser opcionalmente substituída como acima definido para um grupo heteroarila. Os anéis podem ser ligados uns aos outros através de ligações diretas ou alguns ou todos os anéis podem ser fundidos uns aos outros.

"Profármacos" destina-se a indicar um composto que pode ser convertido sob condições fisiológicas ou por solvólise em um composto biologicamente ativo da invenção. Desse modo, o termo "profármaco" refere-se a um precursor metabólico de um composto da invenção que é farmacologicamente aceitável. Um profármaco pode ser inativo quando administrado a um indivíduo em necessidade disto, porém é convertido in vivo em um composto ativo da invenção. Os profármacos são tipicamente rapidamente transformados in vivo para produzir o composto origem da invenção, por exemplo, por hidrólise no sangue ou conversão na gota ou fígado. O composto de pro-

fármaco frequentemente oferece vantagens de solubilidade, compatibilidade de tecido e liberação retardada em um organismo mamífero (veja, Bundgard, H., *Design of Profármacos* (1985), páginas 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)).

5 Uma descrição de profármacos é fornecida em Higuchi, T., e outro, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, e em *Bioreversible veículos in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, Anglican Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, ambas as quais são incorporadas na íntegra por referência aqui.

10 O termo "profármaco" destina-se também a incluir quaisquer veículos covalentemente ligados que liberam o composto ativo da invenção in vivo quando tal profármaco é administrado a um indivíduo mamífero. Profármacos de um composto da invenção podem ser preparados modificando-se grupos funcionais presentes no composto da invenção de uma tal maneira que as modificações são clivadas, na manipulação de rotina ou in vivo, no composto origem da invenção. Profármacos incluem compostos da invenção em que um grupo hidróxi, amino ou mercapto ou ácido é ligado a qualquer grupo que, quando o profármaco do composto da invenção é administrado a um indivíduo mamífero, cliva-se para formar um grupo hidróxi livre, amino livre ou mercapto ou ácido, respectivamente. Exemplos de profármacos incluem, porém não estão limitados a, de derivados de acetato, formiato e benzoato de álcoois ou amidas de grupos funcionais de amina nos compostos da invenção e similares.

25 "Opcional" ou "opcionalmente" significa que o evento subsequentemente descrito de circunstâncias pode ou não ocorrer, e que a descrição inclui casos onde o referido evento ou circunstâncias ocorrer e casos em que não. Por exemplo, "arila opcionalmente substituída" significa que o radical arila pode ou não ser substituído e que a descrição inclui tanto radicais arila substituídos quanto radicais arila não tendo nenhuma substituição.

30 "Excipiente, diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável" inclui sem limitação qualquer adjuvante, veículo, excipiente, deslizante, agente adoçante, diluente, preservativo, tintura/corante, realçador de sabor,

tensoativo, agente umectante, agente dispersante, agente de suspensão, estabilizante, agente isotônico, solvente, ou emulsificante que foram aprovados pela United States Food and Drug Administration como sendo aceitáveis para uso em humanos e animais domésticos.

- 5 "Sal farmaceuticamente aceitável" inclui tanto adição de ácido quanto adição de base.

"Sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável" refere-se àqueles sais que retêm as propriedades e eficácia biológicas das bases livres, que não são biologicamente ou de outro modo indesejáveis, e que são

10 formadas com ácidos inorgânicos tais como, porém não estão limitados a, ácido hidrocloreico, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e similares, e ácidos orgânicos tais como, porém não estão limitados a, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido benzenossulfônico, ácido benzóico,

15 ácido 4-acetamidobenzóico, ácido canfórico, ácido canfor-10-sulfônico, ácido cáprico, ácido capróico, ácido caprílico, ácido carbônico, ácido cinâmico, ácido cítrico, ácido ciclâmico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-dissulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 2-hidroxietanossulfônico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactário, ácido gentísico, ácido glicoeptônico,

20 ácido glicônico, ácido glicurônico, ácido glutâmico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiônico, ácido láurico, ácido maléico, ácido málico, ácido malônico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido mícico, ácido naftaleno-1,5-dissulfônico, ácido naftaleno-

25 2-sulfônico, ácido 1-hidróxi-2-naftóico, ácido nicotínico, ácido oléico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamóico, ácido propiônico, ácido piroglutâmico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminossalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiociânico, ácido p-toluenossulfônico, ácido trifluoroacético, ácido undecilênico, e

30 similares.

"Sal de adição de base farmaceuticamente aceitável" refere-se àqueles sais que retêm as propriedades e eficácia biológicas dos ácidos li-

vres, que não são biologicamente ou de outro modo indesejáveis. Testes saís são preparados a partir da adição de uma base orgânica ao ácido livre. Sais derivados de bases inorgânicas incluem, porém não estão limitados aos, sais de sódio, potássio, lítio, amônio, cálcio, magnésio, ferro, zinco, cobre, manganês, alumínio e similares. Sais inorgânicos preferidos são os sais de amônio, sódio, potássio, cálcio, e magnésio. Sais derivados de bases orgânicas incluem, porém não estão limitados aos, sais de amins primárias, secundárias e terciárias incluindo amins substituídas de ocorrência natural, amins cíclicas e resinas de permuta de íon básicas e amins cíclicas, tais como amônia, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicicloexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzatina, etilenodiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina e similares. Bases orgânicas particularmente preferidas são isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicicloexilamina, colina e cafeína.

Frequentemente cristalizações produzem um solvato do composto da invenção. Como usado aqui, o termo "solvato" refere-se a um agregado que compreende uma ou mais moléculas de um composto da invenção com uma ou mais moléculas de solvente. O solvente pode ser água, em cujo caso o solvato pode ser um hidrato. Alternativamente, o solvente pode ser um solvente orgânico. Desse modo, os compostos da presente invenção podem existir como um hidrato, incluindo um monohidrato, diidrato, hemiidrato, sesquidrato, triidrato, tetraidrato e similares, bem como as formas solvatadas correspondentes. O composto da invenção podem ser solvatos reais, enquanto que em outros casos, o composto da invenção pode meramente reter água adventícia ou ser uma mistura de água mais algum solvente adventício.

Uma "composição farmacêutica" refere-se a uma formulação de um composto da invenção e um meio geralmente aceito na técnica para a liberação do composto biologicamente ativo a mamíferos, por exemplo, hu-

manos. Um tal meio inclui todos os excipientes, diluentes ou veículos farmacêuticamente aceitáveis.

"Quantidade terapeuticamente eficaz" refere-se àquela quantidade de um composto da invenção que, quando administrada a um mamífero, preferivelmente um humano, é suficiente para realizar o tratamento, como
5 definido abaixo, de uma doença ou condição mediada por SCD no mamífero, preferivelmente um humano. A quantidade de um composto da invenção que constitui uma "quantidade terapeuticamente eficaz" variará dependendo do composto, da condição e sua gravidade, e da idade e peso corporal do ma-
10 mífero a ser tratado, porém pode ser determinada rotineiramente por alguém versado na técnica levando em consideração seu próprio conhecimento nesta invenção.

"Tratar" ou "tratamento" como usado aqui abrange o tratamento de uma doença ou condição de interesse em um mamífero, preferivelmente
15 um humano, tendo a doença ou distúrbio de interesse, e inclui: (i) prevenir a doença ou condição de ocorrer em um mamífero, em particular, quando tal mamífero está predisposto à condição, porém ainda não foi diagnosticado como a tendo; (ii) inibir a doença ou condição, isto é, interromper seu desen-
volvimento; ou (iii) aliviar a doença ou condição, isto é, causar a regressão
20 da doença ou condição.

Como usados aqui, os termos "doença" e "condição" podem ser usados alternadamente ou podem ser diferentes pelo fato de que a enfermidade ou condição particular possa não ter um agente causador (de modo que a etilogia ainda não tenha sido trabalhada) e não é, portanto, conhecida
25 como uma doença e, porém como uma síndrome ou condição indesejável, em que um grupo mais ou menos específico foi identificado por clínicos.

Os compostos da invenção, ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis podem conter um ou mais centros assimétricos e podem, desse modo, dar origem aos enantiômeros, diastereômeros e outras formas este-
30 reoisoméricas que podem ser definidas, em termos de estereoquímica absoluta, como (R)- ou (S)- ou como (D)- ou (L)- para aminoácidos. A presente invenção destina-se a incluir todos os tais possíveis isômeros, bem como

5 suas formas racêmicas e opticamente puras. Isômeros (+) e (-), (R)- e (S)-, ou (D)- e (L)- opticamente ativos podem ser preparados usando sintons quirais ou reagentes quirais, ou resolvidos usando técnicas convencionais, tais como HPLC usando uma coluna quiral. Quando os compostos descritos aqui contêm ligações duplas olefínicas ou outros centros de assimetria geométrica, e a menos que de outro modo especificado, tenciona-se que os compostos incluam tanto os isômeros geométricos E quanto Z. Igualmente, todas as formas tautoméricas são também destinadas a serem incluídas.

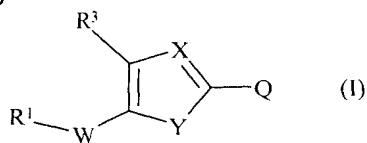
10 Um "estereoisômero" refere-se a um composto preparado dos mesmos átomos ligados pelas mesmas ligações, porém tendo estrutura tridimensionais, que não são intercambiáveis. A presente invenção contempla vários estereoisômeros e misturas dos mesmos e inclui "enantiômeros", que se referem a dois estereoisômeros cujas moléculas são imagens de espelho que não se sobrepõem uma à outra.

15 O protocolo de denominação química e diagramas de estrutura usados aqui empregam e contam com os aspectos de denominação como utilizado por Chemdraw versão 10.0 (disponível de Cambridgesoft Corp., Cambridge, MA).

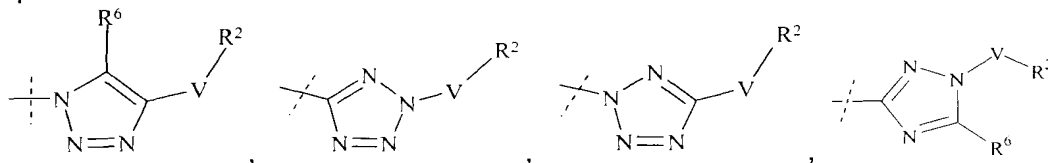
Modalidades da invenção

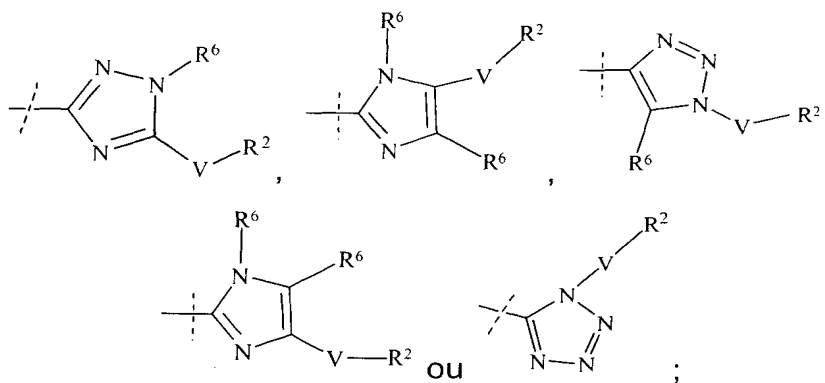
20 Uma modalidade da invenção é os compostos de Fórmula (I) descritos acima no Sumário da invenção.

Em uma modalidade da invenção o composto é representado pela Fórmula (I) como segue:



em que Q é





ou ;

- W é -N(R7)C(O)-, -C(O)N(R7)-, -OC(O)N(R7)-, -N(R7)C(O)O-, -N(R7)C(O)N(R7)-, -O-, -S-, S(O)t-, -N(R7)S(O)t-, -S(O)tN(R7)-, -OS(O)tN(R7)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -N(R7)C(=N(R7a))N(R7)-, -N(R7)C(=S)N(R7)-, -N(R7)((R7a)N=C)-, -C(=N(R7a))N(R7)-, um alquenileno, um alquinileno ou uma ligação direta;

- V é -N(R7)C(O)-, -N(R7)C(O)O-, -N(R7)C(O)N(R7)-, -N(R7)-, -N(R7)S(O)₂-, -S(O)t-, -S(O)₂N(R7)-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R7)-, -(CR72)_nC(O)N(R7)-, -(CR72)_nC(O)-, -(CR72)_nO-, -(CR72)_n-, (CR72)_nN(R7)-, -(CR72)_nN(R7)C(O)-, -(CR72)_nN(R7)C(O)N(R7)-, C(=N(R7a))N(R7)-, um grupo alquenileno, um grupo alquinileno ou uma ligação direta;

X é N ou CH;

Y é NH, O, S ou N-CH₃;

- 15 t é 1 ou 2;

n é 1-6;

R1 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, hidroxialquila, alcóxi, alcoxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilaquila, heteroarila e heteroarilaquila;

- 20 ou R1 é uma estrutura de múltiplos anéis tendo 2 a 4 anéis em que os anéis são independentemente selecionados do grupo consistindo em cicloaquila, heterociclila, arila e heteroarila e onde alguns ou todos os anéis podem ser fundidos uns aos outros;

- 25 R2 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, hidroxialquila, alcóxi, alcoxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila,

arila, aralquila, heterociclila, heterociclilaquila, heteroarila e heteroarilaquila;

ou R2 é uma estrutura de múltiplos anéis tendo 2 a 4 anéis em que os anéis são independentemente selecionados do grupo consistindo em cicloaquila, heterociclila, arila e heteroarila e onde alguns ou todos os anéis podem ser fundidos uns aos outros;

R3 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, hidroxialquila, alcóxi, alcoxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterociclila, arila, aralquila, heteroarila, flúor, cloro, bromo, trifluorometila, trifluorometoxila, ciano, nitro e -N(R7)2;

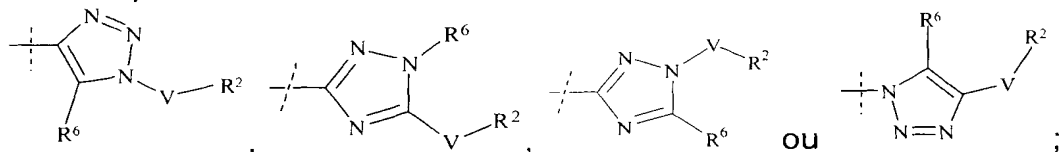
R6 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila e aralquila;

cada R7 é igual ou diferente e independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halo, hidróxi, alquila, alquenila, alquini-la, arila, alcoxialquila, haloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, hidroxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila e aralquila; e

R7a é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila e cicloalquilalquila e ciano;

um estereoisômero, enantiômero ou tautômero do mesmo, uma composição farmacêutica do mesmo ou um profármaco do mesmo.

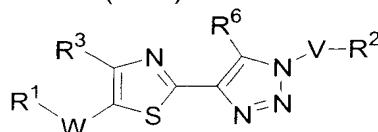
Em uma modalidade da invenção mencionada acima no Sumário da invenção, um grupo de compostos de Fórmula (I) é direcionado aos compostos em que Q é



W é -N(R7)C(O)-, -C(O)N(R7)-, -OC(O)N(R7)-, -N(R7)C(O)O-, -N(R7)C(O)N(R7)-, -O-, -S-, -S(O)t-, -N(R7)S(O)t-, -S(O)tN(R7)-, -OS(O)tN(R7)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O- ou uma ligação direta; V é -C(O)N(R7)-, -S(O)t-, -S(O)2N(R7)-, -C(O)-, -C(O)O-, -(CR72)nC(O)N(R7)-, -(CR72)nC(O)-, -(CR72)nO-, -(CR72)n-, -(CR72)nN(R7)-, -(CR72)nN(R7)C(O)-, -(CR72)nN(R7)C(O)N(R7)- ou uma ligação direta; X é N ou CH; Y é S; t é 1 ou 2; n é 1-6; R1 é selecionado do grupo consistindo

em hidrogênio, alquila, alquenila, hidroxialquila, alcóxi, alcoxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilaquila, heteroarila e heteroarilaquila; R2 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, hidroxialquila, alcóxi, alcoxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilaquila, heteroarila e heteroarilaquila; R3 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, hidroxialquila, alcóxi, alcoxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterociclila, arila, aralquila, heteroarila, flúor, cloro, bromo, trifluorometila, trifluorometoxila, ciano, nitro e -N(R7)2; R6 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila e aralquila; e cada R7 é igual ou diferente e independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halo, hidróxi, alquila, hidroxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila e aralquila; Deste grupo de compostos de Fórmula (I), um subgrupo de compostos está direcionado aos compostos em que W é -N(R7)C(O)-, -C(O)- ou -OC(O)-; V é -C(O)-, -(CR72)nC(O)N(R7)-, -(CR72)nC(O)-, -(CR72)nO-, -C(O)O-, -(CR72)n-, -(CR72)nN(R7)-, -(CR72)nN(R7)C(O)-, -(CR72)nN(R7)C(O)N(R7)- ou uma ligação direta; R1 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alcóxi, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila e heteroarilalquila; R2 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, hidroxialquila, alcoxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila e heteroarilalquila; R3 é hidrogênio ou alquila; R6 é hidrogênio ou alquila; e cada R7 é igual ou diferente e independentemente hidrogênio, halo ou hidroxila.

Deste subgrupo de compostos de Fórmula (I), uma outra modalidade fornece compostos em que X é N e Y é S, cujos compostos podem ser representados pela Fórmula (Ia-1) abaixo:



Fórmula (Ia-1)

em que,

W é -N(R7)C(O)- ou -OC(O)-; V é -C(O)N(R7)-, -C(O)-, -C(O)O-,

-(CR72) n C(O)N(R7)-, -(CR72) n C(O)-, -(CR72) n O-, -(CR72) n -,
 (CR72) n N(R7)-, -(CR72) n N(R7)C(O)-, -(CR72) n N(R7)C(O)N(R7)- ou uma
 ligação direta; n é 1-6; R1 é selecionado do grupo consistindo em hidrogê-
 5 nio, alquila, alcóxi, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterociclila,
 heterociclilalquila, heteroarila e heteroarilalquila; R2 é selecionado do grupo
 consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, hidroxialquila, alcoxialquila,
 cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila,
 heteroarila e heteroarilalquila; R3 é hidrogênio ou alquila; R6 é hidrogênio ou
 10 alquila; e cada R7 é igual ou diferente e independentemente hidrogênio, halo
 ou hidróxi.

Uma outra modalidade fornece compostos de Fórmula (Ia-1), em
 que, W é -N(H)C(O)-; V é -(CR72) n - ou uma ligação direta; n é 1-2; R1 é a-
 ralquila ou heteroarilalquila; R2 é cicloalquilalquila, arila ou aralquila; R3 é
 15 alquila; R6 é hidrogênio ou alquila; e cada R7 é igual ou diferente e indepen-
 dentemente hidrogênio ou halo.

Compostos exemplares desta modalidade de Fórmula (Ia-1) in-
 cluem os seguintes:

N-benzil-2-(1-(4-fluorofenetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metiltiazol-5-
 carboxamida;

20 N-benzil-2-(1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metiltiazol-5-
 carboxamida;

N-benzil-2-(1-(4-fluorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metiltiazol-5-
 carboxamida;

25 N-benzil-4-metil-2-(1-(4-(trifluorometil)benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-
 il)tiazol-5-carboxamida;

2-(1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-
 5-carboxamida;

2-(1-(4-fluorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metil-N-(piridin-3-
 ilmetil)tiazol-5-carboxamida;

30 4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)-2-(1-(4-(trifluorometil)benzil)-1H-1,2,3-
 triazol-4-il)tiazol-5-carboxamida;

2-(1-(4-fluorofenetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metil-N-(piridin-3-

ilmetil)tiazol-5-carboxamida;

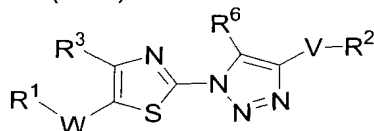
2-(1-(2-ciclopropiletil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;

2-(1-(ciclopropilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida; e

2-(1-(2,2-difluoro-2-feniletil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida.

Ainda outra modalidade fornece compostos de Fórmula (Ia-1), em que, W é -OC(O)-; V é -(CR₇)_n- ou uma ligação direta; n é 1-2; R₁ é hidrogênio ou alquila; R₂ é arila, cicloalquilalquila ou aralquila; R₃ é alquila; R₆ é hidrogênio ou alquila; e cada R₇ é igual ou diferente e independentemente hidrogênio ou halo.

Do subgrupo de compostos de Fórmula (I), uma outra modalidade fornece compostos em que X é N e Y é S, cujos compostos podem ser representados pela Fórmula (Ia-2) abaixo:



Fórmula (Ia-2)

em que, W é -N(R₇)C(O)- ou -OC(O)-; V é -C(O)N(R₇)-, -C(O)-, -C(O)O-, -(CR₇)_nC(O)N(R₇)-, -(CR₇)_nC(O)-, -(CR₇)_nO-, -(CR₇)_n-, -(CR₇)_nN(R₇)-, -(CR₇)_nN(R₇)C(O)-, -(CR₇)_nN(R₇)C(O)N(R₇)- ou uma ligação direta; n é 1-6; R₁ é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alcóxi, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterociclila, heterocicilalquila, heteroarila e heteroarilalquila; R₂ é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, hidroxialquila, alcoxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterocicilalquila, heteroarila e heteroarilalquila; R₃ é hidrogênio ou alquila; R₆ é hidrogênio ou alquila; e cada R₇ é igual ou diferente e independentemente hidrogênio, halo ou hidróxi.

Uma outra modalidade fornece compostos de Fórmula (Ia-2), em que, W é -N(H)C(O)-; V é -C(O)N(R₇)-, -C(O)-, -C(O)O-, -(CR₇)_nO-, -(CR₇)_n-, -(CR₇)_nN(R₇)- ou uma ligação direta; n é 1-2; R₁ é aralquila, ou

heteroarilalquila; R2 é hidrogênio, alquila, cicloalquilalquila, heteroarila, arila ou aralquila; R3 é alquila; R6 é hidrogênio ou alquila; e cada R7 é igual ou diferente e independentemente hidrogênio ou hidróxi.

Compostos exemplares desta modalidade de Fórmula (Ia-2) incluem os seguintes:

N-benzil-4-metil-2-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)tiazol-5-carboxamida;

N-benzil-2-(4-benzil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida;

10 N-benzil-4-metil-2-(4-fenetil-1H-1,2,3-triazol-1-il)tiazol-5-carboxamida;

N-benzil-4-metil-2-(4-(3-fenilpropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tiazol-5-carboxamida;

15 N-benzil-4-metil-2-(4-(fenoximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tiazol-5-carboxamida;

N-benzil-2-(4-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida;

N-benzil-4-metil-2-(4-(piridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tiazol-5-carboxamida;

20 N-benzil-2-(4-(hidróxi(fenil)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida;

N-benzil-2-(4-(4-(benzilóxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida;

25 N-benzil-4-metil-2-(4-(piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tiazol-5-carboxamida;

N-benzil-4-metil-2-(4-((fenilamino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tiazol-5-carboxamida;

N-benzil-4-metil-2-(4-(tiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tiazol-5-carboxamida;

30 (R)-N-benzil-2-(4-(hidróxi(fenil)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida;

N-benzil-2-(4-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-metiltiazol-5-

carboxamida;

N-benzil-2-(4-(2-cicloexiletil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-metiltiazol-5-

carboxamida;

2-(4-benzoil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-N-benzil-4-metiltiazol-5-

5 carboxamida;

4-metil-2-(4-(3-fenilpropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-N-(piridin-3-

ilmetil)tiazol-5-carboxamida;

N-(3,4-difluorobenzil)-4-metil-2-(4-(3-fenilpropil)-1H-1,2,3-triazol-

1-il)tiazol-5-carboxamida;

10 4-metil-2-(4-fenetil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;

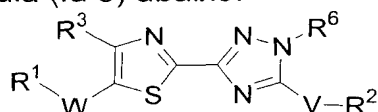
N-benzil-2-(4-(benzilcarbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida;

15 N-benzil-2-(4-(4-fluorobenzilcarbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida; e

N-benzil-2-(4-(benzilcarbamoil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida.

Ainda outra modalidade fornece compostos de Fórmula (Ia-2), em que, W é -OC(O)-; V é uma ligação direta; R1 é hidrogênio ou alquila; R2 é aralquila; R3 é alquila; e R6 é hidrogênio.

20 Do subgrupo de compostos de Fórmula (I), uma outra modalidade fornece compostos em que X é N e Y é S, cujos compostos podem ser representados pela Fórmula (Ia-3) abaixo:



Fórmula (Ia-3)

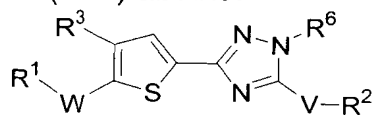
em que, W é -N(R7)C(O)- ou -OC(O)-; V é -C(O)N(R7)-, -C(O)-, -C(O)O-, -
 25 (CR72)nC(O)N(R7)-, -(CR72)nC(O)-, -(CR72)nO-, -(CR72)n-,
 (CR72)nN(R7)-, -(CR72)nN(R7)C(O)-, -(CR72)nN(R7)C(O)N(R7)- ou uma
 ligação direta; n é 1-6; R1 é selecionado do grupo consistindo em hidrogê-
 nio, alquila, alcóxi, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterociclila,
 heterocicilalquila, heteroarila e heteroarilalquila; R2 é selecionado do grupo

consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, hidroxialquila, alcoxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterocicilalquila, heteroarila e heteroarilalquila; R3 é hidrogênio ou alquila; R6 é hidrogênio ou alquila; e cada R7 é igual ou diferente e independentemente hidrogênio, halo
5 ou hidróxi.

Uma outra modalidade fornece compostos de Fórmula (Ia-3), em que, W é -N(H)C(O)-; V é uma ligação direta; R1 é aralquila; R2 é aralquila; R3 é alquila; e R6 é hidrogênio.

Um exemplo desta modalidade de Fórmula (Ia-3) é N-benzil-2-
10 (5-benzil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida.

Do subgrupo de compostos de Fórmula (I), uma outra modalidade fornece compostos em que X é CH e Y é S, cujos compostos podem ser representados pela Fórmula (Ib-1) abaixo:



Fórmula (Ib-1)

em que, W é -N(R7)C(O)- ou -OC(O)-; V é -C(O)N(R7)-, -C(O)-, -C(O)O-, -
15 (CR72)_nC(O)N(R7)-, -(CR72)_nC(O)-, -(CR72)_nO-, -(CR72)_n-, -
(CR72)_nN(R7)-, -(CR72)_nN(R7)C(O)-, -(CR72)_nN(R7)C(O)N(R7)- ou uma
ligação direta; n é 1-6; R1 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alcóxi, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterociclila, heterocicilalquila, heteroarila e heteroarilalquila; R2 é selecionado do grupo
20 consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, hidroxialquila, alcoxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterocicilalquila, heteroarila e heteroarilalquila; R3 é hidrogênio ou alquila; R6 é hidrogênio ou alquila; e cada R7 é igual ou diferente e independentemente hidrogênio, halo ou hidróxi.

25 Uma outra modalidade fornece compostos de Fórmula (Ib-1), em que, W é -N(H)C(O)-; V é uma ligação direta; R1 é aralquila ou heteroarilalquila; R2 é aralquila; R3 é alquila; e R6 é hidrogênio.

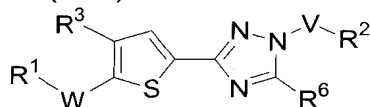
Compostos exemplares desta modalidade de Fórmula (Ib-1) incluem os seguintes:

N-benzil-5-(5-benzil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-metiltiofeno-2-carboxamida; e

5-(5-benzil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiofeno-2-carboxamida.

- 5 Ainda outra modalidade fornece compostos de Fórmula (Ib-1), em que, W é -OC(O)-; V é uma ligação direta; R1 é hidrogênio ou alquila; R2 é aralquila; R3 é alquila; e R6 é hidrogênio.

Do subgrupo de compostos de Fórmula (I), uma outra modalidade fornece compostos em que X é CH e Y é S, cujos compostos podem ser representados pela Fórmula (Ib-2) abaixo:



Fórmula (Ib-2)

em que, W é -N(R7)C(O)- ou -OC(O)-; V é -C(O)N(R7)-, -C(O)-, -C(O)O-, -
(CR72)nC(O)N(R7)-, -(CR72)nC(O)-, -(CR72)nO-, -(CR72)n-, -
(CR72)nN(R7)-, -(CR72)nN(R7)C(O)-, -(CR72)nN(R7)C(O)N(R7)- ou uma
ligação direta; n é 1-6; R1 é hidrogênio, alquila, alcóxi, arila, aralquila, ciclo-
15 alquila, cicloalquilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila ou hete-
roarilaalquila; R2 é hidrogênio, alquila, alquenila, hidroxialquila, alcoxialquila,
cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila,
heteroarila ou heteroarilalquila; R3 é hidrogênio ou alquila; R6 é hidrogênio
ou alquila; e cada R7 é igual ou diferente e independentemente hidrogênio,
20 halo ou hidróxi.

Uma outra modalidade fornece compostos de Fórmula (Ib-2), em que, W é -N(H)C(O)-, V é uma ligação direta; R1 é aralquila ou heteroarilalquila; R2 é hidrogênio ou aralquila; R3 é alquila; e R6 é hidrogênio.

Compostos exemplares desta modalidade de Fórmula (Ib-2) in-
25 cluem os seguintes:

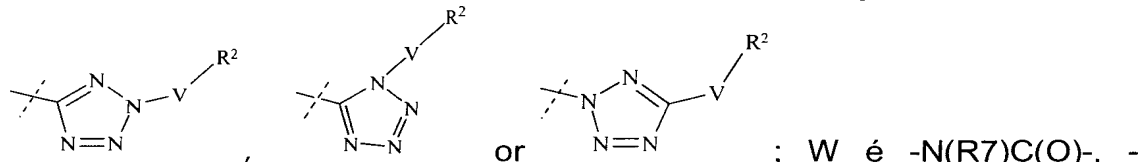
N-benzil-3-metil-5-(1H-1,2,4-triazol-3-il)tiofeno-2-carboxamida;
3-metil-N-(piridin-3-ilmetil)-5-(1H-1,2,4-triazol-3-il)tiofeno-2-carboxamida;

N-benzil-5-(1-(4-fluorobenzil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-metiltiofeno-

2-carboxamida; e

5-(1-(4-fluorobenzil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiofeno-2-carboxamida.

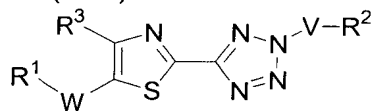
Outra modalidade da invenção fornece os compostos de Fórmula (I) como acima mencionado no Sumário da invenção em que Q é



W é -N(R7)C(O)-, -C(O)N(R7)-, -OC(O)N(R7)-, -N(R7)C(O)O-, -N(R7)C(O)N(R7)-, -O-, -S-, -S(O)t-, -N(R7)S(O)t-, -S(O)tN(R7)-, -OS(O)tN(R7)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O- ou uma ligação direta; V é -C(O)N(R7)-, -S(O)t-, -S(O)2N(R7)-, -C(O)-, -C(O)O-, -(CR72)nC(O)N(R7)-, -(CR72)nC(O)-, -(CR72)nO-, -(CR72)nN(R7)-, -(CR72)nN(R7)C(O)-, -(CR72)nN(R7)C(O)N(R7)- ou uma ligação direta; X é N ou CH; Y é S; t é 1 ou 2; n é 1-6; R1 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alcóxi, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila e heteroarilalquila; R2 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, hidroxialquila, alcoxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila e heteroarilalquila; R3 é hidrogênio ou alquila; e cada R7 é igual ou diferente e independentemente hidrogênio ou alquila.

Deste grupo de compostos de Fórmula (I), um subgrupo de compostos está direcionado aos compostos em que W é -N(R7)C(O)-, -C(O)- ou -OC(O)-; V é -C(O)-, -(CR72)nC(O)N(R7)-, -(CR72)nC(O)-, -(CR72)nO-, -(CR72)nN(R7)-, -(CR72)nN(R7)C(O)-, -(CR72)nN(R7)C(O)N(R7)- ou uma ligação direta; R1 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alcóxi, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila e heteroarilalquila; R2 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, hidroxialquila, alcoxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila e heteroarilalquila; R3 é hidrogênio ou alquila; e cada R7 é igual ou diferente e independentemente hidrogênio ou alquila.

Do subgrupo de compostos de Fórmula (I), uma outra modalidade fornece compostos em que X é N e Y é S, cujos compostos podem ser representados pela Fórmula (Ia-4) abaixo:



Fórmula (Ia-4)

em que, W é -N(R7)C(O)- ou -OC(O)-; V é -(CR72)nO- ou uma ligação direta; n é 1-6; R1 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila e heteroarilalquila; R2 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila e heteroarilalquila; R3 é hidrogênio ou alquila; e cada R7 é igual ou diferente e independentemente hidrogênio ou alquila.

Uma outra modalidade fornece compostos de Fórmula (Ia-4), em que, W é -N(H)C(O)-; V é -(CH2)nO- ou uma ligação direta; n é 1-2; R1 é heteroarilalquila; R2 é hidrogênio, arila, cicloalquilalquila ou aralquila; e R3 é alquila.

Compostos exemplares desta modalidade de Fórmula (Ia-4) incluem os seguintes:

2-(2-(benziloximetil)-2H-tetrazol-5-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;

4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)-2-(2H-tetrazol-5-il)tiazol-5-carboxamida;

2-(2-(2-(4-fluorofenóxi)etil)-2H-tetrazol-5-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;

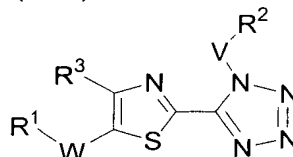
2-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;

4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)-2-(2-(4-(trifluorometil)benzil)-2H-tetrazol-5-il)tiazol-5-carboxamida; e

2-(2-(ciclopropilmetil)-2H-tetrazol-5-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida.

Do subgrupo de compostos de Fórmula (I), uma outra modalidade

de fornece compostos em que X é N e Y é S, cujos compostos podem ser representados pela Fórmula (Ia-5) abaixo:



Fórmula (Ia-5)

em que, W é -N(R7)C(O)- ou -OC(O)-; V é -(CR72)nO-, ou uma ligação direta; n é 1-6; R1 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila e heteroarilalquila; R2 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila e heteroarilalquila; R3 é hidrogênio ou alquila; e cada R7 é igual ou diferente e independentemente hidrogênio ou alquila.

Uma outra modalidade fornece compostos de Fórmula (Ia-5), em que, W é -N(H)C(O)-; V é -(CH2)nO- ou uma ligação direta; n é 1-2; R1 é heteroarilalquila; R2 é arila, cicloalquilalquila ou aralquila; e R3 é alquila.

Compostos exemplares desta modalidade de Fórmula (Ia-5) incluem os seguintes:

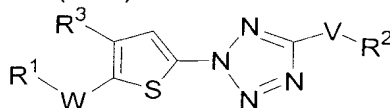
2-(1-(2-(4-fluorofenóxi)etil)-1H-tetrazol-5-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;

2-(1-(4-fluorobenzil)-1H-tetrazol-5-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;

4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)-2-(1-(4-(trifluorometil)benzil)-1H-tetrazol-5-il)tiazol-5-carboxamida; e

2-(1-(ciclopropilmetil)-1H-tetrazol-5-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida.

Do subgrupo de compostos de Fórmula (I), uma outra modalidade fornece compostos em que X é CH e Y é S, cujos compostos podem ser representados pela Fórmula (Ib-3) abaixo:



Fórmula (Ib-3)

em que, W é -N(R7)C(O)- ou -OC(O)-; V é uma ligação direta; R1 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila e heteroarilalquila; R2 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila e heteroarilalquila; R3 é hidrogênio ou alquila; e cada R7 é igual ou diferente e independentemente hidrogênio ou alquila.

Uma outra modalidade fornece compostos de Fórmula (Ib-3), em que, W é -N(H)C(O)-; V é uma ligação direta; R1 é aralquila; R2 é arila; e R3 é alquila.

Um exemplo desta modalidade de Fórmula (Ib-3) é N-benzil-3-metil-5-(5-fenil-2H-tetrazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida.

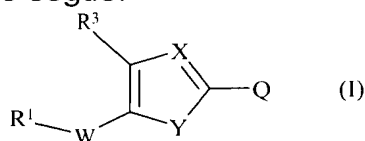
Ainda outra modalidade fornece compostos de Fórmula (Ib-3), em que, W é -OC(O)-; V é uma ligação direta; R1 é hidrogênio ou alquila; R2 é arila; e R3 é alquila.

Compostos exemplares desta modalidade de Fórmula (Ib-3) incluem os seguintes:

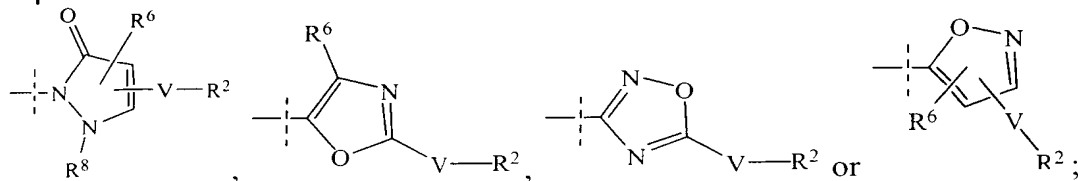
3-metil-5-(5-fenil-2H-tetrazol-2-il)tiofeno-2-carboxilato de etila; e

Ácido 3-metil-5-(5-fenil-2H-tetrazol-2-il)tiofeno-2-carboxílico.

Em uma outra modalidade da invenção o composto é representado pela Fórmula (I) como segue:



em que Q é



W é -N(R7)C(O)-, -OC(O)N(R7)-, -N(R7)C(O)N(R7)-, -O-, -S-, S(O)t-, -N(R7)S(O)t-, -OS(O)tN(R7)-, -C(O)-, -OC(O)-, -N(R7)C(=N(R7a))N(R7)-, -N(R7)C(=S)N(R7)-, ou -C(=N(R7a))N(R7)-, um alquenileno, um alquinileno ou uma ligação direta;

V é -N(R7)C(O)-, -N(R7)C(O)O-, -N(R7)C(O)N(R7)-, -N(R7)-, -N(R7)S(O)₂-, -S(O)t-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R7)-, -(CR72)_nC(O)N(R7)-, -(CR72)_nC(O)-, -(CR72)_nO-, -(CR72)_n-, -(CR72)_nN(R7)-, -(CR72)_nN(R7)C(O)-, -(CR72)_nN(R7)C(O)N(R7)-, ou -C(=N(R7a))N(R7)-, um grupo alquenileno, um grupo alquinileno ou uma ligação direta;

X é N ou CH;

Y é NH, O, S ou N-CH₃;

t é 1 ou 2;

n é 1-6;

10 R1 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, hidroxialquila, alcóxi, alcoxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilaquila, heteroarila e heteroarilaquila;

R2 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, hidroxialquila, alcóxi, alcoxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, 15 arila, aralquila, heterociclila, heterociclilaquila, heteroarila e heteroarilaquila;

R3 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, hidroxialquila, alcóxi, alcoxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterociclila, arila, aralquila, heteroarila, flúor, cloro, bromo, trifluorometila, trifluorometoxila, ciano, nitro e -N(R7)₂;

20 R6 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila e aralquila;

cada R7 é igual ou diferente e independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halo, hidróxi, alquila, alquenila, alquini-
la, arila, alcoxialquila, haloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, heterociclila, 25 heterociclilalquila, hidroxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila e aralquila;

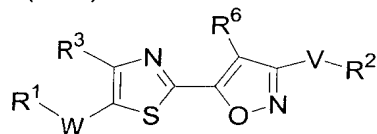
R7a é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila e cicloalquilalquila, e ciano; e

R8 é hidrogênio ou alquila.

um estereoisômero, enantiômero ou tautômero do mesmo, uma 30 composição farmacêutica do mesmo ou um profármaco do mesmo.

Do grupo de compostos de Fórmula (I), uma outra modalidade fornece compostos em que X é N e Y é S, cujos compostos podem ser re-

presentados pela Fórmula (Ia-6) abaixo:

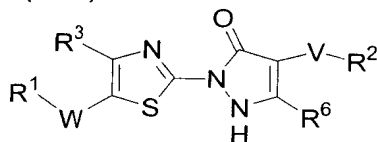


Fórmula (Ia-6)

em que, W é -N(H)C(O)-; V é uma ligação direta; R1 é aralquila; R2 é aralquila; R3 é alquila; e R6 é hidrogênio.

- 5 Compostos exemplares de Fórmula (Ia-6) incluem os seguintes:
N-benzil-2-(3-benzilisoxazol-5-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida; e
N-benzil-4-metil-2-(3-fenetilisoxazol-5-il)tiazol-5-carboxamida.

- Do grupo de compostos de Fórmula (I), uma outra modalidade
fornece compostos em que X é N e Y é S, cujos compostos podem ser re-
10 presentados pela Fórmula (Ia-7) abaixo:

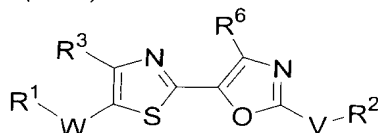


Fórmula (Ia-7)

em que, W é -N(H)C(O)- ou -OC(O)-; V é uma ligação direta; R1 é hidrogênio, alquila ou heteroarilalquila; R2 é aralquila; R3 é alquila; e R6 é hidrogênio ou alquila.

- 15 Compostos exemplares de Fórmula (Ia-7) é 2-(4-(4-clorobenzil)-3-metil-5-oxo-2,5-diidro-1H-pirazol-1-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida.

- Do grupo de compostos de Fórmula (I), uma outra modalidade
fornece compostos em que X é N e Y é S, cujos compostos podem ser re-
20 presentados pela Fórmula (Ia-8) abaixo:



Fórmula (Ia-8)

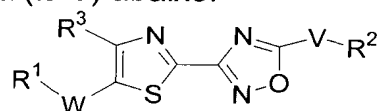
em que, W é -N(H)C(O)-; V é uma ligação direta; R1 é aralquila; R2 é hidrogênio ou aralquila; R3 é alquila; e R6 é hidrogênio.

Compostos exemplares de Fórmula (Ia-8) incluem os seguintes:

N-benzil-4-metil-2-(oxazol-5-il)tiazol-5-carboxamida; e

N-benzil-2-(2-benziloxazol-5-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida

Do grupo de compostos de Fórmula (I), uma outra modalidade fornece compostos em que X é N e Y é S, cujos compostos podem ser re-
 5 presentados pela Fórmula (Ia-9) abaixo:



Fórmula (Ia-9)

em que, W é -N(H)C(O)-; V é uma ligação direta; R1 é araquila; R2 é araquila; e R3 é alquila.

Um exemplo de Fórmula (Ia-9) é N-benzil-2-(5-benzil-1,2,4-
 10 oxadiazol-3-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida.

Em uma modalidade, os métodos da invenção são direcionados ao tratamento e/ou prevenção de doenças mediadas por esteroil-CoA desaturase (SCD), especialmente SCD humana (hSCD), preferivelmente doenças relacionadas com dislipidemia e distúrbios de metabolismo de lipídio, e
 15 especialmente uma doença relacionada com níveis de lipídios de plasma elevados, doença cardiovascular, diabetes, obesidade, síndrome metabólica, doenças dermatológicas e similares administrando-se uma quantidade eficaz de um composto da invenção.

A presente invenção também refere-se à composição farmacêutica contendo os compostos da invenção. Em uma modalidade, a invenção refere-se a uma composição que compreende compostos da invenção em um veículo farmacêuticamente aceitável e em uma quantidade eficaz para modular nível de triglicerídeo ou tratar doenças relacionadas com dislipidemia e distúrbios de metabolismo de lipídio, quando administrada a um ani-
 20 mal, preferivelmente um mamífero, mais preferivelmente um paciente humano. Em uma modalidade de tal composição, o paciente tem um nível de lipídio elevado, tal como triglicerídeo ou colesterol elevado, antes da administração do referido composto da invenção e o composto da invenção está presente em uma quantidade eficaz para reduzir o referido nível de lipídio.

30 Utilidade e Teste dos Compostos da Invenção

A presente invenção refere-se a compostos, composições farmacêuticas e métodos de usar os compostos e composições farmacêuticas para o tratamento e/ou prevenção de doenças mediadas por estearoil-CoA dessaturase (SCD), especialmente SCD humana (hSCD), preferivelmente

5 doenças relacionadas com dislipidemia e distúrbios de metabolismo de lipídio, e especialmente uma doença relacionada com níveis de lipídios de plasma elevados, especialmente doença cardiovascular, diabetes, obesidade, síndrome metabólica, doenças dermatológicas e similares, administrando-se a um paciente em necessidade de tal tratamento uma quantidade efi-

10 caz de um agente de modulação de SCD, especialmente inibição.

Em geral, a presente invenção fornece um método de tratamento de um paciente para, ou proteger um paciente de desenvolver, uma doença relacionada com dislipidemia e/ou um distúrbio de metabolismo de lipídio, em que níveis de lipídios em um animal, especialmente um ser humano, es-

15 tão fora da faixa normal (isto é, nível de lipídio normal, tal como níveis de lipídios de plasma elevados), especialmente níveis maiores do que o normal, preferivelmente onde o referido lipídio é um ácido graxo, tal como um ácido graxo livre ou complexado, triglicerídeos, fosfolipídios, ou colesterol, tal como onde os níveis de colesterol LDL são elevados ou níveis de colesterol

20 HDL são reduzidos, ou qualquer combinação destes, onde a referida condição ou doença relacionada com lipídio é uma doença ou condição mediada por SCD, que compreende administrar a um animal, tal como um mamífero, especialmente um paciente humano, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção ou uma composição farmacêutica que

25 compreende um composto da invenção em que o composto modula a atividade de SCD, preferivelmente SCD1 humana.

Os compostos da invenção modulam, preferivelmente inibem, a atividade de enzimas SCD humanas, especialmente SCD1 humana.

O valor geral dos compostos da invenção na modulação, especialmente inibição, da atividade de SCD pode ser determinado usando o ensaio descrito abaixo no Exemplo 37.

30

Alternativamente, o valor geral dos compostos no tratamento de

distúrbios e doenças pode ser estabelecido em modelos animais padrão de indústria para demonstrar a eficácia de compostos no tratamento de obesidade, diabetes ou níveis de triglicerídeos ou colesterol elevados ou para melhorar a tolerância à glicose. Tais modelos incluem ratos fa/fa obesos Zucker (disponíveis de Harlan Sprague Dawley, Inc. (Indianapolis, Indiana)), ou os ratos gordos diabéticos Zucker (ZDF/GmiCrl-fa/fa) (disponíveis de Charles River Laboratories (Montreal, Quebec)), e ratos Sprague Dawley (Charles Rivers), como usados em modelos para obesidade induzida por dieta (Ghibaudi, L. e outro, (2002), *Obes. Res.* Vol. 10, páginas 956-963). Modelos também foram desenvolvidos para camundongos e rato Lewis.

Os compostos da presente invenção são inibidores de delta-9 dessaturases e são úteis para o tratamento de doenças e distúrbios em humanos e outros organismos, incluindo todas aquelas doenças e distúrbios que são o resultado de atividade biológica de delta-9 dessaturase anormal ou que podem ser melhoradas por modulação da atividade biológica de delta-9 dessaturase.

Como definido aqui, uma doença ou condição mediada por SCD é definida como qualquer doença ou condição em que a atividade de SCD é elevada e/ou onde inibição de atividade de SCD pode ser demonstrada realizar melhoras sintomáticas para o indivíduo desse modo tratado. Como definido aqui, uma doença ou condição mediada por SCD inclui, porém não está limitada a, uma doença ou condição que é, ou está relacionada à, doença cardiovascular, dislipidemias (incluindo porém não estão limitadas a distúrbios de níveis de soro de triglicerídeos, hipertrigliceridemia, VLDL, HDL, LDL, Índice de Dessaturação de Ácido Graxo (por exemplo, a relação de 18:1/18:0 ácidos graxos, ou outros ácidos graxos, como definido em outro lugar aqui), colesterol, e colesterol total, hipercolesterolemia, bem como distúrbios de colesterol (incluindo distúrbios caracterizados por transporte de colesterol reverso deficiente)), hiperlipidemia combinada familiar, doença arterial coronária, aterosclerose, doença cardíaca, doença cerebrovascular (incluindo, porém não está limitada a, acidente cerebral vascular, acidente vascular cerebral isquêmico e ataque isquêmico transitório (TIA)), doença

vascular periférica, e retinopatia isquêmica.

Uma doença ou condição mediada por SCD também inclui síndrome metabólica (incluindo, porém não está limitada à, dislipidemia, obesidade e resistência à insulina, hipertensão, microalbuminemia, hiperuricemia, e hipercoagulabilidade), Síndrome X, diabetes, resistência à insulina, tolerância à glicose diminuída, diabetes melito dependente de não insulina, diabetes Tipo II, diabetes Tipo I, complicações diabéticas, distúrbios de peso corporal (incluindo porém não limitados à, obesidade, excesso de peso, caquexia e anorexia), perda de peso, doenças relacionadas com leptina e índice de massa corporal. Em uma modalidade preferida, os compostos da invenção serão usados para tratar diabetes melito e/ou obesidade.

Como usado aqui, o termo "síndrome metabólica" é um termo clínico reconhecido usado para descrever uma condição que compreende combinações de diabetes Tipo II, tolerância à glicose prejudicada, resistência à insulina, hipertensão, obesidade, circunferência abdominal aumentada, hipertrigliceridemia, HDL baixo, hiperuricemia, hipercoagulabilidade e/ou microalbuminemia. A Associação Cardíaca Americana tem publicado normas para o diagnóstico de síndrome metabólica, Grundy, S., e outro., (2006) Cardiol. Rev. Vol. 13, nº.: 6, páginas 322-327.

Uma doença ou condição mediada por SCD também inclui fígado adiposo, esteatose hepática, hepatite, hepatite não alcoólica, esteatoepatite não alcoólica (NASH), hepatite alcoólica, fígado adiposo agudo, fígado adiposo de gravidez, hepatite induzida por droga, protoporfria eritroepática, distúrbios de sobrecarga de ferro, hemocromatose hereditária, fibrose hepática, cirrose hepática, hepatoma e condições relacionada à ela.

Uma doença ou condição mediada por SCD também inclui, porém não está limitada a uma doença ou condição que é, ou está relacionada com hipertrigliceridemia primária, ou hipertrigliceridemia secundária a outro distúrbio ou doença, tal como hiperlipoproteinemias, reticulose histiocística familiar, deficiência de lipoproteína, deficiência de apolipoproteína (tal como deficiência de ApoCII ou deficiência de ApoE), e similares, ou hipertrigliceridemia de etiologia não conhecida ou não específica.

Uma doença ou condição mediada por SCD também inclui um distúrbio de ácido graxo poliinsaturado (PUFA), ou um distúrbio de pele, incluindo, porém não limitado a, eczema, acne, rosácea, pele seborréica, psoríase, formação ou prevenção de cicatriz quelóide, doenças relacionadas com produção ou secreções de membranas mucosas, tais como ácidos graxos monoinsaturados, ésteres de cera, e similares. Preferivelmente, os compostos da invenção prevenirão ou atenuarão formação de cicatriz quelóide por redução da produção de sebo excessiva que tipicamente resulta em sua formação. A investigação do papel dos inibidores de SCD no tratamento de acne foi avançada pela descoberta de que roedores sem um gene de SCD1 funcional tiveram alterações nas condições de seus olhos, pele, pelagem (Zheng Y., e outro, "SCD1 is expressed in sebaceous glands and is disrupted in the asebica mouse", Nat. Genet. (1999) 23:268-270. Miyazaki, M., "Targeted Disruption of estearoil-CoA Dessaturase1 Gene in Mice Causes Atrophy of Sebaceous and Meibomian Glands and Depletion of Wax Esters in the Eyelid", J. Nutr. (2001), Vol. 131, páginas 2260-68., Binczek, E. e outro, "Obesity resistance of the estearoil-CoA dessaturase-deficient mouse results from disruption of the epidermal lipid barrier and adaptive thermoregulation", Biol. Chem. (2007) Vol. 388 nº.: 4, páginas 405-18).

Uma doença ou condição mediada por SCD também inclui inflamação, sinusite, asma, pancreatite, osteoartrite, artrite reumatoide, fibrose cística, e síndrome pré-menstrual.

Uma doença ou condição mediada por SCD também inclui, porém não está limitada a, uma doença ou condição que é, ou está relacionada com câncer, neoplasia, malignidade, metástase, tumores (benignos ou malignos), carcinogênese, hepatomas e similares.

Uma doença ou condição mediada por SCD também inclui uma condição onde o aumento da massa corporal magra ou massa muscular magra é desejado, tal como é desejável em realce de desempenho através da construção de músculo. Miopatias e miopatias de lipídio tais como deficiência de carnitina palmitoiltransferase (CPT I ou CPT II) são também incluídas aqui. Tais tratamentos são úteis em humanos e criação de animais, in-

cluindo para administração a animais domésticos bovinos, porcos ou aviários ou qualquer outro animal para reduzir a produção de triglicerídeo e/ou fornecer produtos de carne mais magras e/ou animais mais saudáveis.

5 Uma doença ou condição mediada por SCD também inclui uma doença ou condição que é, ou está relacionada com, distúrbios psiquiátricos, esclerose múltipla, doenças oculares, e distúrbios imunes.

Uma doença ou condição mediada por SCD também inclui doenças neurológicas, incluindo comprometimento cognitivo brando, depressão, esquizofrenia, distúrbio obsessivo-compulsivo, e distúrbio bipolar.

10 Uma doença ou condição mediada por SCD também inclui doenças neurodegenerativas, incluindo doença de Alzheimer, doença de Parkinson, demência com corpos de Lewy, esclerose lateral amiotrófica ou doença de Lou Gehrig, doença de Alpers, doença de Leigh, doença Pelizaeus-Merzbacher, atrofia Olivopontocerebelar, ataxia de Friedreich, leucodistrofias, síndrome Rett, síndrome Ramsay Hunt tipo II, e síndrome de Down.

15 Uma doença ou condição mediada por SCD também inclui uma doença ou condição que é, ou está relacionada com, doenças ou infecções virais incluindo, porém não estão limitadas a, todas as viroses RNA de filamento positivo, coronaviroses, vírus SARS, coronaviroses associado com
 20 SARS, Togaviroses, Picornaviroses, Coxsackievirus, vírus da Febre Amarela, Flaviviridae, ALFAVÍRUS (TOGAVIRIDAE) incluindo vírus da Rubéola, vírus da encefalite equina do Leste, vírus da encefalite equina do Oeste, vírus da encefalite equina Venezuelano, Sindbis virus, vírus da floresta Semliki, Chikungunya virus, O'nyong'nyong virus, vírus do rio Ross, vírus Mayaro,
 25 Alfaviroses; ASTROVIRIDAE incluindo Astrovírus, Astroviroses Humano; CALICIVIRIDAE incluindo exantema Vesicular de vírus suíno, Norwalk virus, Calicivírus, calicivírus Bovino, calicivírus de Porco, Hepatite E; CORONAVIRIDAE incluindo Coronaviroses, vírus SARS, vírus da bronquite infecciosa Aviária, Coronaviroses Bovina, Coronaviroses Canina, vírus da peritonite
 30 Felina, Coronaviroses Humana 299E, Coronaviroses Humana OC43, vírus da hepatite de Murino, vírus da diarreia epidêmica Porcino, vírus da encefalomielite hemaglutinante Porcino, vírus da gastroenterite transmissível por

Porcino, Coronavíruses de rato, Coronavíruses Turkey, Coronavíruses coelho, Berne vírus, Breda vírus; FLAVIVIRIDAE incluindo vírus da Hepatite C, West Nile vírus, vírus da Febre Amarela, St. Louis encephalitis vírus, Dengue Group, vírus da Hepatite G, Japanese B encephalitis vírus, Murray Valley encephalitis vírus, vírus da encefalite transmitido pelo carrapato da Europa Central, vírus da encefalite transmitido pelo carrapato do Extremo Oeste, Kyasanur forest vírus, Louping ill vírus, Powassan vírus, vírus da febre hemorrágica Omsk, Kumilinge vírus, Absetarov anzalova hypr vírus, ITheus vírus, Rocio encephalitis vírus, Langat vírus, Pestivirus, diarreia viral Bovina, vírus da cólera suína, Rio Bravo Group, Tyuleniy Group, Ntaya Group, Uganda S Group, Modoc Group; PICORNAVIRIDAE incluindo Cocksackie A vírus, Rhinovírus, vírus da Hepatite A, vírus da Encefalomiocardite, Mengovírus, ME vírus, poliovírus 1 Humano, Cocksackie B; POYVIRIDAE incluindo Potyvírus, Rymovírus, Bymovírus. Adicionalmente ela pode ser uma doença ou infecção causada por ou ligadas à hepatite vírose, vírus da Hepatite B, vírus da Hepatite C, vírus da imunodeficiência humana (HIV) e similares. Infecções virais tratáveis incluem aquelas em que o vírus emprega um intermediário de RNA como parte do ciclo replicativo (hepatite ou HIV); adicionalmente ele pode ser uma doença ou infecção causada por ou ligada à víruses de filamento negativo de RNA tais como influenza e parainfluenza víruses.

Os compostos identificados na presente especificação inibem a dessaturação de vários ácidos graxos (tais como a dessaturação de C9-C10 de estearoil-CoA), que é realizada por delta-9 dessaturases, tal como estearoil-CoA dessaturase 1 (SCD1). Tal como, estes compostos inibem a formação de vários ácidos graxos e metabólitos a jusante dos mesmos. Isto pode induzir ao acúmulo de estearoil-CoA ou palmitoil-CoA e outros precursores a montante de vários ácidos graxos; que pode possivelmente resultar em um circuito de retroalimentação negativo causando uma alteração total no metabolismo de ácido graxo. Qualquer uma destas consequências pode finalmente ser responsável pelo benefício terapêutico total fornecido por estes compostos.

Tipicamente, um agente terapêutico inibidor de SCD bem sucedido reunirá alguns ou todos os seguintes critérios. A disponibilidade oral deve ser em ou acima de 20%. A eficácia do modelo animal é menor do que cerca de 10 mg/Kg, 2 mg/Kg, 1 mg/Kg, ou 0,5 mg/Kg e a dose de alvo humano está entre 10 e 250 mg/70 Kg, embora doses fora desta faixa possam ser aceitáveis. ("mg/Kg" significa miligramas de composto por quilograma de massa corporal do indivíduo a quem ele está sendo administrado). A dosagem requerida não deve preferivelmente ser maior do que uma ou duas vezes ao dia ou nas horas das refeições. O índice terapêutico (ou Relação e dose tóxica para dose terapêutica) deve ser maior do que 10. A IC50 ("Concentração Inibidora - 50%") é uma avaliação da quantidade de composto requerida para obter 50% de inibição de atividade de SCD, durante um período de tempo específico, em um ensaio de atividade biológica de SCD. Qualquer processo para avaliar a atividade de enzimas SCD, preferivelmente enzimas SCD humanas ou de camundongo, pode ser utilizado para ensaiar a atividade dos compostos úteis nos métodos da invenção na inibição da referida atividade de SCD. Os compostos da invenção demonstram uma IC50 ("Concentração Inibidora de 50%") em um ensaio microssômico de 15 minutos de preferivelmente menor do que 10 μ M, menor do que 5 μ M, menor do que 2,5 μ M, menor do que 1 μ M, menor do que 750 nM, menor do que 500 nM, menor do que 250 nM, menor do que 100 nM, menor do que 50 nM, e mais preferivelmente menor do que 20 nM. Os compostos da invenção podem mostrar inibição reversível (isto é, inibição competitiva) e preferivelmente não inibirem outras proteínas de ligação de ferro.

A identificação dos compostos da invenção como inibidores de SCD foi facilmente realizada usando o procedimento de ensaio microssômico e enzima SCD descrito em Shanklin J. e Summerville C., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1991), Vol. 88, páginas 2510-2514. Quando testados neste ensaio, os compostos da invenção tiveram menos do que 50% da atividade restante de SCD em 10 μ M de concentração do composto teste, preferivelmente menor do que 40% da atividade restante de SCD em 10 μ M de concentração do composto teste, mais preferivelmente menos do que 30% da

atividade restante de SCD em 10^{-6} M de concentração do composto teste, e ainda mais preferivelmente menos do que 20% da atividade restante de SCD em 10^{-6} M de concentração do composto teste, desse modo demonstrando que os compostos da invenção são inibidores potentes da atividade de SCD.

5 Estes resultados fornecem a base para a análise da relação estrutura-atividade (SAR) entre os compostos teste e SCD. Certos grupos tendem a fornecer compostos inibidores mais potentes. A análise de SAR é uma das ferramentas que aqueles versados na técnica podem empregar para identificar as modalidades preferidas dos compostos da invenção para
10 uso como agentes terapêuticos. Outros métodos de teste dos compostos descritos aqui são também facilmente disponíveis para aqueles versados na técnica. Desse modo, além disso, a determinação da capacidade de um composto inibir SCD pode ser realizada in vivo. Em uma tal modalidade isto é realizado administrando-se o referido agente químico a um animal sofren-
15 do com um distúrbio relacionado com triglicerídeo (TG)- ou lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) e subsequentemente uma alteração nível de triglicerídeo de plasma no referido animal desse modo identificando um agente terapêutico útil no tratamento de um distúrbio relacionado com triglice-
20 rídeo (-TG)- ou lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL). Em tal moda-
25 lidade, o animal pode ser um humano, tal como um paciente humano so-
frendo com um tal distúrbio e em necessidade de tratamento de tal distúrbio.

 Em modalidades específicas de tais processos in vivo, a alteração na atividade de SCD1 no referido animal é um decréscimo na atividade, preferivelmente em que o referido agente de modulação de SCD1 não inibe
25 substancialmente a atividade biológica de uma delta-5 dessaturase, delta-6
dessaturase ou sintase de ácido graxo ou outras enzimas contendo ferro no sítio ativo.

 Os sistemas de modelo úteis para a avaliação de composto po-
dem incluir, porém não estão limitados ao, uso de microsomas de fígado,
30 tal como de camundongos que foram mantidos em uma dieta com alto teor de carboidrato, ou de doadores humanos, incluindo pessoas sofrendo de obesidade. Linhagens celulares imortalizadas, tais como HepG2 (de fígado

humano), MCF-7 (de câncer de mama humano) e 3T3-L1 (de adipócitos de camundongo) podem também ser usadas. Linhagens celulares primárias, tais como hepatócitos primários de camundongo, são também úteis no teste dos compostos da invenção. Onde animais inteiros são usados, camundongos usados como uma fonte de células de hepatócito primário podem também ser usados onde os camundongos foram mantidos em uma dieta com alto teor de carboidrato para aumentar a atividade de SCD em microssomas e/ou elevar o nível de triglicerídeo de plasmas (isto é, a relação de 18:1/18:0); alternativamente camundongos em uma dieta normal ou camundongos com nível de triglicerídeos normal podem ser usados. Modelos de camundongo empregando camundongos transgênicos designados para hipertrigliceridemia estão também disponíveis. Coelhos e hamsters são também úteis como modelos animais, especialmente aqueles expressando CETP (proteína de transferência de éster de colesterol).

Outro método adequado para determinar a eficácia in vivo dos compostos da invenção é avaliar indiretamente seu impacto sobre a inibição de enzima SCD avaliando-se um Índice de Dessaturação de indivíduos após a administração do composto.

"Índice de Dessaturação" como empregado nesta especificação significa a relação do produto sobre o substrato para a enzima SCD como avaliado de uma determinada amostra de tecido. Isto pode ser calculado usando três diferentes equações 18:1n-9/18:0 (ácido oléico sobre ácido esteárico); 16:1n-7/16:0 (ácido palmitoléico sobre ácido palmítico); e/ou 16:1n-7 + 18:1n-7/16:0 (avaliando-se todos os produtos de reação de 16:0 de dessaturação sobre 16:0 de substrato).

O Índice de Dessaturação é primeiramente avaliado em triglicerídeos de fígado ou plasma, porém pode também ser avaliado em outras frações de lipídios selecionadas de uma variedade de tecidos. O Índice de Dessaturação, geralmente falando, é uma ferramenta para apresentação de lipídio de plasma.

Diversas doenças e distúrbios humanos são o resultado da atividade biológica de SCD1 anormal e podem ser melhorados por modulação

da atividade biológica de SCD1 usando os agentes terapêuticos da invenção.

A inibição de expressão de SCD pode também afetar a composição de ácido graxo de fosfolipídios de membrana, bem como a produção
5 ou níveis de triglicerídeos e ésteres de colesterol. A composição de ácido graxo de fosfolipídios finalmente determina a fluidez de membrana, com uma modulação subsequente da atividade de múltiplas enzimas presentes na membrana, enquanto os efeitos sobre a composição de triglicerídeos e ésteres de colesterol podem afetar o metabolismo de lipoproteína e adiposidade.

10 Na realização dos procedimentos da presente invenção deve, de fato, ser entendido que a referência a tampões, meios, reagentes, células, condições de cultura e similares não se destina a ser limitante, porém deve ser interpretada a fim de incluir todos os materiais relacionados que alguém versado na técnica reconheceria como sendo de interesse ou valor no con-
15 texto particular em que a descrição é apresentada.

Por exemplo, é frequentemente possível substituir um sistema de tampão ou meio de cultura por outro e ainda obter resultados similares, se não idênticos. Aqueles versados na técnica terão conhecimento suficiente de tais sistemas e metodologias de modo a serem capazes, sem experimen-
20 tação indevida, de fazer tais substituições como idealmente atenderão seus propósitos no uso dos métodos e procedimentos descritos aqui.

Alternativamente, outro formato pode ser usado para avaliar o efeito de inibição de SCD sobre a função da glândula sebácea. Em um estudo típico usando roedores, formulações orais, intravenosas ou tópicas do
25 inibidor de SCD são administradas a um roedor durante um período de 1 a 8 dias. Amostras de pele foram tiradas e preparadas para avaliação histológica para determinar o teor de lipídio, tamanho ou número de glândula sebácea. Uma redução do tamanho, número ou função da glândula sebácea indicaria que o inibidor de SCD teria um impacto benéfico sobre a acne vulgar, (Clark,
30 S.B. e outro, "Pharmacological modulation of sebaceous gland activity: mechanisms and clinical applications", Dermatol. Clin. (2007) Vol. 25, n.º: 2, páginas 137-46. Geiger, J.M., "Retinoids and sebaceous gland activity" Der-

matology (1995), Vol. 191, nº.: 4, páginas 305-10).

Composições Farmacêuticas da Invenção e Administração

A presente invenção também refere-se às composições farmacêuticas contendo os compostos da invenção descritos aqui. Em uma modalidade, a presente invenção refere-se a uma composição que compreende compostos da invenção em um veículo farmaceuticamente aceitável e em uma quantidade eficaz para modular nível de triglicerídeo ou tratar doenças relacionadas com dislipidemia e distúrbios de metabolismo de lipídio, quando administrada a um animal, preferivelmente um mamífero, mais preferivelmente um paciente humano. Em uma modalidade de tal composição, o paciente tem um nível de lipídio elevado, tal como triglicerídeo ou colesterol elevado, antes da administração do referido composto da invenção e o composto da invenção está presente em uma quantidade eficaz para reduzir o referido nível de lipídio.

As composições farmacêuticas úteis aqui também contêm um veículo farmaceuticamente aceitável, incluindo qualquer diluente ou excipiente adequado, que inclui qualquer agente farmacêutico que por si só não induz a produção de anticorpos nocivos ao indivíduo que está recebendo a composição, e que pode ser administrada sem toxicidade indevida. Veículos farmaceuticamente aceitáveis incluem, porém não estão limitados a, líquidos, tais como água, salina, glicerol e etanol, e similares. Uma descrição completa dos veículos, diluentes, e outros excipientes farmaceuticamente aceitáveis é apresentada em REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Pub. Co., N.J. edição atual).

Aqueles versados na técnica são familiares com o que determinar as doses adequadas dos compostos para uso no tratamento de doenças e distúrbios contemplados aqui.

Doses terapêuticas são geralmente identificadas através de um estudo de variação de dose com base em evidência preliminar derivada de estudos em animais. As doses devem ser suficientes para resultar em um benefício terapêutico sem causar efeitos colaterais indesejáveis aos pacientes. A faixa de dosagem preferida para um animal é de 0,001 mg/Kg a

10,000 mg/Kg, incluindo 0,5 mg/Kg, 1,0 mg/Kg, 2,0 mg/Kg 5,0 mg/Kg e 10 mg/Kg, embora doses fora desta baixa possam ser aceitáveis. A escala de dosagem pode ser uma ou duas vezes ao dia, embora mais frequentemente ou menos frequentemente possa ser satisfatório.

5 Aqueles versados na técnica são também familiares com determinação de métodos de administração (oral, intravenosa, inalação, subcutânea, transdérmica (tópica), etc.), formas de dosagem, excipientes farmacêuticos adequados e outros materiais para a liberação dos compostos a um indivíduo em necessidade dos mesmos.

10 Em um uso alternativo uso da invenção, os compostos da invenção podem ser usados em estudos in vitro ou in vivo como agentes exemplares para os propósitos comparativos para encontrar outros compostos também úteis no tratamento de, ou proteção de, várias doenças descritas aqui.

 As composições farmacêuticas de acordo com a invenção são
15 aquelas adequadas para administração entérica, tal como oral ou retal, transdérmica e parenteral a mamíferos, incluindo homem, para inibir esteroil-CoA dessaturase, e para o tratamento de condições associadas com atividade de esteroil dessaturase. Em geral, as composições farmacêuticas compreendem uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto
20 farmacologicamente ativo da presente invenção, sozinho ou em combinação com um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis.

 Os compostos farmacologicamente ativos da invenção são úteis na fabricação de composições farmacêuticas que compreendem uma quantidade terapêuticamente eficaz dos mesmos em conjunção ou mistura com
25 excipientes adequados para aplicação entérica ou parenteral. Para aplicação entérica ou parenteral, é preferido administrar uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica de acordo com a invenção como comprimidos ou cápsulas de gelatina. Tais composições farmacêuticas podem compreender, por exemplo, o ingrediente ativo juntamente com diluentes (por exemplo,
30 lactose, dextrose, sacarose, manitol, sorbitol, celulose e/ou glicina), lubrificantes (por exemplo, sílica, talco, ácido esteárico, seu sal de magnésio ou cálcio e/ou polietilenoglicol), e por comprimidos também compreendem aglu-

tinantes (por exemplo, silicato de alumínio de magnésio, pasta de amido, gelatina, tragacanto, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio e/ou polivinilpirrolidona) e desintegrantes (por exemplo, amidos, ágar, ácido algínico ou seu sal de sódio) ou misturas efervescentes e absorventes, corantes, aromatizantes e adoçantes.

Em outro aspecto da presente invenção os compostos podem ser na forma de composições injetáveis, por exemplo, preferivelmente suspensões ou soluções isotônicas aquosas, e supositórios, que podem ser vantajosamente preparados de suspensões ou emulsões gordurosas. As composições podem ser esterilizadas e/ou conter adjuvantes, tais como agentes de preservativos, estabilizantes, umectantes ou emulsificantes, promotores de solução, sais para regulação da pressão osmótica e/ou tampões. Além disso, eles podem também conter outras substâncias terapeuticamente valiosas. As composições podem ser preparadas de acordo com os métodos de mistura, granulação ou revestimento convencionais, e conter cerca de 0,1-75%, preferivelmente cerca de 1-50%, do ingrediente ativo.

Formulações adequadas para aplicação transdérmica incluem uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção com veículo. Veículos vantajosos incluem solventes farmacologicamente aceitáveis absorvíveis para ajudar a passagem através da pele do hospedeiro. Caracteristicamente, dispositivos transdérmicos são na forma de uma bandagem que compreende um membro de reforço, um reservatório contendo o composto opcionalmente com veículos, opcionalmente um abarreira controladora de taxa para liberar o composto da pele do hospedeiro em uma taxa controlada e predeterminada durante um período prolongado de tempo, e meios para prender o dispositivo à pele.

A rotina mais adequada dependerá da natureza e gravidade da condição que está sendo tratada. Aqueles versados na técnica são também familiares com a determinação de métodos de administração, formas de dosagem, excipientes farmacêuticos adequados e outros materiais relevante à liberação dos compostos a um indivíduo em necessidade dos mesmos.

Os compostos da invenção podem ser vantajosamente combi-

nados com um ou mais outros agentes terapêuticos para o tratamento de doenças ou condições mediadas por SCD. Preferivelmente, o outro agente terapêutico é selecionado de antidiabéticos, agentes hipolipidêmicos, agentes antiobesidade, agentes anti-hipertensivos ou agentes inotrópicos.

5 Desse modo, um aspecto adicional da presente invenção envolve uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da invenção em combinação com um ou mais outros agentes terapêuticos. Por exemplo, a composição pode ser formulada para compreender uma quantidade terapêuticamente eficaz de um

10 composto da invenção como acima definido, em combinação com outro agente terapêutico, cada qual em uma dose terapêutica eficaz como reportado na técnica. Tais agentes terapêuticos podem, por exemplo, incluir insulina, derivados de insulina e miméticos; secretagogo de insulinas, tais como as sulfonilureias, por exemplo, Glipizida, gliburida e Amaril; ligante de receptor de sulfonilureia insulínótropicas, tal como meglitinidas, por exemplo, nateglinida e repaglinida; PPAR- e/ou PPAR- (receptor ativado por proliferador de peroxissoma) ligantes tais como MCC-555, MK767, L-165041, GW7282 ou tiazolidinedionas tais como rosiglitazona, pioglitazona, troglitazona; sensibilizantes de insulina, tais como inibidores de proteína tirosina fosfatase-1B

15 (PTP-1B) tais como PTP-112; inibidores de GSK3 (glicogênio sintase cinase -3) tais como SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441, NN-57-05445 ou RXR ligantes tais como GW-0791, AGN-194204; inibidores de co-transportadores de glicose dependente de sódio, tais como T-1095, inibidores de glicogênio fosforilase A, tais como BAY R3401; biguanidas, tais como metformina; inibidores de alfa-glicosidade, tais como acarbose; GLP-1 (peptídeo-1 tipo glucagon), análogos de GLP-1, tais como Exendin-4, e miméticos de GLP-1; inibidores de DPPIV (dipeptidil peptidase IV) tal como LAF237 (Vildagliptin); agentes hipolipidêmicos, tais como 3-inibidores de hidróxi-3-metil-glutarila coenzima A (HMG-CoA) reductase, por exemplo, lovastatina,

20 pitavastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, fluindostatin e rivastatina, inibidor de esqueleto sintases ou ligantes de FXR (receptor de

25

30

farnesoide X) e LXR (receptor de fígado X), colestiramina, fibratos, ácido nicotínico e aspirina; agentes anti-obesidade, tais como orlistat, agentes anti-hipertensivos, agentes inotrópicos e agentes hipolipidêmicos, por exemplo, alças diuréticas, 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 candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan e valsartan, em particular valsartan; bloqueadores de receptor α -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, bepridil, diltiazem, felodipina, nicardipina, nimodipina, nifedipina, nisoldipina e verapamil. Outros compostos antidiabéticos específicos são descritos por Patel Mona (Expert Opin Investig Drugs. (2003) Abril; 12(4):623-33) nas figuras 1 a 7, que são incorporadas aqui por referência. Um composto da presente invenção pode ser administrado simultaneamente, antes ou após outro ingrediente ativo ou separadamente pó rotina de administração igual ou diferente ou juntamente na mesma formulação farmacêutica.

A estrutura dos agentes ativos identificados por números códigos (n^{os}.), nomes genéricos ou comerciais pode ser tirada da edição atual do compêndio padrão "The Merck Index" ou de bases de dados, por exemplo, Patentes Internacionais (por exemplo, IMS World Publications). O teor dos mesmos é pelo presente incorporado por referência.

Em outro aspecto é o uso da composição farmacêutica como acima descrito para a produção de um medicamento para o tratamento de doença ou condições mediadas por SCD.

Em outro aspecto é o uso de uma composição farmacêutica ou combinação como acima descrito para a preparação de um medicamento para o tratamento de condições associadas com a atividade de esteroil-

CoA desatruase.

Uma composição farmacêutica como acima descrito para o tratamento de condições associadas com a inibição de estearoil-CoA dessaturase.

5 Preparações de Compostos

Entende-se que na seguinte descrição, combinações de substituintes e/ou variáveis das Fórmulas descritas são permissíveis apenas se tais contribuições resultarem em compostos estáveis.

Será também apreciado por aqueles versados na técnica que no processo descrito abaixo os grupos funcionais de compostos intermediários podem necessitar ser protegidos por grupos de proteção adequados. Tais grupos funcionais incluem hidróxi, amino, mercapto e ácido carboxílico. Grupos de proteção adequados para hidróxi incluem trialkilsilila ou diarilalkilsilila (por exemplo, t-butildimetilsilila, t-butildifenilsilila ou trimetilsilila), tetrahydropyranila, benzila, e similares. Grupos de proteção adequados para amino, amidino e guanidino incluem t-butoxicarbonila, benziloxycarbonila, e similares. Grupos de proteção adequados para mercapto incluem -C(O)-R" (onde R" é alkila, arila ou arilalkila), p-metoxibenzila, tritila e similares. Grupos de proteção adequados para ácido carboxílico incluem ésteres de alkila, arila ou arilalkila.

Grupos de proteção podem ser adicionados ou removidos de acordo com técnicas padrão, que são bem conhecidas por aqueles versados na técnica e como descrito aqui.

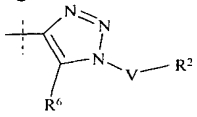
O uso de grupos de proteção é descrito em detalhes em P.G.M. Wuts e T.W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (2006), 4ª Edição, Wiley. O grupo de proteção pode também ser uma resina de polímero tal como uma resina Wang ou uma resina de 2-clorotritil-cloreto.

Será também apreciado por aqueles versados na técnica, embora tais derivados protegidos de compostos desta invenção possam não possuir atividade farmacológica como tal, eles podem ser administrados a um mamífero e depois disso metabolizarem no corpo para formar compostos da invenção que são farmacologicamente ativos. Tais derivados podem, portan-

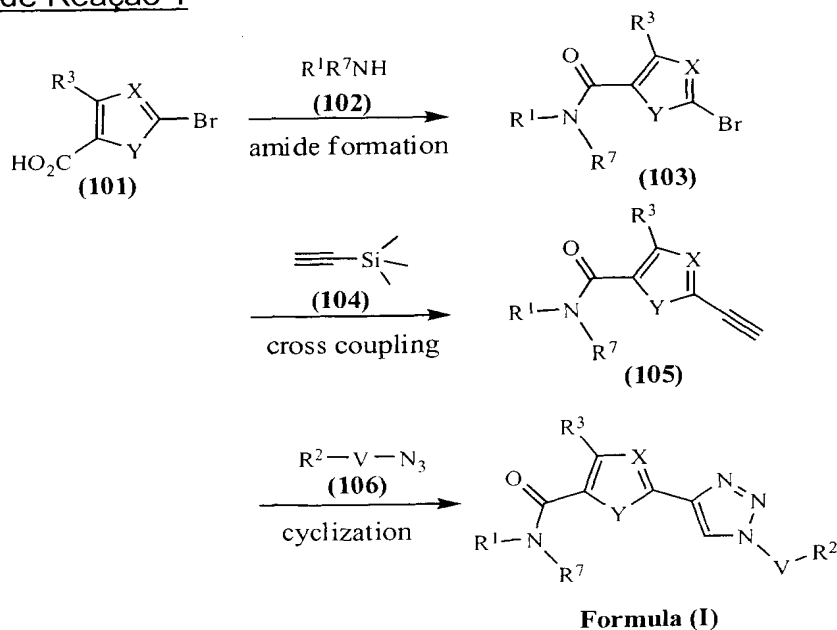
to, ser descritos como "profármacos". Todos os profármacos de compostos desta invenção são incluídos no o escopo da invenção.

Os seguintes esquemas de reação ilustram métodos para preparar os compostos desta invenção. Entende-se que alguém versado na técnica pode ser capaz de fazer estes compostos por métodos similares ou por métodos conhecidos por alguém versado na técnica. Em geral, componentes de partida podem ser obtidos de fontes tais como Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, e Fluorochem USA, etc. ou sintetizados de acordo com fontes conhecidas por aqueles versados na técnica (veja, por exemplo, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5ª edição (Wiley, Dezembro 2000)) ou preparados como descrito nesta invenção. R1, R2, R3, R6, X, Y, V e W são definidos como na especificação a menos que especificamente definido de outro modo. R' e R" são grupos de proteção e Z é um grupo de partida ou haleto tal como Cl, Br, I ou mesilato.

Em geral, os compostos de Fórmula (I) desta invenção podem ser sintetizados seguindo o procedimento geral como descrito no Esquema

de Reação 1, onde W é -N(R7)C(O)-, Q é  e R6 é H.

Esquema de Reação 1

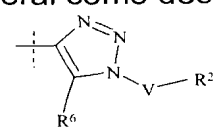


LEGENDA DA FIGURA: formação de amida; acoplamento cruzado; ciclização; fórmula

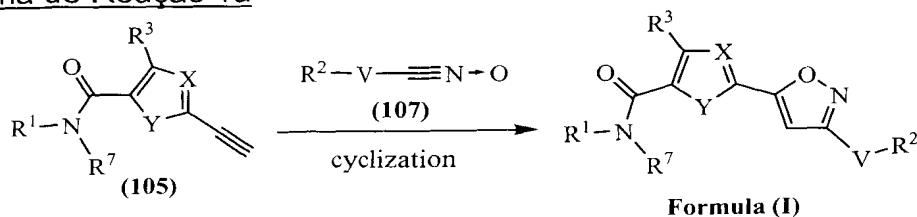
Os materiais de partida para o esquema de reação acima são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com os métodos conhecidos por alguém versado na técnica ou por métodos descritos aqui. Um composto de azida pode ser preparado seguindo o procedimento geral como descrito no Pedido de Patente Publicado PCT WO 05/085266. Em geral, os compostos da invenção são preparados no esquema de reação acima como segue:

O acoplamento de ácido carboxílico (101) e amina (102) sob condições de formação de ligação de amida padrão conhecidas por alguém versado na técnica fornece composto (103). O composto (103) é acoplado com o composto de acetileno (104) na presença de um catalisador de paládio, um cocatalisador de cobre(I), e uma base de amina para fornecer composto (105) após tratamento básico para remover o produto de proteção. O composto (105) é reagido com o composto de azida (106) sob condições de cicloadição Cu(I)-catalisada [2 + 3] na presença de uma base de amina para gerar compostos de Fórmula (I) da invenção, onde W é -N(R7)C(O)-, Q é e R6 é H.

Alternativamente, os compostos de Fórmula (I) desta invenção podem ser sintetizados seguindo o procedimento geral como descrito no Es-

quema de Reação 1a onde W é -N(R7)C(O)-, Q é  e R6 é H.

Esquema de Reação 1a

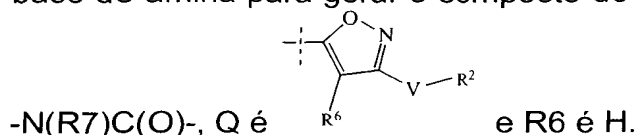


LEGENDA DA FIGURA: ciclização; fórmula

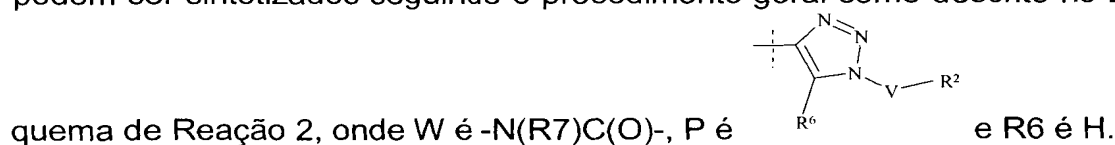
Os materiais de partida para o esquema de reação acima são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com os métodos conhecidos por alguém versado na técnica ou por métodos descritos

tos aqui. Em geral, os compostos da invenção são preparados no esquema de reação acima como segue:

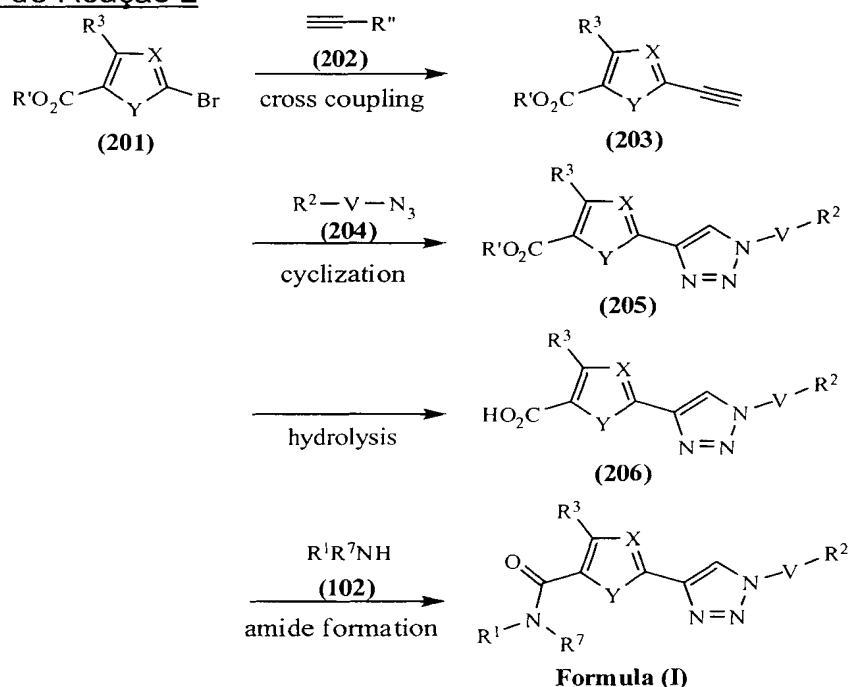
O composto (105) é reagido com o composto de N-óxido (107) sob condições de cicloadição Cu(I)-catalisada [2 + 3] na presença de uma base de amina para gerar o composto de Fórmula (I) da invenção onde W é



Alternativamente, os compostos de Fórmula (I) desta invenção podem ser sintetizados seguindo o procedimento geral como descrito no Es-



10 Esquema de Reação 2

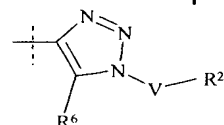


LEGENDA DA FIGURA: Acoplamento cruzado; Ciclização; Hidrólise; Formação de amida; Fórmula

Os materiais de partida para o esquema de reação acima são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com os métodos conhecidos por alguém versado na técnica ou por métodos descritos aqui. Um composto de azida pode ser preparado seguindo o procedi-

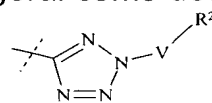
mento geral como descrito no Pedido de Patente Publicado PCT WO 05/085266. Em geral, os compostos da invenção são preparados no esquema de reação acima como segue:

- O acoplamento do composto de bromo (201) e composto de acetileno (202) na presença de um catalisador de paládio, um catalisador cobre(I), e uma base de amina fornece composto (203). O composto (203) é reagido com o composto de azida (204) sob condições de cicloadição Cu(I)--catalisada [2 + 3] na presença de uma base de amina para gerar o composto de triazol (205) que suporta hidrólise conhecidas por alguém versado na técnica para gerar ácido carboxílico (206). O acoplamento entre ácido carboxílico (206) com amina (102) sob condições de formação de ligação de amida padrão conhecidas por alguém versado na técnica fornece compostos de



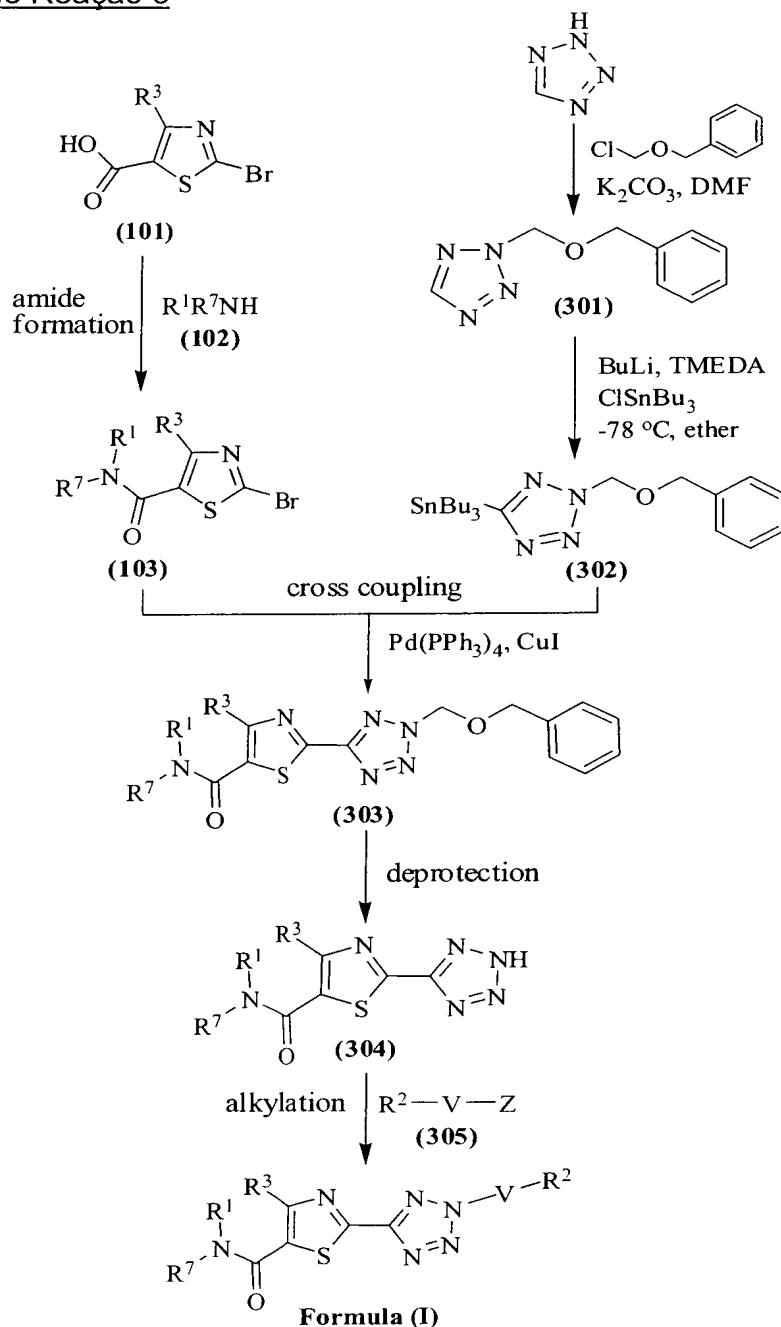
Fórmula (I) da invenção, onde W é -N(R7)C(O)-, Q é H. e R6 é

- Alternativamente, os compostos de Fórmula (I) desta invenção podem ser sintetizados seguindo o procedimento geral como descrito no Es-



quema de Reação 3, onde W é -N(R7)C(O)- e Q é

Esquema de Reação 3



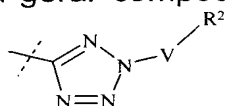
LEGENDA DA FIGURA: Formação de amida; Acoplamento cruzado; Éter ; Desproteção; Alquilação ; Fórmula

Os materiais de partida para o esquema de reação acima são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com os métodos conhecidos por alguém versado na técnica ou por métodos descritos aqui. Em geral, os compostos da invenção são preparados no esquema

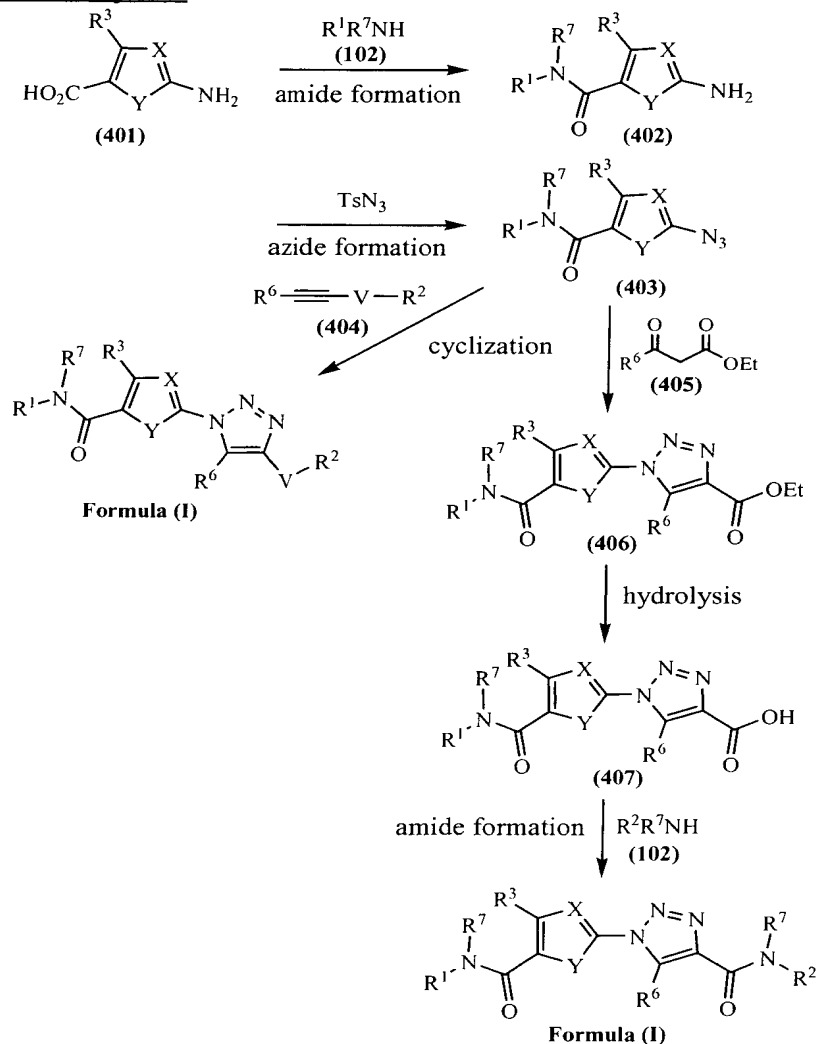
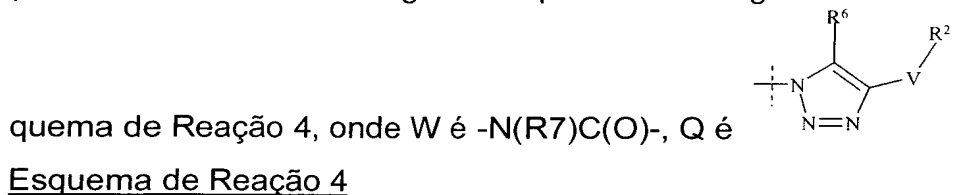
de reação acima como segue:

- O acoplamento entre ácido carboxílico (101) e amina (102) sob condições de formação de ligação de amida padrão conhecidas por alguém versado na técnica fornece composto (103). Paralelamente, (1H)-tetrazol é tratado com cloreto de benziloximetila na presença de uma base, tal como, porém não estão limitados a, carbonato de potássio para gerar composto (301). O composto (301) é tratado com um agente de lítio, tal como n-BuLi, na presença de um reagente de amina, tal como tetrametiletenodiamina (TMEDA), seguido pela adição de um reagente de estanila, tal como cloreto de tributilestanila, para fornecer composto (302). O composto (103) é acoplado com o composto (302) sob metal condições de reação de acoplamento catalisadas na presença de um catalisador de paládio e um cocatalisador de cobre(I) para fornecer composto (303). A remoção do produto de proteção sob condições padrão conhecidas por alguém versado na técnica fornece composto (304) que suporta alquilação com o composto (305) ou reações de acoplamento catalisadas de metal para gerar compostos de Fórmula (I) da

invenção, onde W é -N(R⁷)C(O)- e Q é



Alternativamente, os compostos de Fórmula (I) desta invenção podem ser sintetizados seguindo o procedimento geral como descrito no Es-



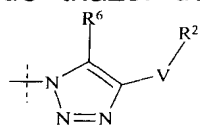
- 5 LEGENDA DA FIGURA: Formação de amida; Formação de azida; Ciclização; Hidrólise; Formação de amida; Fórmula

Os materiais de partida para o esquema de reação acima são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com os métodos conhecidos por alguém versado na técnica ou por métodos descritos aqui. Em geral, os compostos da invenção são preparados no esquema

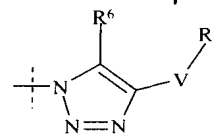
10

de reação acima como segue:

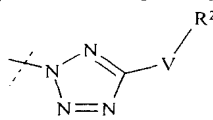
O acoplamento entre ácido carboxílico (401) e amina (102) sob condições de formação de ligação de amida padrão conhecidas por alguém versado na técnica fornece composto (402) que reage com azida de toсила para gerar o composto de azida (403). O composto de acetileno (404) é reagido com o composto de azida (403) sob condições de cicloadição Cu(I)-catalisada [2 + 3] na presença de uma base de amina para gerar o composto de triazol de Fórmula (I) da invenção, onde W é -N(R7)C(O)- e Q é

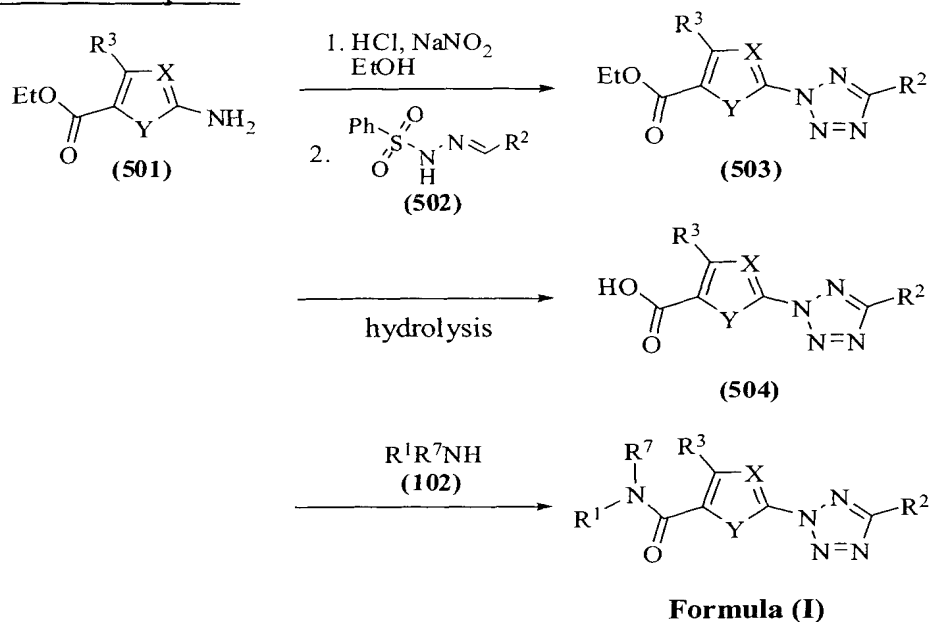


Alternativamente, o composto de azida (403) pode ser ciclizado com um b-citoéster (405) na presença de uma base para gerar o composto de éster (406) que suporta hidrólise conhecida por alguém versado na técnica para gerar ácido carboxílico (407). O acoplamento entre ácido carboxílico (407) com amina (102) sob condições de formação de ligação de amida padrão conhecidas por alguém versado na técnica fornece compostos de Fórmula (I) da invenção, onde W é -N(R7)C(O)- e Q é



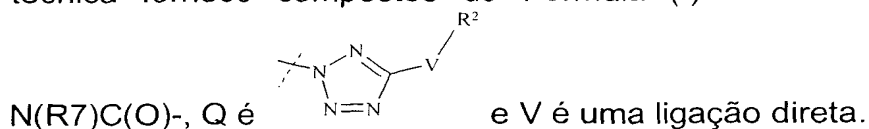
Alternativamente, os compostos de Fórmula (I) desta invenção podem ser sintetizados seguindo o procedimento geral como descrito no Es-

quema de Reação 5, onde W é -N(R7)C(O)-, Q é  e V é uma ligação direta.

Esquema de Reação 5**LEGENDA DA FIGURA: Hidrólise ; Fórmula**

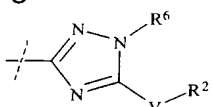
Os materiais de partida para o esquema de reação acima são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com os métodos conhecidos por alguém versado na técnica ou por métodos descritos aqui. Um composto de hidrazida pode ser preparado seguindo o procedimento como descrito no Bulletin of the Chemical Society of Japan, 49, 1920-1923 (1976). Em geral, os compostos da invenção são preparados no esquema de reação acima como segue:

- Uma amina (501) é diazotada por nitrito de sódio ou outros reagentes usados para diazotação em solução ácida em temperatura reduzida, seguido pela ciclização com um composto de hidrazida (502) para gerar o composto de tetrazol (503). O composto (503) suporta hidrólise conhecida por alguém versado na técnica para gerar ácido carboxílico (504). O acoplamento entre ácido carboxílico (504) com amina (102) sob condições de formação de ligação de amida padrão conhecidas por alguém versado na técnica fornece compostos de Fórmula (I) da invenção, onde W é -

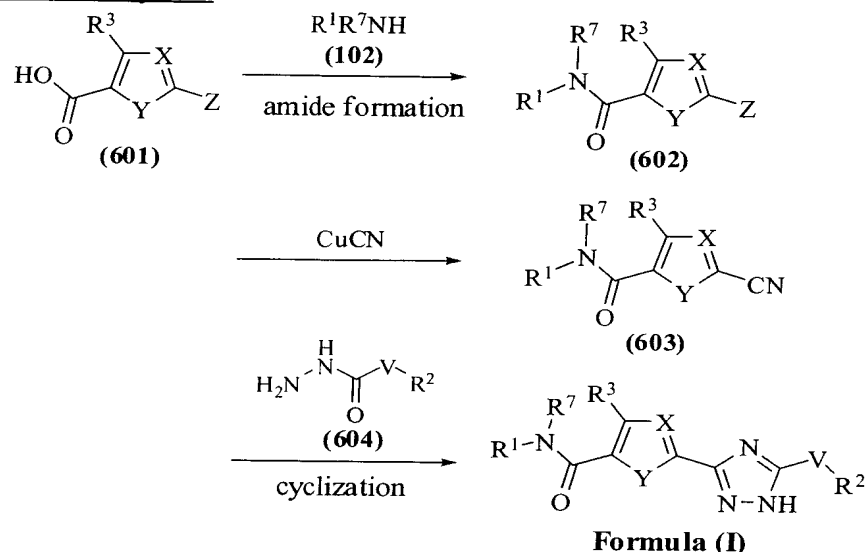


Alternativamente, os compostos de Fórmula (I) desta invenção

podem ser sintetizados seguindo o procedimento geral como descrito no Es-

quema de Reação 6, onde W é $-N(R^7)C(O)-$, Q é  e R6 é H.

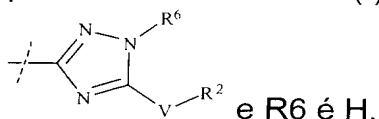
Esquema de Reação 6



LEGENDA DA FIGURA: Formação de amida; Ciclização; Fórmula

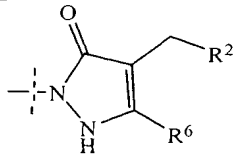
Os materiais de partida para o esquema de reação acima são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com os métodos conhecidos por alguém versado na técnica ou por métodos descritos aqui. Em geral, os compostos da invenção são preparados no esquema de reação acima como segue:

O acoplamento entre ácido carboxílico (601) e amina (102) sob condições de formação de ligação de amida padrão conhecidas por alguém versado na técnica fornece composto (602) que é tratado com cianeto de cobre(I) em uma atmosfera inerte em temperatura elevada para gerar o composto de ciano (603). A ciclização entre composto de ciano (603) e composto de hidrazida (604), que é comercialmente disponível ou preparado por métodos conhecidos padrão por alguém versado na técnica, fornece compostos de Fórmula (I) da invenção, onde W é $-N(R^7)C(O)-$, Q é

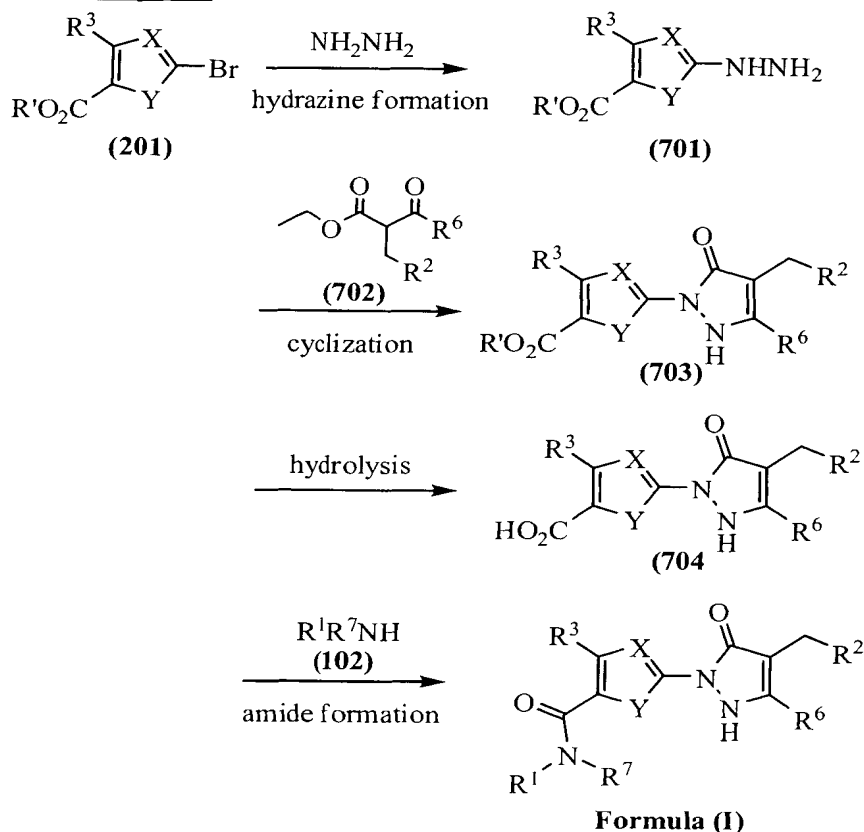


Alternativamente, os compostos de Fórmula (I) desta invenção

podem ser sintetizados seguindo o procedimento geral como descrito no Es-

quema de Reação 7, onde W é $-N(R^7)C(O)-$, Q é , R8 é H e V é um metileno (CH2).

Esquema de Reação 7



Formula (I)

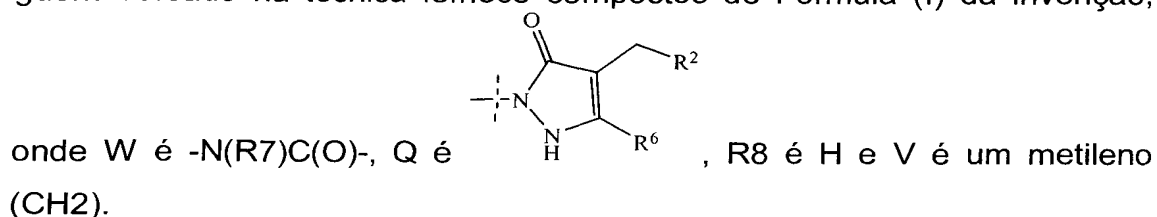
- 5 LEGENDA DA FIGURA: Formação de hidrazina; Ciclização; Hidrólise; Formação de amida; Fórmula

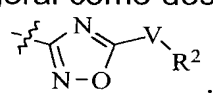
Os materiais de partida para o esquema de reação acima são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com os métodos conhecidos por alguém versado na técnica ou por métodos descritos aqui. Em geral, os compostos da invenção são preparados no esquema de reação acima como segue:

10

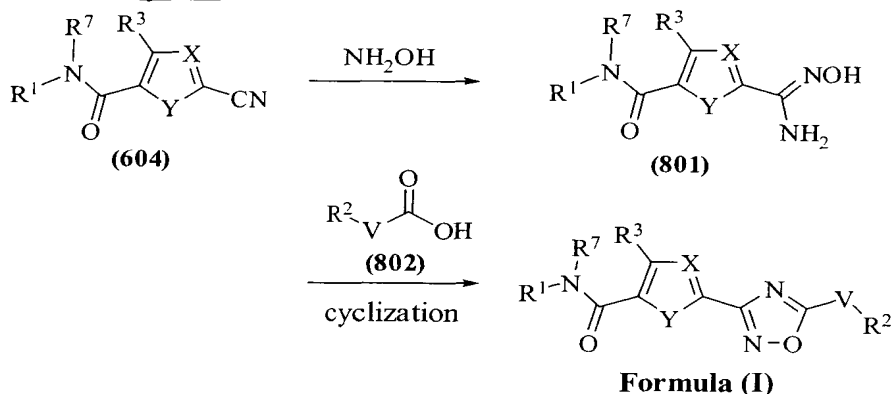
Um composto de bromo (201) reage com hidrazina para gerar o composto de hidrazinila (701). O composto pirazolona (703) é formado após o composto (701) reagir com um composto de β -ceto éster (702). O compos-

to (703) suporta processo de hidrólise para gerar o ácido carboxílico (704) sob as condições de hidrólise de éster padrão conhecidas por alguém versado na técnica. O acoplamento entre ácido carboxílico (704) e amina (102) sob condições de formação de ligação de amida padrão conhecidas por alguém versado na técnica fornece compostos de Fórmula (I) da invenção,



Alternativamente, os compostos de Fórmula (I) desta invenção podem ser sintetizados seguindo o procedimento geral como descrito no Esquema de Reação 8, onde W é $-N(R^7)C(O)-$, e Q é .

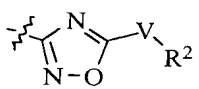
Esquema de Reação 8



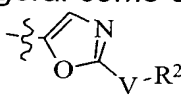
LEGENDA DA FIGURA: Ciclização; Formação

Os materiais de partida para o esquema de reação acima são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com os métodos conhecidos por alguém versado na técnica ou por métodos descritos aqui. Em geral, os compostos da invenção são preparados no esquema de reação acima como segue:

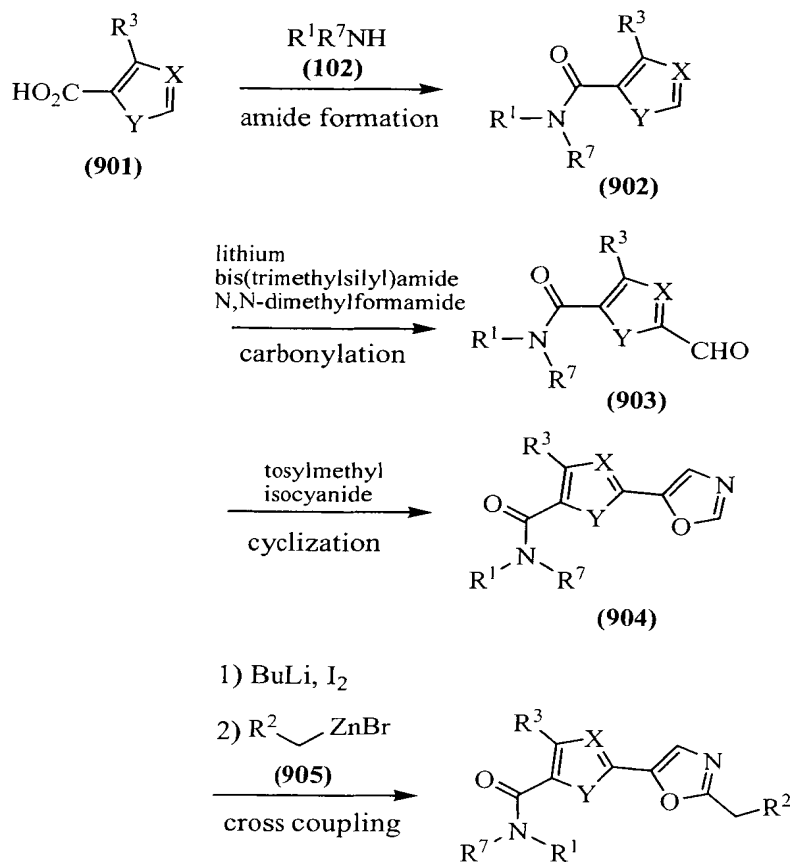
Um composto de ciano (603) reage com hidroxilamina para gerar composto (801) que é ciclizado com ácido carboxílico (802) na presença de um agente de acoplamento, tal como, porém não estão limitados a, 1,1'-carbonildiimidazol, para fornecer compostos de Fórmula (I) da invenção, on-

de W é $-N(R^7)C(O)-$ e Q é .

Alternativamente, os compostos de Fórmula (I) desta invenção podem ser sintetizados seguindo o procedimento geral como descrito no Es-

quema de Reação 9, onde W é $-N(R^7)C(O)-$, Q é , V é metileno (CH₂) e R₆ é H.

Esquema de Reação 9



Formula (I)

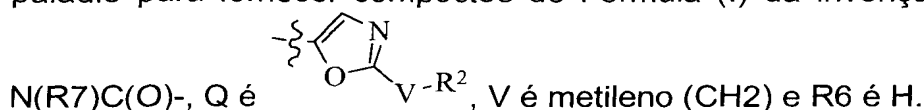
LEGENDA DA FIGURA: Formação de amida; N,N-dimetilformamida de bis(trimetilsilil)amida de lítio; Carbonilação; Isocianato de tosilmetila; Ciclização; Acoplamento cruzado; Fórmula

10

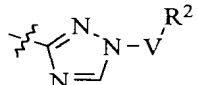
Os materiais de partida para o esquema de reação acima são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com os métodos conhecidos por alguém versado na técnica ou por métodos descritos aqui. Em geral, os compostos da invenção são preparados no esquema

de reação acima como segue:

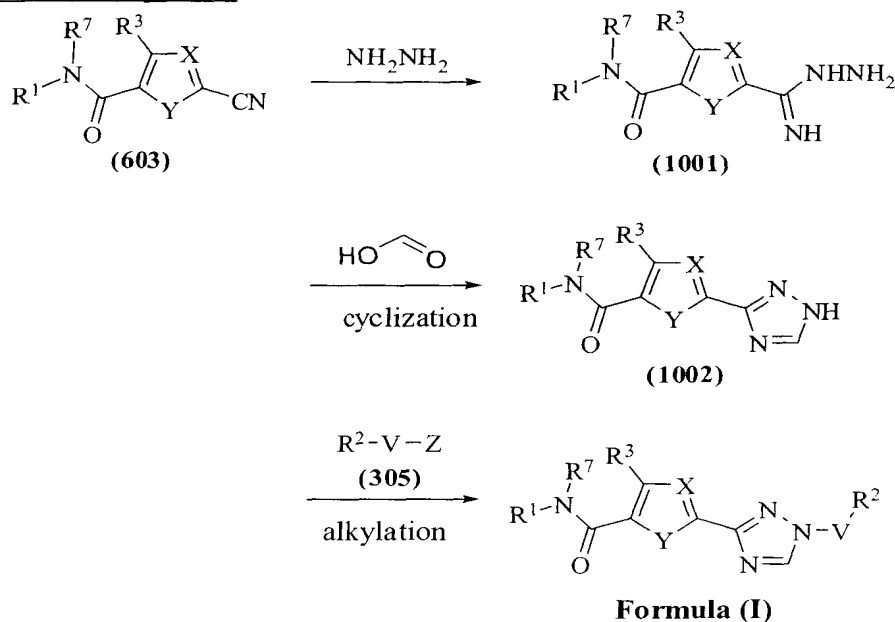
- O acoplamento entre ácido carboxílico (901) e amina (102) sob condições de formação de ligação de amida padrão conhecidas por alguém versado na técnica fornece composto (902). Um composto de aldeído (903) é obtido após o composto (902) ser tratado com uma base, tal como, porém não limitada a, lítio de bis(trimetilsilil)amida e subsequentemente saciado com N,N-dimetilformamida. O composto (903) é ciclizado com um isocianato na presença de uma base, tal como, porém não limitada a, carbonato de potássio para gerar o composto de oxazol (904). O tratamento de composto (904) com butil lítio e iodo gera o intermediário de iodeto que reage com brometo de alquil zinco (905) sob a condição de acoplamento catalisada por paládio para fornecer compostos de Fórmula (I) da invenção, onde W é -



- Alternativamente, os compostos de Fórmula (I) desta invenção podem ser sintetizados seguindo o procedimento geral como descrito no Es-

quema de Reação 10, onde W é -N(R⁷)C(O)-, P é  e R₆ é H.

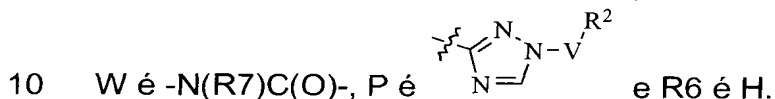
Esquema de Reação 10



LEGENDA: Ciclização; Alquilação; Fórmula

Os materiais de partida para o esquema de reação acima são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com os métodos conhecidos por alguém versado na técnica ou por métodos descritos aqui. Em geral, os compostos da invenção são preparados no esquema de reação acima como segue:

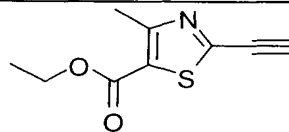
Um composto de ciano (603) reage com hidrazina para gerar composto (1001). A reação entre composto (1001) e ácido fórmico sob refluxo fornece o composto de triazol (1002). A alquilação de composto (1002) com o composto (305) fornece compostos de Fórmula (I) da invenção onde



Por meio de qualquer pessoa versada na técnica é possível preparar os compostos da invenção de acordo com as técnicas gerais descritas acima, os detalhes mais específicos sobre técnicas sintéticas para compostos da invenção são fornecidos em outro lugar nesta especificação por conveniência. Novamente, todos os reagentes e condições de reação empregados na síntese são conhecidos por aqueles versados na técnica e são disponíveis de fontes comerciais versadas.

PREPARAÇÃO 1

Preparação de 2-etinil-4-metiltiazol-5-carboxilato de etila



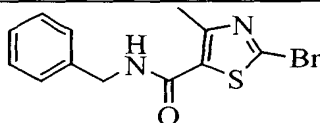
20 A uma solução de 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxilato de etila (0,50 g, 2,00 mmol) em tolueno anidroso (5 mL) foi adicionado iodeto de cobre(I) (0,008 g, 0,040 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paládio(II) (0,028 g, 0,040 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (0,52 mL, 3,00 mmol). A mistura reacional foi desgaseificada e o frasco de reação foi agitada e carregado com

25 nitrogênio seguido pela adição de trimetilsililacetileno (0,42 mL, 3,00 mmol). A mistura reacional foi aquecida a 40 °C durante 5 horas, resfriada para temperatura ambiente, despejada sobre uma almofada de sílica gel e eluída com hexanos e hexanos/acetato de etila (10/1). As coleções foram concentradas a vácuo e o óleo claro obtido foi dissolvido em diclorometano (5 mL) e

tratado com 10% de hidróxido de sódio aquoso (0,5 mL) em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura reacional foi diluída com diclorometano (15 mL), lavada com água (7 mL) e salmoura (7 mL). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada a vácuo para fornecer o composto título como um óleo amarelado (0,31 g, 77%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) - 4,24 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,53 (s, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 196,2 ($M + 1$).

PREPARAÇÃO 2

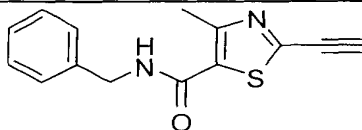
Preparação de N-benzil-2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxamida



A uma mistura de ácido 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxílico (10,00 g, 45,03 mmol) e cloridrato de 1-(3-dimetil)aminopropil)-3-etilcarbodiimida (12,09 g, 63,04 mmol) em tetraidrofurano (170 mL) sob atmosfera de nitrogênio foi adicionado N,N-diisopropiletilamina (17,46 g, 135,0 mmol). Após a mistura ser agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos, 1-hidroxibenzotriazol (8,52 g, 63,04 mmol) e benzilamina (6,76 g, 6,88 mL, 63,04 mmol) foram adicionados. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas e concentrada a vácuo. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (500 mL), lavado com água (2 x 100 mL) e salmoura (2 x 100 mL). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado a vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (acetato de etila:éter de petróleo, 2:1) para fornecer o composto título (11,91 g, 85%): ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) - 9,92 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,34-7,25 (m, 5H), 4,46 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,53 (s, 3H); MS (ES+) m/z 298,1 ($M + 1$), 300,1 ($M + 1$).

25 PREPARAÇÃO 3

Preparação de N-benzil-2-etinil-4-metiltiazol-5-carboxamida

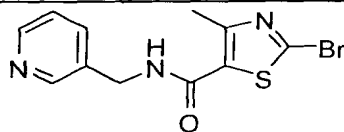


A uma solução de N-benzil-2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxamida

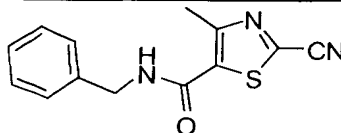
(0,10 g, 0,32 mmol) em tolueno anidroso (1 mL) foi adicionado iodeto de cobre(I) (0,001 g, 0,006 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paládio(II) (0,005 g, 0,006 mmol), e N,N-diisopropiletilamina (0,17 mL, 0,97 mmol). A mistura reacional foi desgaseificada e o frasco de reação foi carregado com nitrogênio
 5 seguido pela adição de trimetilsililacetileno (0,089 mL, 0,64 mmol). A mistura reacional foi aquecida a 35 °C durante 3 horas, resfriada para temperatura ambiente e tratada com 1 M de hidróxido de lítio aquoso (1,0 mL) durante 5 minutos, diluída com acetato de etila (10 mL), lavada com água (3 mL) e salmoura (3 mL). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidroso, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (acetato de etila:hexanos, 1:1) para fornecer o composto
 10 título como um sólido marrom (0,035 g, 93%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) - 7,43-7,21 (m, 5H), 6,17 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,49 (s, 1H), 2,65 (s, 3H); MS (ES+) m/z 257,2 (M + 1).

15 PREPARAÇÃO 4

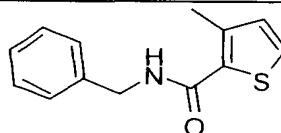
Preparação de 2-bromo-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida



A uma solução de ácido 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxílico (2,25 g, 10,00 mmol) e 4-metilmorfolina (1,25 g, 11,00 mmol) em diclorometano anidroso (80 mL) foi adicionado cloroformiato de iso-butila (1,3 mL, 10,0
 20 mmol) gota a gota a 0 °C. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas, resfriada para 0 °C e piridin-3-ilmetanamina (1,23 g, 12,00 mmol) foi adicionado gota a gota. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas, diluída com acetato de etila (100 mL) e lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado (50 mL) e salmoura (50
 25 mL). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidroso, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (acetato de etila) para fornecer o composto título como um sólido amarelo (1,78 g, 56%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) - 8,55-8,48 (m, 2H), 7,70-7,64 (m, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 6,36 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,63
 30 (s, 3H); MS (ES+) m/z 312,1 (M + 1), 314,1 (M + 1).

PREPARAÇÃO 5**Preparação de N-benzil-2-ciano-4-metiltiazol-5-carboxamida**

A uma mistura agitada de cianeto de cobre(I) (0,19 g, 2,10 mmol) em N,N-dimetilformamida anidroso (6 mL) a 150 °C foi adicionado N-benzil-2-iodo-4-metiltiazol-5-carboxamida (0,30 g, 0,84 mmol). A mistura reacional resultante foi agitada na mesma temperatura durante 10 minutos, e em seguida deixada resfriar para temperatura ambiente e diluída com água (50 mL). O precipitado resultante foi filtrado, lavado com água (50 mL) e acetato de etila (100 mL). O filtrado orgânico foi lavado com água (2 ´ 50 mL), secado sobre sulfato de sódio, filtrado e concentrado a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (0-20% de acetato de etila em hexanos) para fornecer o composto título como um óleo claro (0,09 g, 39%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) - 7,42-7,30 (m, 5H), 6,17 (br s, 1H), 4,63 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,73 (s, 3H); MS (ES-) m/z 256,2 (M - 1).

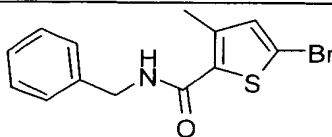
PREPARAÇÃO 6**Preparação de N-benzil-3-metiltiofeno-2-carboxamida**

A uma mistura agitada de ácido 3-metil-2-tiofenocarboxílico (5,00 g, 35,17 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (7,13 g, 52,73 mmol) e cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (10,11 g, 52,74 mmol) em N,N-dimetilformamida anidroso (50 mL) foi adicionado N,N-diisopropiletilamina (18,4 mL, 105,6 mmol), seguido por benzilamina (3,84 mL, 35,19 mmol). A mistura reacional resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas, e dividida entre acetato de etila (200 mL) e 10% de ácido hidrocloreco aquoso (100 mL). A camada orgânica foi lavado com 10% de ácido hidrocloreco aquoso (100 mL), bicarbonato de sódio aquoso saturado (2 ´ 100 mL) e água (100 mL), secado sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi triturado com 5% de acetato de etila em hexanos para for-

necer o composto título como um sólido incolor (6,63 g, 81%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) - 7,40-7,25 (m, 6H), 6,90 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 6,08 (br s, 1H), 4,62 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,53 (s, 3H); MS (ES+) m/z 232,3 ($M + 1$).

PREPARAÇÃO 7

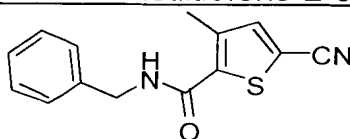
5 Preparação de N-benzil-5-bromo-3-metiltiofeno-2-carboxamida



Uma mistura de N-benzil-3-metiltiofeno-2-carboxamida (6,63 g, 28,66 mmol) e N-bromossuccinimida (5,10 g, 28,66 mmol) em acetonitrilo anidroso (70 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas, e diluída com acetato de etila (200 mL). A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado (4 × 100 mL) e salmoura (100 mL), secado sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi triturado com acetato de etila/hexanos para fornecer o composto título como um sólido incolor (6,48 g, 73%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) - 7,40-7,29 (m, 5H), 6,87 (s, 1H), 5,95 (br s, 1H), 4,59 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,47 (s, 3H); MS (ES+) m/z 310,2 ($M + 1$), 312,2 ($M + 1$).

PREPARAÇÃO 8

Preparação de N-benzil-5-ciano-3-metiltiofeno-2-carboxamida

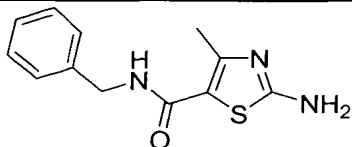


Uma mistura de N-benzil-5-bromo-3-metiltiofeno-2-carboxamida (1,00 g, 3,22 mmol) e cianeto de cobre (0,72 g, 8,06 mmol) em N,N-dimetilformamida anidroso (15 mL) foi agitada sob atmosfera de nitrogênio a 150 °C durante 7 horas. A mistura foi deixada resfriar para temperatura ambiente, e dividida entre acetato de etila (150 mL) e 14% de hidróxido de amônio aquoso (100 mL). A camada orgânica foi lavada com 14% de hidróxido de amônio aquoso (75 mL), água (75 mL), secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (0-25% de acetato de etila em hexanos) para fornecer o composto título como um sólido incolor (0,31 g, 37%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) -

7,41-7,29 (m, 6H), 6,13 (br s, 1H), 4,61 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,50 (s, 3H); MS (ES+) m/z 257,2 ($M + 1$), 279,2 ($M + 23$).

PREPARAÇÃO 9

Preparação de 2-amino-N-benzil-4-metiltiazol-5-carboxamida

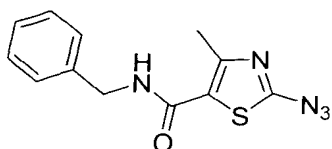


5 A. A uma solução de etila 2-amino-4-metiltiazol-5-carboxilato (2,19 g, 11,8 mmol) em uma mistura de 1:1 de tetraidrofurano (20 mL) e água (10 mL) foi adicionado hidróxido de sódio (1,80 g, 45,0 mmol). A mistura reacional foi refluxada durante 18 horas e deixada resfriar para temperatura ambiente. O solvente orgânico foi removido a vácuo. A solução aquosa foi
10 acidificada com 10% de solução de ácido hidrocloreto aquosa. O sólido incolor foi coletado e secado para fornecer ácido 2-amino-4-metiltiazol-5-carboxílico (1,40 g, 75%): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) - 11,95 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 2,01 (s, 3H); MS (ES+) m/z 159,3 ($M + 1$).

 B. A uma solução de ácido 2-amino-4-metiltiazol-5-carboxílico
15 (0,86 g, 5,44 mmol) em N,N-dimetilformamida anidroso (10 mL) foram adicionados 1-hidroxi-benzotriazol (0,96 g, 7,07 mmol), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (1,36 g, 7,07 mmol), N,N-diisopropiletilamina (2,46 mL, 14,14 mmol) e benzilamina (0,71 mL, 6,53 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 18
20 horas, diluída com diclorometano (30 mL) e lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado (15 mL) e salmoura (15 mL). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidroso, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (20-35% de acetato de etila em hexanos) para fornecer o composto título como um sólido branco (1,02 g, 76%):
25 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) - 8,01 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,36-71,9 (m, 7H), 4,34 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,34 (s, 3H); MS (ES+) m/z 248,2 ($M + 1$).

PREPARAÇÃO 10

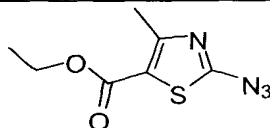
Preparação de 2-azido-N-benzil-4-metiltiazol-5-carboxamida



Uma solução de 2-amino-N-benzil-4-metiltiazol-5-carboxamida (1,20 g, 4,86 mmol), azida de tosilato (1,91 g, 9,71 mmol) e cloreto trimetilamônio de benzila (0,05 g, 0,27 mmol) em diclorometano (21 mL) e 40% de solução de hidróxido de sódio aquosa (11 mL) foram agitados em temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura reacional foi extraída com diclorometano (100 mL). A camada orgânica separada foi secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (acetato de etila:hexanos,1:4) para fornecer o composto título (0,83 g, 63%): MS (ES-) m/z 272,2 (M - 1).

10 PREPARAÇÃO 11

Preparação de 2-azido-4-metiltiazol-5-carboxilato de etila



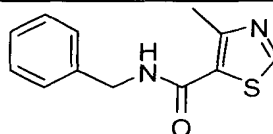
A. A uma solução agitada de 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxilato de etila (10,00 g, 40,00 mmol) em tetraidrofurano (125 mL), foi adicionado monohidrato de hidrazina (6,01 g, 120,0 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas, concentrada a vácuo até secar. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer 2-hidrazilnil-4-metiltiazol-5-carboxilato de etila como um sólido branco (11,06 g, 91%): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) - 5,02 (s, 2H), 4,13 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,18 (t, J = 6,0 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 202,2 (M + 1).

20 B. A uma suspensão resfriada (0 °C) de 2-hidrazilnil-4-metiltiazol-5-carboxilato de etila (3,00 g, 14,92 mmol) em uma mistura de éter de dietila (15 mL) e água (15 mL) foi adicionado ácido hidrocloreico (2,72 mL) gota a gota. A mistura reacional foi agitada durante 10 minutos, e uma solução de nitrito de sódio (1,21 g, 17,46 mmol) em água (2 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada durante 2 horas a 0 °C e extraída com éter dietílico. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi puri-

ficado por cromatografia de coluna (acetato de etila:hexanos,1:4) para fornecer o composto título como um óleo amarelado (1,49 g, 47%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) - 4,29 (q, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,33 (t, $J = 6,0$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 213,2 ($M + 1$).

5 PREPARAÇÃO 12

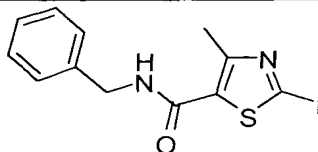
Preparação de N-benzil-4-metiltiazol-5-carboxamida



A uma solução de ácido 4-metiltiazol-5-carboxílico (5,00 g, 34,92 mmol) em N,N-dimetilformamida anidroso (75 mL) foram adicionados 1-hidroxibenzotriazol (5,66 g, 41,91 mmol), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (8,04 g, 41,91 mmol), N,N-diisopropiletilamina (18,23 mL, 104,76 mmol) e benzilamina (4,57 mL, 41,91 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas, diluída com diclorometano (100 mL) e lavada com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (55 mL) e salmoura (45 mL). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidroso, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (35-45% de acetato de etila em hexanos) para fornecer N-benzil-4-metiltiazol-5-carboxamida como um sólido branco (4,85 g, 60%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) - 8,69 (s, 1H), 7,36-7,33 (m, 5H), 6,17 (br s, 1H), 4,61 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,72 (s, 3H); MS (ES+) m/z 233,2 ($M + 1$).

20 PREPARAÇÃO 13

Preparação de N-benzil-2-iodo-4-metiltiazol-5-carboxamida

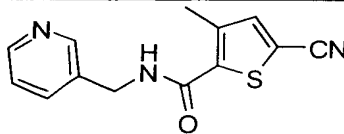


Uma solução de lítio hexametildisilazida (4,63 g, 27,65 mmol) em tetraidrofurano anidroso (25 mL) foi adicionada gota a gota a uma solução de N-benzil-4-metiltiazol-5-carboxamida (2,79 g, 12,02 mmol) em tetraidrofurano anidroso (25 mL) a -78 °C sob atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi agitada a -78 °C durante 1 hora, em seguida iodo (1,68 g, 13,22 mmol) foi adicionado em porções. A mistura foi agitada em temperatura ambiente du-

rante 90 minutos, saciada com metanol (2 mL) e água (2 mL). O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi diluído com água (30 mL) e extraído com diclorometano (3 x 40 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secadas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (20-35% de acetato de etila em hexanos) para fornecer o composto título como um sólido branco (2,03 g, 47%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) - 7,39-7,30 (m, 5H), 6,02 (br s, 1H), 4,57 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,68 (s, 3H); MS (ES+) m/z 359,1 ($M + 1$).

PREPARAÇÃO 14

10 Preparação de 5-ciano-3-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiofeno-2-carboxamida



A. A uma solução agitada de ácido 3-metil-2-tiofenocarboxílico (6,00 g, 42,20 mmol) em tetraidrofurano (90 mL) sob atmosfera de nitrogênio a -78 °C foi adicionado gota a gota n-butilítio (2,5 M de solução em hexanos, 40,5 mL, 101,2 mmol). A mistura reacional resultante foi agitada na mesma temperatura durante 1 hora, e em seguida bromo (3,00 mL, 58,38 mmol) foi adicionado gota a gota. Após 1 hora a -78 °C o banho de resfriamento foi removido, e a mistura foi deixada aquecer para temperatura ambiente durante 1 hora, e em seguida saciada com água (100 mL). A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (100 mL). A camada orgânica foi lavada com água (100 mL), e a camada aquosa combinada foi acidificada a 0 °C com 37% de ácido hidrocloreto aquoso para pH~1-2. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 100 mL), e a camada orgânica combinada foi secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi triturado com acetato de etila em hexanos para fornecer ácido 5-bromo-3-metiltiofeno-2-carboxílico como um sólido bege (3,44 g, 37%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) d 6,94 (s, 1H), 2,52 (s, 3H); MS (ES-) m/z 219,1 ($M - 1$), 221,1 ($M - 1$).

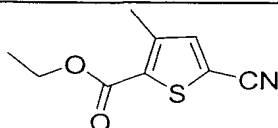
B. A uma mistura agitada de ácido 5-bromo-3-metiltiofeno-2-carboxílico (1,70 g, 7,69 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (1,56 g, 11,54 mmol) e cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2,21 g, 11,54 mmol)

em N,N-dimetilformamida anidroso (30 mL) foi adicionado N,N-diisopropiletilamina (4,10 mL, 23,54 mmol), seguido pela adição de 3-(aminometil)piridina (0,78 mL, 7,69 mmol). A mistura reacional resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas, e diluída com acetato de etila (200 mL). A camada orgânica foi lavado com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (3 ´ 100 mL) e água (100 mL), secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna eluído com 7% de metanol em diclorometano para fornecer 5-bromo-3-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiofeno-2-carboxamida como um sólido não totalmente branco (1,92 g, 80%): MS (ES+) m/z 311,1 (M + 1), 313,1 (M + 1).

C. Uma mistura de 5-bromo-3-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiofeno-2-carboxamida (1,92 g, 6,17 mmol) e cianeto de cobre (2,21 g, 24,68 mmol) em N,N-dimetilformamida anidroso (25 mL) foi agitada sob atmosfera de nitrogênio a 150 °C durante 18 horas. A mistura reacional foi deixada resfriar para temperatura ambiente, e dividida entre acetato de etila (200 mL) e 14% de solução de hidróxido de amônio aquosa (200 mL). A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (100 mL), e a camada orgânica combinada foi lavada com água (2 ´ 100 mL), secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna eluído com 7% de metanol em diclorometano para fornecer o composto título como um sólido não totalmente branco (0,72 g, 45%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) - 8,60 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,31 (br s, 1H), 4,63 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H); MS (ES+) m/z 258,2 (M + 1).

PREPARAÇÃO 15

Preparação de 5-ciano-3-metiltiofeno-2-carboxilato de etila



A. A uma solução agitada de ácido 3-metiltiofeno-2-carboxílico (5,00 g, 35,17 mmol) em etanol (50 mL) foi adicionado cloreto de tionila (2,60

mL, 35,62 mmol). A mistura reacional resultante foi agitada em refluxo durante 16 horas, e deixada resfriar para temperatura ambiente e concentrada a vácuo. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila (200 mL) e lavado com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (3 × 100 mL) e salmoura (100 mL). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada a vácuo para fornecer 3-metiltiofeno-2-carboxilato de etila como um líquido amarelo claro (5,96 g, 99%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) - 7,37 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,33 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

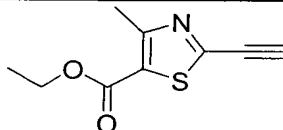
10 B. Uma mistura de 3-metiltiofeno-2-carboxilato de etila (5,96 g, 34,99 mmol), cloreto de zinco (5,00 g, 36,68 mmol) e tribrometo de benziltrimetilamônio (13,64 g, 34,98 mmol) em glacial ácido acético (50 mL) foi agitada em temperatura ambiente, e em seguida dividida entre acetato de etila (200 mL) e água (150 mL). A camada orgânica foi lavada com solução de
15 bicarbonato de sódio aquosa saturada (2 × 100 mL) e salmoura (100 mL), secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna eluído com 3% de acetato de etila em hexanos para fornecer uma mistura de 5-bromo-3-metiltiofeno-2-carboxilato de etila e 4-bromo-3-metiltiofeno-2-carboxilato de etila (~1:4) como líquido
20 amarelo (7,12 g, 82%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) - 7,42 (s, 1H), 4,39-4,26 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,41-1,32 (m, 3H).

C. Uma mistura de 5-bromo-3-metiltiofeno-2-carboxilato de etila e 4-bromo-3-metiltiofeno-2-carboxilato de etila (~1:4) (7,12 g, 28,60 mmol) e cianeto de cobre (7,68 g, 85,79 mmol) em N,N-dimetilformamida anidroso (50 mL) foi agitada sob atmosfera de nitrogênio a 150 °C durante 5 horas. A
25 mistura foi deixada resfriar para temperatura ambiente, e em seguida dividida entre acetato de etila (200 mL) e 14% de hidróxido de amônio aquoso (200 mL). A camada orgânica foi lavada com 14% de hidróxido de amônio aquoso (2 × 100 mL) e salmoura (100 mL), secada sobre sulfato de sódio,
30 filtrada e concentrada a vácuo. Os dois regioisômeros foram separados por cromatografia de coluna eluídos com 2% de acetato de etila em hexanos para fornecer o composto título como um sólido incolor (0,42 g, 38%): ¹H

NMR (300 MHz, CDCl₃) - 7,39 (s, 1H), 4,36 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 196,1 (M + 1).

PREPARAÇÃO 16

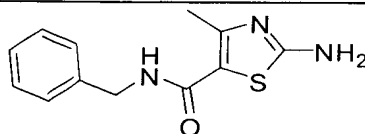
Preparação de 2-etinil-4-metiltiazol-5-carboxilato de etila



- 5 A uma solução desgaseificada de 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxilato de etila (0,50 g, 2,00 mmol) em tolueno (10 mL) foram adicionados N,N-diisopropiletilamina (0,5 mL, 3,0 mmol), iodeto de cobre(I) (0,01 g, 0,06 mmol), trimetilsililacetileno (0,05 mL, 3,70 mmol) e dicloreto de
- 10 bis(trifenilfosfina)paládio(II) (0,05 g, 0,06 mmol). A mistura reacional foi aquecida a 40 °C sob nitrogênio durante 5 horas, resfriada para temperatura ambiente e concentrada a vácuo. O resíduo foi dissolvido em metanol (10 mL) e 10% de solução de hidróxido de lítio (0,5 mL). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos e extraída com diclorometano. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, secada sobre
- 15 sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado a vácuo, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer o composto título como um sólido branco (0,31 g, 77%): MS (ES+) m/z 196,2 (M + 1).

PREPARAÇÃO 17

Preparação de 2-amino-N-benzil-4-metiltiazol-5-carboxamida

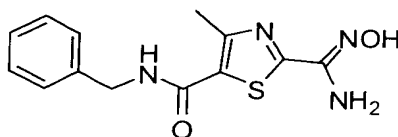


- 20 A. Uma mistura de 2-amino-4-metiltiazol-5-carboxilato de etila (6,58 g, 35,50 mmol) e NaOH (5,40 g, 135,0 mmol) em tetraidrofurano (60 mL) e água (30 mL) foi aquecida ao refluxo durante a noite. O tetraidrofurano foi removido a vácuo, e o resíduo foi neutralizado com 5% de solução de ácido hidrolórico para pH 5~6. O precipitado obtido foi coletado por filtração
- 25 e secado para fornecer o ácido 2-amino-4-metiltiazol-5-carboxílico cru (5,20 g, 94%): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,63 (s, 2H), 2,30 (s, 3H); MS (ES+) m/z 159,1 (M + 1).

B. A uma suspensão de ácido 2-amino-4-metiltiazol-5-carboxílico (5,20 g, 32,90 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (15 mL, 86,70 mmol) em N,N-dimetilformamida (40 mL) foi adicionado cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (8,18 g, 42,70 mmol). A mistura resultante foi agitada durante 30 minutos, em seguida hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (5,78 g, 42,70 mmol) foi adicionado, seguido pela adição de benzilamina (4,3 mL, 39,30 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 2 dias, em seguida diluída com acetato de etila, lavada com água e salmoura, secada sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer o composto título em 60% de produção (4,90 g): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,36-7,25 (m, 5H), 5,79 (br s, 1H), 5,36 (br s, 2H), 4,54 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H); MS (ES+) m/z 248,4 (M + 1).

15 PREPARAÇÃO 18

Preparação de N-benzil-2-(N'-hidroxicarbamimidoil)-4-metiltiazol-5-carboxamida



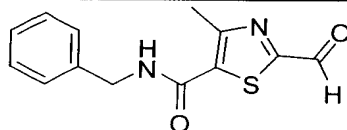
A. A uma solução de 2-amino-N-benzil-4-metiltiazol-5-carboxamida (0,50 g, 2,02 mmol) em acetonitrilo (50 mL) foi adicionado cianeto de cobre (0,36 g, 4,04 mmol) e nitrito de isoamila (0,54 mL, 4,04 mmol). A mistura reacional foi aquecida ao refluxo durante 1 hora, resfriada para temperatura ambiente, diluída com acetato de etila e lavada com água e salmoura. A solução orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer N-benzil-2-ciano-4-metiltiazol-5-carboxamida em 29% de produção (0,15 g): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) - 7,48-7,18 (m, 5H), 6,87 (br s, 1H), 4,49 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,69 (s, 3H).

B. A uma solução de N-benzil-2-ciano-4-metiltiazol-5-carboxamida (0,15 g, 0,58 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (0,09 g, 1,28 mmol) em etanol (7 mL) foi adicionado trietilamina (0,2 mL, 1,43 mmol). A

mistura reacional foi aquecida ao refluxo durante 3 horas, resfriada para temperatura ambiente e concentrada a vácuo. O sólido foi lavado com água e secado para fornecer o composto título em 70% de produção (0,12 g): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) - 7,43-7,18 (m, 5H), 6,42 (br s, 1H), 5,74 (br s, 2H), 4,54 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H); MS (ES⁺) m/z 291,1 (M + 1).

PREPARAÇÃO 19

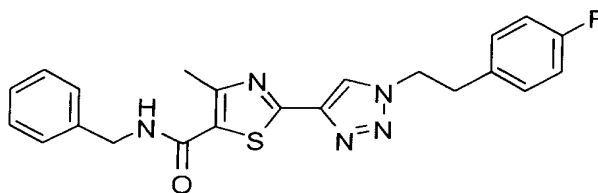
Preparação de N-benzil-2-formil-4-metiltiazol-5-carboxamida



A uma solução de N-benzil-4-metiltiazol-5-carboxamida (1,00 g, 4,31 mmol) em tetraidrofurano (20 mL) foi adicionado bis(trimetilsilil)amida de lítio (9,5 mL de 1,0 M de solução em tetraidrofurano, 9,5 mmol) a -78 °C. A mistura reacional foi agitada durante 5 minutos, e N,N-dimetilformamida (0,35 mL, 4,54 mmol) foi adicionado. A mistura reacional foi lentamente aquecida para temperatura ambiente durante 4 horas, saciada com 5% de ácido hidrocloreico (10 mL), extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer o composto título em 98% de produção (1,1 g,): MS (ES⁺) m/z 261,1 (M + 1).

EXEMPLO 1

A síntese de N-benzil-2-(1-(4-fluorofenetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida

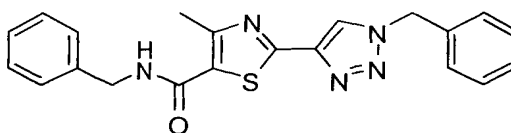


A uma solução de N-benzil-2-etinil-4-metiltiazol-5-carboxamida (0,10 g, 0,39 mmol) em tetraidrofurano (5 mL) foi adicionado iodeto de cobre(I) (0,002 g, 0,008 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,082 mL, 0,47 mmol) e 1-(2-azidoetil)-4-fluorobenzeno (0,077 g, 0,47 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 17 horas em seguida concen-

trada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (acetato de etila:hexanos, 1:1) para fornecer o composto título como um sólido branco (0,090 g, 55%): Ponto de Fusão 181-182 °C (acetato de etila/hexanos); 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) - 7,84 (s, 1H), 7,38-7,24 (m, 5H), 7,09-6,99 (m, 2H), 6,95-6,85 (m, 2H), 6,23 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,61-4,56 (m, 4H), 3,20 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H); 13C NMR (75 MHz, CDCl₃) - 161,9, 161,6, 157,9, 156,7, 142,5, 137,8, 132,2, 130,1, 128,8, 127,8, 127,7, 124,8, 121,8, 115,9, 52,0, 44,2, 35,7, 17,3; MS (ES+) m/z 422,3 (M + 1).

EXEMPLO 1.1

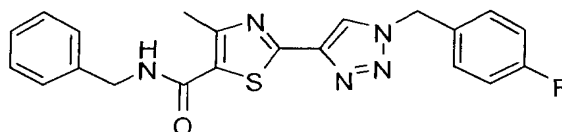
10 Síntese de N-benzil-2-(1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida



Segundo o procedimento como descrito no Exemplo 1, fazendo variações como necessário para substituir 1-(2-azidoetil)-4-fluorobenzeno com benzilazida para reagir com N-benzil-2-etinil-4-metiltiazol-5-carboxamida, o composto título foi obtido como um sólido branco em 40% de produção: Ponto de Fusão 108-109 °C (acetato de etila/hexanos); 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) - 7,93 (s, 1H), 7,49-7,18 (m, 10H), 6,35 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,56 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H); 13C NMR (75 MHz, CDCl₃) - 161,7, 157,9, 156,6, 142,9, 137,8, 133,7, 129,3, 129,1, 128,8, 128,5, 127,8, 127,7, 124,8, 121,5, 54,6, 44,2, 17,2; MS (ES+) m/z 390,3 (M + 1).

EXEMPLO 1.2

Síntese de N-benzil-2-(1-(4-fluorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida

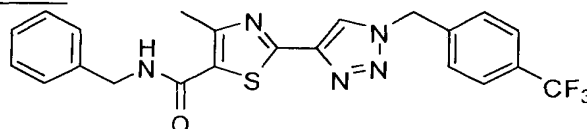


Segundo o procedimento como descrito no Exemplo 1, fazendo variações como necessário para substituir 1-(2-azidoetil)-4-fluorobenzeno com 1-(azidometil)-4-fluorobenzeno para reagir com N-benzil-2-etinil-4-metiltiazol-5-carboxamida, o composto título foi obtido como um sólido bran-

co em 59% de produção: Ponto de Fusão 114-115 °C (acetato de etila/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) - 7,96 (s, 1H), 7,45 -7,19 (m, 7H), 7,12-6,99 (m, 2H), 6,19 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,58 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) - 162,9, 161,7, 157,8, 155,5, 142,9, 137,9, 130,3, 129,6, 128,7, 127,8, 127,6, 125,0, 121,9, 115,3, 53,8, 44,1, 17,2; MS (ES⁺) m/z 408,3 (M + 1).

EXEMPLO 1,3

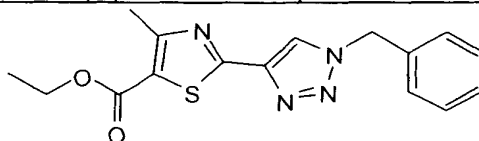
Síntese de N-benzil-4-metil-2-(1-(4-(trifluorometil)benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)tiazol-5-carboxamida



Seguindo o procedimento como descrito no Exemplo 1, fazendo variações como necessário para substituir 1-(2-azidoetil)-4-fluorobenzeno com 1-(azidometil)-4-(trifluorometil)benzeno para reagir com N-benzil-2-etinil-4-metiltiazol-5-carboxamida, o composto título foi obtido como um sólido branco em 81% de produção: Ponto de Fusão 131-132 °C (acetato de etila/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) - 7,98 (s, 1H), 7,65-7,53 (m, 2H), 7,45-7,34 (m, 2H), 7,28-7,19 (m, 5H), 6,60 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,54 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) - 161,9, 157,6, 155,5, 143,1, 137,9, 137,8, 131,3, 128,8, 128,6, 127,8, 127,6, 126,5, 125,2, 123,7, 121,7, 53,8, 44,1, 17,2; MS (ES⁺) m/z 458,3 (M + 1).

EXEMPLO 2

Síntese de 2-(1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metiltiazol-5-carboxilato de etila

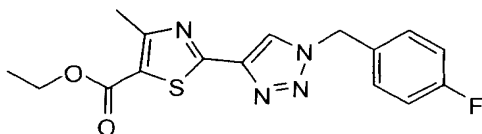


A uma solução de 2-etinil-4-metiltiazol-5-carboxilato de etila (0,19 g, 0,71 mmol) em tetraidrofurano (5 mL) foi adicionado iodeto de cobre(I) (0,003 g, 0,014 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,15 mL, 0,74 mmol) e benzilazida (0,11 g, 0,85 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 17 horas e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (acetato de etila:hexanos, 1:1) para forne-

cer o composto título como um sólido amarelo (0,23 g, 98%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) - 7,98 (s, 1H), 7,39-7,26 (m, 5H), 5,54 (s, 2H), 4,30 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,21 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 329,3 ($M + 1$).

EXEMPLO 2.1

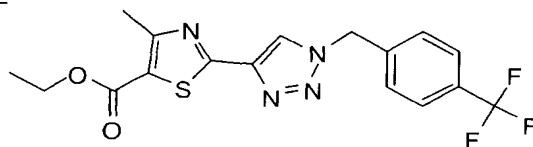
- 5 Síntese de 2-(1-(4-fluorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metiltiazol-5-carboxilato de etila



- Segundo o procedimento como descrito no Exemplo 2, fazendo variações como necessário para substituir benzilazida com 1-(azidometil)-4-fluorobenzeno para reagir com 2-etinil-4-metiltiazol-5-carboxilato de etila, o
- 10 composto título foi obtido como um sólido branco em 62% de produção: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) - 7,98 (s, 1H), 7,32-7,23 (m, 2H), 7,05-6,94 (m, 2H), 5,49 (s, 2H), 4,51 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 347,3 ($M + 1$).

EXEMPLO 2.2

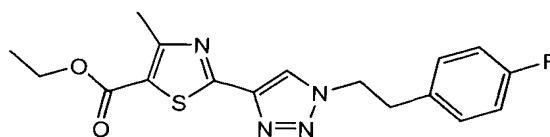
- 15 Síntese de etila 4-metil-2-(1-(4-(trifluorometil)benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)tiazol-5-carboxilato



- Segundo o procedimento como descrito no Exemplo 2, fazendo variações como necessário para substituir benzilazida com 1-(azidometil)-4-(trifluorometil)benzeno para reagir com 2-etinil-4-metiltiazol-5-carboxilato de
- 20 etila, o composto título foi obtido como um sólido branco em 67% de produção: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) - 8,03 (s, 1H), 7,66-7,55 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 2H), 4,29 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 5,62 (s, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 397,3 ($M + 1$).

EXEMPLO 2.3

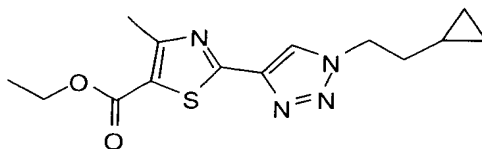
- 25 Síntese de 2-(4-fluorofenetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metiltiazol-5-carboxilato de etila



Seguindo o procedimento como descrito no Exemplo 2, fazendo variações como necessário para substituir benzilazida com 1-(2-azidoetil)-4-fluorobenzeno para reagir com 2-etinil-4-metiltiazol-5-carboxilato de etila, o composto título foi obtido como um sólido branco em 82% de produção: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) - 7,87 (s, 1H), 7,09-6,98 (m, 2H), 6,98-6,89 (m, 2H), 4,59 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,20 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES⁺) m/z 361,3 (M + 1).

EXEMPLO 2.4

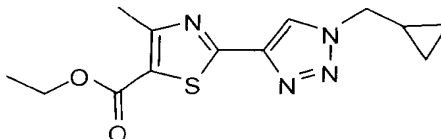
Síntese de 2-(1-(2ciclopropiletil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metiltiazol-5-carboxilato de etila



Seguindo o procedimento como descrito no Exemplo 2, fazendo variações como necessário para substituir benzilazida com (2-azidoetil)ciclopropano para reagir com 2-etinil-4-metiltiazol-5-carboxilato de etila, o composto título foi obtido como um sólido branco em 32% de produção: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) - 8,11(s, 1H), 4,54-4,41 (m, 2H), 4,40-4,23 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 1,89-1,69 (m, 2H), 1,43-1,17 (m, 3H), 0,70-0,59 (m, 1H), 0,52-0,38 (m, 2H), 0,10-0,01 (m, 2H); MS (ES⁺) m/z 307,3 (M + 1).

EXEMPLO 2.5

Síntese de 2-(1-(ciclopropilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metiltiazol-5-carboxilato de etila

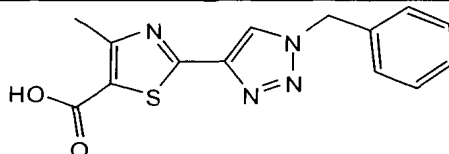


Seguindo o procedimento como descrito no Exemplo 2, fazendo variações como necessário para substituir benzilazida com (azidometil)ciclopropano para reagir com 2-etinil-4-metiltiazol-5-carboxilato de etila, o composto título foi obtido como um sólido branco em 70% de produção: 1H

NMR (300 MHz, CDCl₃) - 8,21 (s, 1H), 4,39-4,19 (m, 4H), 2,69 (s, 3H), 1,38-1,19 (m, 4H), 0,74-0,64 (m, 2H), 0,48-0,37 (m, 2H); MS (ES⁺) m/z 293,3 (M + 1).

EXEMPLO 3

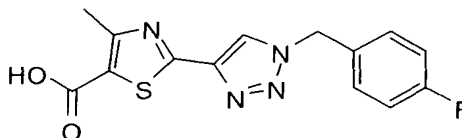
5 Síntese de ácido 2-(1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico



A uma solução de 2-(1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metiltiazol-5-carboxilato de etila (0,23 g, 0,70 mmol) em uma mistura de tetraidrofurano (4 mL) e água (1 mL) foi adicionado hidróxido de lítio (0,15 g, 3,51 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas e acidificada para pH = 6 com ácido acético. O sólido branco precipitado foi coletado por filtração, lavado com água e secado em ar para fornecer o composto título como um sólido branco (0,20 g, 95%): MS (ES⁺) m/z 301,2 (M + 1).

EXEMPLO 3.1

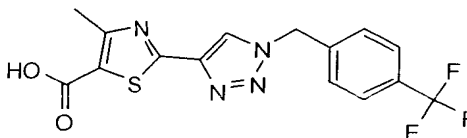
15 Síntese de ácido 2-(1-(4-fluorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico



Seguindo o procedimento como descrito no Exemplo 3, fazendo variações como necessário para substituir 2-(1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metiltiazol-5-carboxilato de etila com 2-(1-(4-fluorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metiltiazol-5-carboxilato de etila, o composto título foi obtido como um sólido branco em 98% de produção: MS (ES⁻) m/z 317,2 (M - 1).

EXEMPLO 3.2

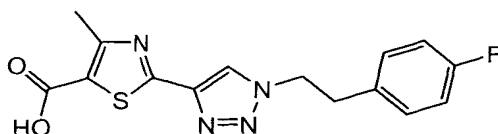
Síntese de ácido 4-metil-2-(1-(4-(trifluorometil)benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)tiazol-5-carboxílico



- Seguindo o procedimento como descrito no Exemplo 3, fazendo variações como necessário para substituir 2-(1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metiltiazol-5-carboxilato de etila com 4-metil-2-(1-(4-(trifluorometil)benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)tiazol-5-carboxilato de etila, o composto título foi obtido como um sólido branco em 98% de produção: MS (ES-) m/z 367,2 (M - 1).

EXEMPLO 3.3

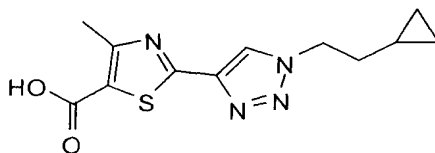
Síntese de ácido 2-(1-(4-fluorofenetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico



- Seguindo o procedimento como descrito no Exemplo 3, fazendo variações como necessário para substituir 2-(1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metiltiazol-5-carboxilato de etila com 2-(4-fluorofenetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metiltiazol-5-carboxilato de etila, o composto título foi obtido como um sólido branco em 99% de produção: MS (ES-) m/z 331,2 (M - 1).

EXEMPLO 3.4

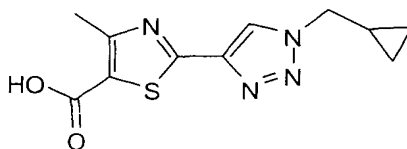
- Síntese de ácido 2-(1-(2-ciclopropiletil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico



- Seguindo o procedimento como descrito no Exemplo 3, fazendo variações como necessário para substituir 2-(1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metiltiazol-5-carboxilato de etila com 2-(1-(2ciclopropiletil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metiltiazol-5-carboxilato de etila, o composto título foi obtido como um sólido branco em 89% de produção: MS (ES-) m/z 277.2 (M - 1).

EXEMPLO 3.5

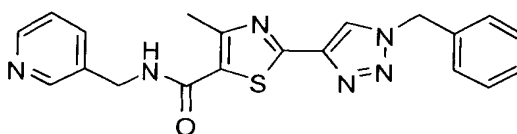
Síntese de ácido 2-(1-(ciclopropilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico



Seguindo o procedimento como descrito no Exemplo 3, fazendo variações como necessário para substituir 2-(1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metiltiazol-5-carboxilato de etila com 2-(1-(ciclopropilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metiltiazol-5-carboxilato de etila, o composto título foi obtido como um sólido branco em 99% de produção: MS (ES-) m/z 263,2 (M - 1).

EXEMPLO 4

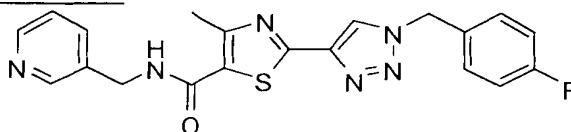
Síntese de 2-(1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida



A uma solução de ácido 2-(1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico (0,20 g, 0,67 mmol) em N,N-dimetilformamida anidro (3 mL) foi adicionado 1-hidroxibenzotriazol (0,23 g, 1,73 mmol), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,17 g, 0,87 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,15 mL, 0,87 mmol) e piridin-3-ilmetanamina (0,081 mL, 0,80 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas, diluída com acetato de etila (15 mL) e lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado (5 mL) e salmoura (5 mL). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada a vácuo. O sólido obtido foi lavado com 5% de acetato de etila em hexanos e secado em ar para fornecer o composto título como um sólido branco (0,16 g, 60%): Ponto de Fusão 212-213 °C (acetato de etila/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) - 8,59 (s, 1H), 8,53 (br s, 1H), 7,98-7,95 (m, 1H), 7,73-7,66 (m, 1H), 7,43-7,22 (m, 6H), 6,28 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,61 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H); MS (ES+) m/z 391,3 (M + 1).

EXEMPLO 4.1

Síntese de 2-(1-(4-fluorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida



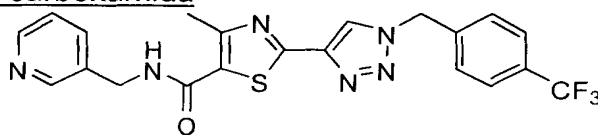
Seguindo o procedimento como descrito no Exemplo 4, fazendo

variações como necessário para substituir ácido 2-(1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico com ácido 2-(1-(4-fluorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico para reagir com piridin-3-ilmetanamina, o composto título foi obtido como um sólido branco em 64% de produção:

- 5 Ponto de Fusão 212-213 °C (acetato de etila/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) - 8,54 (br s, 1H), 8,46 (br s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,34-7,18 (m, 3H), 7,09-6,97 (m, 2H), 6,85 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,58 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) - 163,1, 161,9, 157,9, 157,2, 149,2, 148,9, 142,9, 135,8, 133,9, 130,3, 129,6, 129,5, 124,1, 121,5, 116,4, 53,9, 41,6, 17,3; MS (ES⁺) m/z 409,3 (M + 1).

EXEMPLO 4.2

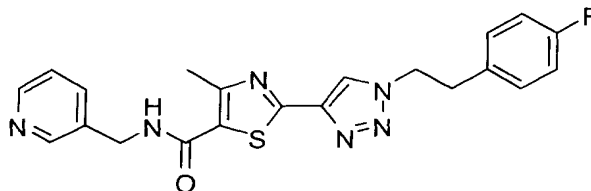
Síntese de 4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)-2-(1-(4-(trifluorometil)benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)tiazol-5-carboxamida



- Seguindo o procedimento como descrito no Exemplo 4, fazendo
- 15 variações como necessário para substituir ácido 2-(1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico com ácido 4-metil-2-(1-(4-(trifluorometil)benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)tiazol-5-carboxílico para reagir com piridin-3-ilmetanamina, o composto título foi obtido como um sólido branco em 65% de produção: Ponto de Fusão 204-205 °C (acetato de etila/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) - 8,94-8,83 (m, 2H), 8,52 (br s, 1H), 8,43 (br s, 1H), 7,78-7,66 (m, 3H), 7,58-7,51 (m, 2H), 7,38-7,29 (m, 1H), 5,77 (s, 2H), 4,45-4,39 (m, 2H), 2,57 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) - 161,5, 157,9, 155,0, 149,3, 148,6, 142,3, 140,6, 135,7, 135,2, 129,3, 129,5, 126,3, 126,2, 125,3, 124,1, 123,9, 53,1, 41,1, 17,5; MS (ES⁺) m/z 459,3 (M + 1).
- 25

EXEMPLO 4,3

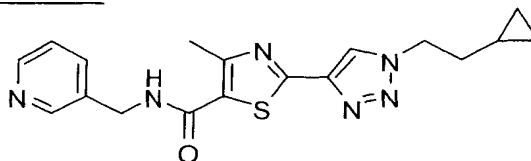
Síntese de 2-(1-(4-fluorofenetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida



Seguindo o procedimento como descrito no Exemplo 4, fazendo variações como necessário para substituir ácido 2-(1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico com ácido 2-(1-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico para reagir com piridin-3-ilmetanamina, o composto título foi obtido como um sólido branco em 53% de produção: Ponto de Fusão 149-150 °C (acetato de etila/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) - 8,50 (br s, 1H), 8,42 (br s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,70-7,62 (m, 1H), 7,27-7,16 (m, 1H), 7,12-6,99 (m, 3H), 6,95-6,85 (m, 2H), 4,56 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 4,55 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,16 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) - 162,0, 161,9, 157,9, 157,1, 149,2, 148,8, 142,4, 135,7, 133,9, 132,2, 132,1, 130,1, 124,1, 121,9, 115,8, 52,0, 41,5, 35,7, 17,3; MS (ES⁺) m/z 423,3 (M + 1).

EXEMPLO 4.4

Síntese de 2-(1-(2-ciclopropiletil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)thiazol-5-carboxamida

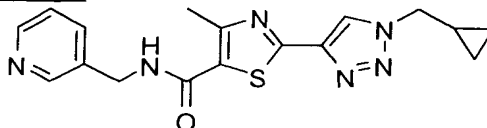


Seguindo o procedimento como descrito no Exemplo 4, fazendo variações como necessário para substituir ácido 2-(1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico com ácido 2-(1-(2-ciclopropiletil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico para reagir com piridin-3-ilmetanamina, o composto título foi obtido como um sólido branco em 19% de produção: Ponto de Fusão 124-125 °C (acetato de etila/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) - 8,59 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,33-7,22 (m, 2H), 6,33 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,48 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,82 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 0,71-0,56 (m, 1H), 0,52-0,43 (m, 2H), 0,08-0,01 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) - 161,9, 158,3, 157,3, 149,3, 149,1, 142,4, 135,7, 133,6, 124,1, 123,7, 121,8, 51,1, 41,6, 35,1, 17,4, 8,1, 4,3; MS (ES⁺)

m/z 369,3 (M + 1).

EXEMPLO 4.5

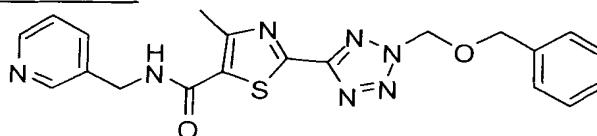
Síntese de 2-(1-(ciclopropilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida



- 5 Seguindo o procedimento como descrito no Exemplo 4, fazendo variações como necessário para substituir ácido 2-(1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico com ácido 2-(1-(ciclopropilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico para reagir com piridin-3-ilmetanamina, o composto título foi obtido como um sólido branco em 57% de produção:
- 10 Ponto de Fusão 140-141 °C (acetato de etila/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) - 8,73-8,48 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 7,76-7,66 (m, 1H), 7,39-7,19 (m, 1H), 6,71 (br s, 1H), 4,62 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 4,26 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H), 1,39-1,23 (m, 1H), 0,81-0,66 (m, 2H), 0,53-0,38 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) - 161,9, 158,3, 157,3, 149,2, 148,9, 143,9, 142,5, 135,8,
- 15 133,8, 124,1, 121,2, 55,5, 41,6, 17,3, 10,8, 4,4; MS (ES⁺) m/z 355,3 (M + 1).

EXEMPLO 5

Síntese de 2-(2-(benziloximetil)-2H-tetrazol-5-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida

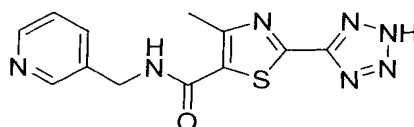


- A uma mistura de 2-bromo-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida (0,10 g, 0,32 mmol), iodeto de cobre(I) (0,002 g, 0,009 mmol), tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (0,011 g, 0,009 mmol) em tolueno anidroso (3 mL) foi adicionado 2-(benziloximetil)-5-(tributilstanil)-2H-tetrazol (0,018 g, 0,39 mmol, preparado seguindo o procedimento descrito em tetrahedron Letters, 41, (2000), 2805-2809) e a mistura reacional foi aquecida a 85 °C em
- 25 um tubo selado durante 6 horas. A mistura reacional foi resfriada para temperatura ambiente e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (acetato de etila:metanol,10:1) para fornecer o com-

posto título como um óleo incolor (0,065 g, 48%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) - 8,53 (br s, 1H), 8,52-8,45 (m, 1H), 7,75-7,69 (m, 1H), 7,36-7,20 (m, 6H), 6,80 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 5,97 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,61 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,72 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) - 161,4, 160,3, 157,3, 153,3, 149,2, 149,1, 135,9, 135,3, 133,5, 128,7, 128,5, 128,2, 128,0, 123,8, 80,3, 72,4, 41,7, 17,5; MS (ES+) m/z 422,3 ($M + 1$).

EXEMPLO 6

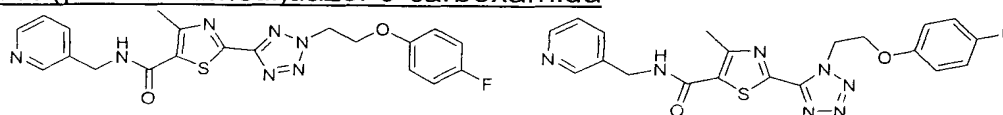
Síntese de 4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)-2-(2H-tetrazol-5-il)tiazol-5-carboxamida



Uma solução de 2-(2-(benziloximetil)-2H-tetrazol-5-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida (2,80 g, 6,65 mmol) em uma mistura de metanol (20 mL) e ácido hidroclicórico (1 mL) foi refluxada durante 17 horas. A mistura reacional foi resfriada para temperatura ambiente e metanol foi removido a vácuo. O resíduo foi diluído com água (20 mL), basificado com 1% de hidróxido de sódio e extraído com acetato de etila (7 mL). A camada aquosa foi resfriada para 0 °C e acidificada com 1% de ácido hidroclicórico. O sólido branco obtido foi filtrado e secado em ar para fornecer o composto título em 80% de produção (1,60 g): Ponto de Fusão >200°C (decomposição); ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) - 9,08 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,59 (br s, 1H), 8,51 (br s, 1H), 7,89-7,82 (m, 1H), 7,52-7,42 (m, 1H), 5,04 (br s, 1H), 4,47 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,64 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) - 161,2, 156,6, 152,6, 147,9, 147,4, 137,4, 135,7, 128,2, 124,6, 41,1, 17,4; MS (ES-) m/z 300,3 ($M - 1$).

EXEMPLO 7

Síntese de 2-(2-(2-(4-fluorofenóxi)etil)-2H-tetrazol-5-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida e 2-(1-(2-(4-fluorofenóxi)etil)-1H-tetrazol-5-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida

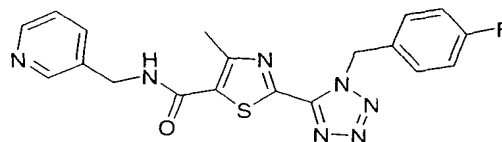
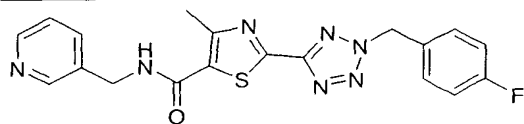


A uma mistura de 4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)-2-(2H-tetrazol-5-

il)tiazol-5-carboxamida (0,10 g, 0,33 mmol) e carbonato de potássio (0,069 g, 0,50 mmol) em N,N-dimetilformamida (2 mL) foi adicionado 1-(2-bromoetóxi)-4-fluorobenzeno (0,08 mL, 0,37 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 17 horas, diluída com acetato de etila (15 mL) e lavada com salmoura (5 mL). A solução orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (acetato de etila). O composto 2-(1-(2-(4-fluorofenóxi)etil)-1H-tetrazol-5-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida foi primeiro eluído da coluna e isolado como um sólido branco (0,010 g, 7%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) - 8,61-8,55 (m, 2H), 7,77-7,68 (m, 1H), 7,37-7,28 (m, 1H), 7,03-6,88 (m, 2H), 6,86-6,74 (m, 2H), 6,49 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 5,06 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 4,65 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,55 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,79 (s, 3H); MS (ES⁺) m/z 440,3 (M + 1). O composto 2-(2-(2-(4-fluorofenóxi)etil)-2H-tetrazol-5-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida eluído em segundo lugar da coluna e isolado como um sólido branco (0,02 g, 14%): Ponto de Fusão 137-138 °C (acetato de etila); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) - 8,59 (br s, 1H), 8,54 (br s, 1H), 7,76-7,65 (m, 1H), 7,35-7,26 (m, 1H), 6,94-6,86 (m, 2H), 6,72-6,66 (m, 2H), 6,58 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 5,31 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,64 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,45 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) - 161,3, 160,2, 157,8, 157,2, 153,8, 153,7, 153,7, 149,2, 149,2, 135,8, 127,7, 116,2, 115,9, 115,8, 65,6, 53,0, 41,8, 17,5; MS (ES⁺) m/z 440,3 (M + 1).

EXEMPLO 7.1

Síntese de 2-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida e 2-(1-(4-fluorobenzil)-1H-tetrazol-5-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida

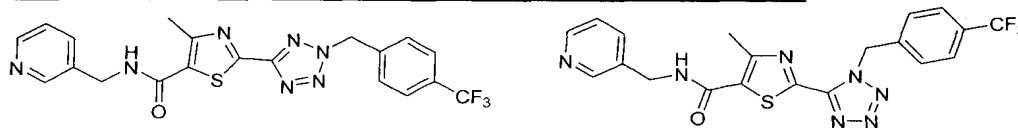


Seguindo o procedimento como descrito no Exemplo 7, fazendo variação como requerido para usar 1-(bromometil)-4-fluorobenzeno no lugar de 1-(2-bromoetóxi)-4-fluorobenzeno para reagir com 4-metil-N-(piridin-3-

ilmetil)-2-(2H-tetrazol-5-il)tiazol-5-carboxamida, composto 2-(1-(4-fluorobenzil)-1H-tetrazol-5-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida foi eluído primeiro e obtido como um sólido branco em 10% de produção: Ponto de Fusão 137-138 °C (acetato de etila); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) - 8,56 (br s, 1H), 8,51 (br s, 1H), 7,74-7,65 (m, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,32-7,23 (m, 1H), 7,02-6,92 (m, 2H), 6,77 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 6,06 (s, 2H), 4,62 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,79 (s, 3H); MS (ES⁺) m/z 410,3 (M + 1). O composto 2-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida foi eluído em segundo lugar e obtido como um sólido branco em 8% de produção: Ponto de Fusão 148-149 °C (acetato de etila); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) - 8,57 (br s, 1H), 8,53 (br s, 1H), 7,74-7,66 (m, 1H), 7,47-7,37 (m, 2H), 7,32-7,24 (m, 1H), 7,09-6,99 (m, 2H), 6,43 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 5,78 (s, 2H), 4,62 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 2,76 (s, 3H); MS (ES⁺) m/z 410,3 (M + 1).

15 EXEMPLO 7.2

Síntese de 4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)-2-(2-(4-(trifluorometil)benzil)-2H-tetrazol-5-il)tiazol-5-carboxamida e 4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)-2-(1-(4-(trifluorometil)benzil)-1H-tetrazol-5-il)tiazol-5-carboxamida

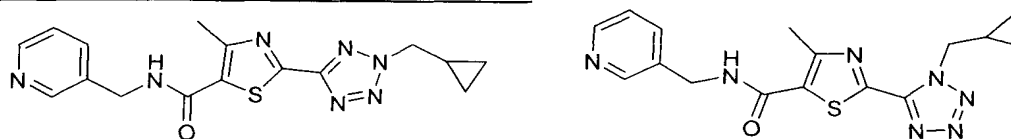


Seguindo o procedimento como descrito no Exemplo 7, fazendo variação como requerido para usar 1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benzeno no lugar de 1-(2-bromoetóxi)-4-fluorobenzeno para reagir com 4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)-2-(2H-tetrazol-5-il)tiazol-5-carboxamida, composto 4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)-2-(1-(4-(trifluorometil)benzil)-1H-tetrazol-5-il)tiazol-5-carboxamida foi eluído primeiro e isolado como um sólido branco em 13% de produção: Ponto de Fusão 134-135 °C (acetato de etila); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) - 8,54 (br s, 1H), 8,48 (br s, 1H), 7,74-7,66 (m, 1H), 7,61-7,53 (m, 2H), 7,52-7,44 (m, 2H), 7,29-7,20 (m, 1H), 7,07 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 6,14 (s, 2H), 4,61 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,77 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) - 160,9, 157,8, 149,9, 149,3, 149,1, 147,4, 137,5, 135,6, 133,4, 131,1, 128,9, 128,8, 125,9, 123,8, 123,7, 51,8, 41,8, 17,4; MS (ES⁺) m/z 460,4 (M + 1). O

composto 4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)-2-(2-(4-(trifluorometil)benzil)-2H-tetrazol-5-il)tiazol-5-carboxamida foi eluído em segundo lugar e isolado como um produto branco 17% de produção: Ponto de Fusão 175-176 °C (acetato de etila); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) - 8,54 (br s, 1H), 8,48 (br s, 1H), 7,73-7,66 (m, 1H), 7,65-7,59 (m, 2H), 7,58-7,47 (m, 2H), 7,32-7,24 (m, 1H), 6,61 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,61 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H); ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) - 161,3, 160,4, 157,2, 153,4, 149,3, 149,2, 136,2, 136,2, 135,8, 131,6, 129,0, 127,8, 126,2, 123,8, 123,7, 56,7, 41,8, 17,5; MS (ES+) m/z 460,4 (M + 1).

10 EXEMPLO 7,3

Síntese de 2-(2-(ciclopropilmetil)-2H-tetrazol-5-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida e 2-(1-(ciclopropilmetil)-1H-tetrazol-5-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida

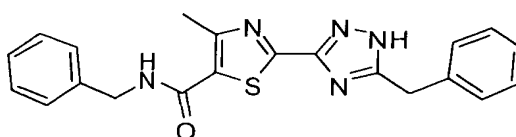


Segundo o procedimento como descrito no Exemplo 7, fazendo variação como requerido para usar (bromometil)ciclopropano no lugar de 1-(2-bromoetóxi)-4-fluorobenzeno para reagir com 4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)-2-(2H-tetrazol-5-il)tiazol-5-carboxamida, composto 2-(1-(ciclopropilmetil)-1H-tetrazol-5-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida foi eluído primeiro e obtido como um sólido branco em 7% de produção: Ponto de Fusão 139-140 °C (acetato de etila); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) - 8,56 (br s, 1H), 8,49 (br s, 1H), 7,76-7,67 (m, 1H), 7,31-7,21 (m, 1H), 7,12 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 4,63 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,51-1,37 (m, 1H), 0,62-0,56 (m, 2H), 0,52-0,46 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) - 161,1, 157,9, 150,4, 149,3, 149,0, 147,3, 135,9, 133,5, 128,4, 123,8, 54,1, 41,8, 17,5, 11,1, 4,2; MS (ES+) m/z 356,3 (M + 1). O composto 2-(2-(ciclopropilmetil)-2H-tetrazol-5-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida foi eluído em segundo lugar e obtido como um sólido branco em 17% de produção: Ponto de Fusão 149-150 °C (acetato de etila); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) - 8,52 (br s, 1H), 8,48 (br s, 1H), 7,75-7,65 (m, 1H),

7,31-7,20 (m, 1H), 6,87 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,49 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,55-1,38 (m, 1H), 0,72-0,61 (m, 2H), 0,55-0,43 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) - 161,5, 159,8, 157,2, 153,8, 149,2, 149,1, 135,8, 133,5, 127,5, 123,8, 58,6, 41,7, 17,5, 10,8, 4,4; MS (ES⁺) m/z 356,3 (M + 1).

EXEMPLO 8

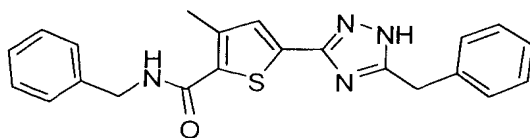
Síntese de N-benzil-2-(5-benzil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida



Uma mistura de N-benzil-2-ciano-4-metiltiazol-5-carboxamida (0,085 g, 0,33 mmol), hidrazida fenilacética (0,02 g, 0,13 mmol) e carbonato de potássio (0,037 g, 0,27 mmol) em 1-butanol (2 mL) foi submetida a uma irradiação de microondas (150 °C, 100 W) durante 30 minutos. A mistura reacional foi purificada por cromatografia de coluna (0-10% de metanol em diclorometano). As frações menos polares foram combinadas e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por placa de cromatografia de camada fina preparativa (60% de acetato de etila em hexanos) para fornecer o composto título como um sólido amarelo (0,007 g, 15%): Ponto de Fusão 235-237 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,87 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,38-7,21 (m, 11H), 4,43 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,15 (s, 2H), 2,61 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 160,8, 156,8, 155,4, 139,1, 136,4, 128,6, 128,6, 128,3, 127,2, 126,8, 42,7, 31,7, 17,0; MS (ES⁺) m/z 390,3 (M + 1).

EXEMPLO 9

Síntese de N-benzil-5-(5-benzil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-metiltiofeno-2-carboxamida

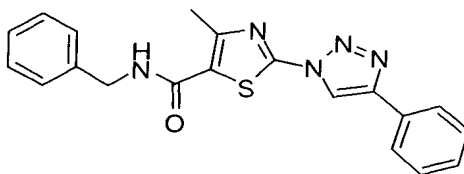


Uma mistura de N-benzil-5-ciano-3-metiltiofeno-2-carboxamida (0,15 g, 0,59 mmol), hidrazida fenilacética (0,09 g, 0,59 mmol) e carbonato de potássio (0,12 g, 0,87 mmol) em 1-butanol (4 mL) foi agitada em um tubo

selado a 150 °C durante 18 horas. A mistura reacional foi deixada resfriar para temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (0-70% de acetato de etila em hexanos) para fornecer o composto título como um sólido amarelo claro (0,10 g, 42%): Ponto de Fusão 168-171 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,40-7,18 (m, 12H), 6,20 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,11 (s, 2H), 2,47 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 162,8, 142,2, 137,8, 135,2, 130,7, 130,6, 129,0, 128,8, 128,8, 127,7, 127,6, 127,4, 44,1, 33,1, 15,9; MS (ES⁺) m/z 389,3 (M + 1).

10 EXEMPLO 10

Síntese de N-benzil-4-metil-2-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)tiazol-5-carboxamida

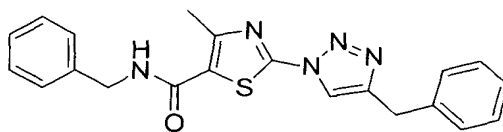


A uma solução de 2-azido-N-benzil-4-metiltiazol-5-carboxamida (0,65 g, 2,38 mmol) em tetraidrofurano (10 mL) foi adicionado iodeto de cobre(I) (0,45 g, 2,38 mmol), N,N-diisopropiletilamina (1,24 mL, 7,14 mmol) e fenilacetileno (0,37 g, 3,57 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (acetato de etila:éter de petróleo, 1:1) para fornecer o composto título como um sólido branco em 70% de produção:

20 Ponto de Fusão 175-178 °C (acetato de etila/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) - 8,60 (s, 1H), 7,90 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,47-7,37 (m, 8H), 6,11 (br s, 1H), 4,64 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) - 160,9, 155,4, 153,3, 148,7, 137,4, 129,2, 129,0, 128,9, 128,8, 127,8, 126,0, 124,4, 116,7, 44,3, 17,4; MS (ES⁺) m/z 376,3 (M + 1).

25 EXEMPLO 10.1

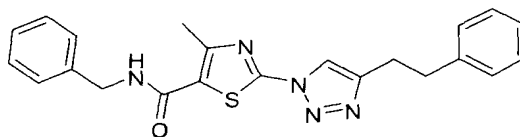
Síntese de N-benzil-2-(4-benzil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida



Seguindo o procedimento como descrito no Exemplo 10, fazendo variações como necessário para substituir fenilacetileno com 3-fenil-1-propino para reagir com 2-azido-N-benzil-4-metiltiazol-5-carboxamida, o composto título foi obtido como um sólido branco em 69% de produção: Ponto de Fusão 139-141 °C (acetato de etila/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) - 7,99 (s, 1H), 7,35-7,28 (m, 10H), 6,29 (br s, 1H), 4,60 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,13 (s, 2H), 2,64 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) - 160,9, 155,5, 153,2, 149,1, 137,9, 137,5, 128,9, 128,8, 128,7, 127,8, 126,8, 124,1, 119,2, 44,3, 32,1, 17,3; MS (ES⁺) m/z 390,2 (M + 1).

10 EXEMPLO 10.2

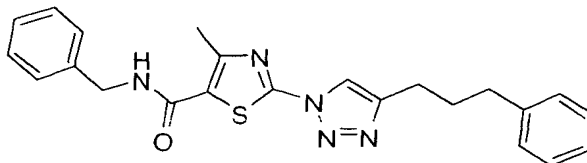
Síntese de N-benzil-4-metil-2-(4-fenetil-1H-1,2,3-triazol-1-il)thiazol-5-carboxamida



Seguindo o procedimento como descrito no Exemplo 10, fazendo variações como necessário para substituir fenilacetileno com 4-fenil-1-butina para reagir com 2-azido-N-benzil-4-metiltiazol-5-carboxamida, o composto título foi obtido como um sólido branco em 20% de produção: Ponto de Fusão 167-170 °C (acetato de etila/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) - 8,02 (s, 1H), 7,37-7,19 (m, 10H), 6,15 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,14-3,02 (m, 4H), 2,67 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) - 160,9, 155,6, 153,3, 148,5, 140,5, 137,5, 128,9, 128,5, 128,3, 127,8, 126,3, 124,0, 118,6, 44,3, 35,0, 27,2, 17,4; MS (ES⁺) m/z 404,3 (M + 1).

EXEMPLO 10.3

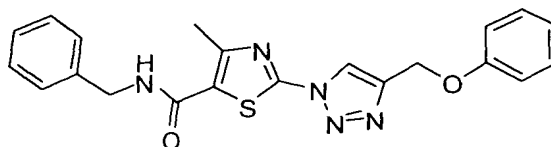
Síntese de N-benzil-4-metil-2-(4-(3-fenilpropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)thiazol-5-carboxamida



Seguindo o procedimento como descrito no Exemplo 10, fazendo variações como necessário para substituir fenilacetileno com 5-fenil-1-pentina para reagir com 2-azido-N-benzil-4-metiltiazol-5-carboxamida, o composto título foi obtido como um sólido branco em 32% de produção: Ponto de Fusão 94-97 °C (acetato de etila/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) - 8,12 (s, 1H), 7,38-7,18 (m, 10H), 6,14 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 2,79-2,68 (m, 5H), 2,09-2,04 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) - 160,9, 155,7, 153,3, 149,2, 141,5, 137,4, 128,9, 128,4, 128,3, 127,9, 127,8, 125,9, 123,9, 118,4, 44,3, 35,2, 30,6, 24,9, 17,4; MS (ES+) m/z 418,3 (M + 1).

EXEMPLO 10,4

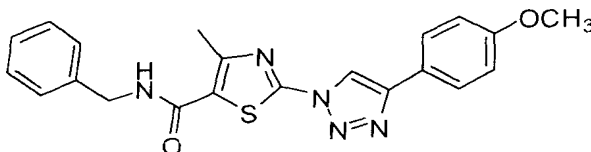
Síntese de N-benzil-4-metil-2-(4-(fenoximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tiazol-5-carboxamida



Seguindo o procedimento como descrito no Exemplo 10, fazendo variações como necessário para substituir fenilacetileno com éter de propargila de fenila para reagir com 2-azido-N-benzil-4-metiltiazol-5-carboxamida, o composto título foi obtido como um sólido branco em 36% de produção: Ponto de Fusão 140-143 °C (acetato de etila/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) - 8,45 (s, 1H), 7,38-7,26 (m, 7H), 7,02-6,98 (m, 3H), 6,15 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,63 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) - 160,8, 157,9, 155,3, 153,2, 145,6, 137,4, 129,6, 128,9, 127,9, 127,9, 124,7, 121,5, 120,3, 114,7, 61,5, 44,4, 17,4; MS (ES+) m/z 406,3 (M + 1).

EXEMPLO 10.5

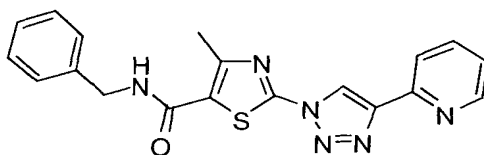
Síntese de N-benzil-2-(4-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida



Seguindo o procedimento como descrito no Exemplo 10, fazendo variações como necessário para substituir fenilacetileno com 4-etinilanisol para reagir com 2-azido-N-benzil-4-metiltiazol-5-carboxamida, o composto título foi obtido como um sólido branco em 45% de produção: Ponto de Fusão 168-171 °C (acetato de etila/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) - 8,50 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,38-7,32 (m, 5H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,13 (br s, 1H), 4,63 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,71 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) - 160,9, 160,2, 155,5, 153,3, 148,6, 137,4, 128,9, 127,9, 127,9, 127,4, 124,2, 121,8, 115,8, 114,4, 55,4, 44,4, 17,4; MS (ES+) m/z 406,30 (M + 1).

EXEMPLO 10.6

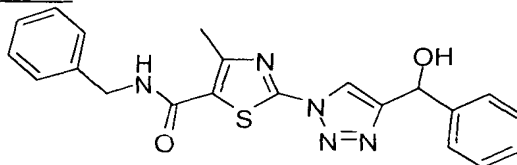
Síntese de N-benzil-4-metil-2-(4-(piridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tiazol-5-carboxamida



Seguindo o procedimento como descrito no Exemplo 10, fazendo variações como necessário para substituir fenilacetileno com 2-etinilpiridina para reagir com 2-azido-N-benzil-4-metiltiazol-5-carboxamida, o composto título foi obtido como um sólido branco em 34% de produção: Ponto de Fusão 184-187 °C (diclorometano/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) - 8,96 (s, 1H), 8,65-8,63 (m, 1H), 8,21-8,19 (m, 1H), 7,84-7,79 (m, 1H), 7,39-7,27 (m, 6H), 6,13 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) - 160,9, 153,3, 149,8, 149,2, 149,0, 138,8, 137,4, 136,9, 128,9, 127,9, 127,8, 124,8, 123,5, 120,7, 119,4, 44,4, 17,5; MS (ES+) m/z 377,3 (M + 1).

EXEMPLO 10.7

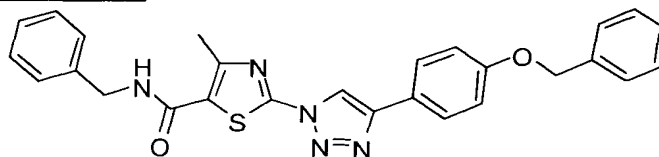
Síntese de N-benzil-2-(4-(hidróxi(fenil)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida



Seguindo o procedimento como descrito no Exemplo 10, fazendo variações como necessário para substituir fenilacetileno com 1-fenil-2-propin-1-ol para reagir com 2-azido-N-benzil-4-metiltiazol-5-carboxamida, o composto título foi obtido como um sólido branco em 65% de produção: Ponto de Fusão 143-146 °C (metanol/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) - 8,12 (s, 1H), 7,49-7,28 (m, 10H), 6,19 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 6,07 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,11 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 2,63 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) - 160,9, 155,4, 153,1, 152,4, 141,1, 137,4, 128,9, 128,8, 128,4, 127,9, 127,9, 126,4, 124,6, 119,0, 69,1, 44,3, 17,3; MS (ES⁺) m/z 406,3 (M + 1).

EXEMPLO 10.8

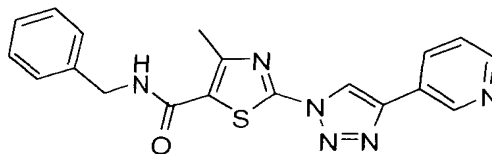
Síntese de N-benzil-2-(4-(4-(benzilóxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida



Seguindo o procedimento como descrito no Exemplo 10, fazendo variações como necessário para substituir fenilacetileno com 4'-benziloxifenil acetileno para reagir com 2-azido-N-benzil-4-metiltiazol-5-carboxamida, o composto título foi obtido como um sólido branco em 4% de produção: Ponto de Fusão 237-240 °C (metanol); ¹H NMR (300 MHz, DM-SO-d₆) - 9,36 (s, 1H), 9,00 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,49-7,25 (m, 10H), 7,13 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,46 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) 160,2, 158,7, 154,9, 152,5, 147,7, 138,9, 136,8, 128,4, 128,3, 127,8, 127,6, 127,2, 127,1, 126,8, 124,3, 121,8, 117,7, 115,2, 69,2, 42,8, 17,1; MS (ES⁺) m/z 482,4 (M + 1).

EXEMPLO 10.9

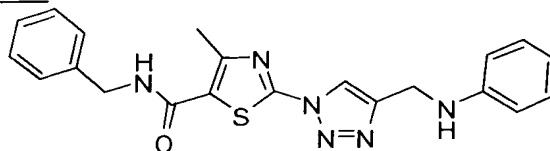
Síntese de N-benzil-4-metil-2-(4-(piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tiazol-5-carboxamida



Seguindo o procedimento como descrito no Exemplo 10, fazendo variações como necessário para substituir fenilacetileno com 3-etinilpiridina para reagir com 2-azido-N-benzil-4-metiltiazol-5-carboxamida, o composto título foi obtido como um sólido branco em 13% de produção: Ponto de Fusão 117-119 °C (metanol/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) - 9,65 (s, 1H), 9,04 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,39-7,27 (m, 7H), 4,48 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H); MS (ES+) m/z 377,3 (M + 1).

EXEMPLO 10,10

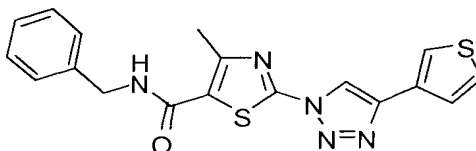
10 Síntese de N-benzil-4-metil-2-(4-((fenilamino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tiazol-5-carboxamida



Seguindo o procedimento como descrito no Exemplo 10, fazendo variações como necessário para substituir fenilacetileno com fenil prop-2-inil amina para reagir com 2-azido-N-benzil-4-metiltiazol-5-carboxamida, o composto título foi obtido como um sólido branco em 18% de produção: Ponto de Fusão 159-162 °C (diclorometano/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) - 8,31 (s, 1H), 7,42-7,35 (m, 5H), 7,30-7,21 (m, 2H), 6,82-6,77 (m, 1H), 6,73-6,69 (m, 2H), 6,18 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,58 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,32 (br s, 1H), 2,70 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 160,9, 155,4, 153,1, 147,7, 147,1, 137,4, 129,4, 128,9, 127,9, 127,9, 124,5, 119,3, 118,3, 113,1, 44,3, 39,6, 17,4; MS (ES+) m/z 405,3 (M + 1).

EXEMPLO 10.11

Síntese de N-benzil-4-metil-2-(4-(tiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tiazol-5-carboxamida

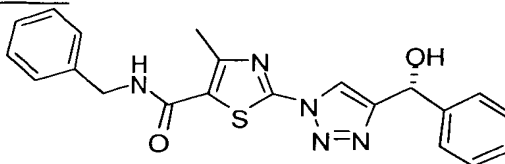


25 Seguindo o procedimento como descrito no Exemplo 10, fazendo variações como necessário para substituir fenilacetileno com 3-

etiniltiofeno para reagir com 2-azido-N-benzil-4-metiltiazol-5-carboxamida, o composto título foi obtido como um sólido branco em 66% de produção: Ponto de Fusão 123-126 °C (diclorometano); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) - 8,49 (s, 1H), 7,82-7,81 (m, 1H), 7,51-7,32 (m, 7H), 6,11 (br s, 1H), 4,63 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) - 160,9, 155,4, 153,3, 144,8, 137,4, 130,3, 128,9, 127,9, 127,9, 126,8, 125,7, 124,4, 122,6, 116,4, 44,3, 17,4; MS (ES⁺) m/z 382,3 (M + 1).

EXEMPLO 10.12

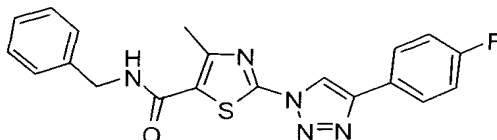
Síntese de (R)-N-benzil-2-(4-(hidróxi(fenil)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida



Seguindo o procedimento como descrito no Exemplo 10, fazendo variações como necessário para substituir fenilacetileno com (R)-1-fenil-2-propin-1-ol para reagir com 2-azido-N-benzil-4-metiltiazol-5-carboxamida, o composto título foi obtido como um sólido branco em 67% de produção: Ponto de Fusão 146-149 °C (acetato de etila/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) - 8,12 (s, 1H), 7,50-7,31 (m, 10H), 6,13-6,08 (m, 2H), 4,61 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,96 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) - 160,8, 155,2, 152,9, 152,3, 140,9, 137,3, 128,8, 128,7, 128,2, 127,9, 127,7, 126,3, 124,5, 118,9, 68,9, 44,2, 17,2; MS (ES⁺) m/z 406,3 (M + 1).

EXEMPLO 10.13

Síntese de N-benzil-2-(4-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida

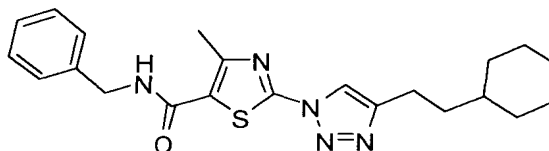


Seguindo o procedimento como descrito no Exemplo 10, fazendo variações como necessário para substituir fenilacetileno com 1-etinil-4-fluorobenzeno para reagir com 2-azido-N-benzil-4-metiltiazol-5-carboxamida, o composto título foi obtido como um sólido branco em 8% de produção:

Ponto de Fusão 203-205 °C (acetato de etila/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) - 8,77-8,75 (m, 1H), 8,36-8,31 (m, 1H), 7,41-7,16 (m, 8H), 6,10 (br s, 1H), 4,64 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) - 161,13, 153,3, 142,3, 137,4, 130,3, 130,2, 129,0, 128,9, 128,2, 128,1, 127,9, 127,9, 124,8, 124,7, 119,8, 119,7, 116,1, 115,8, 44,4, 17,5; MS (ES⁺) m/z 394,3 (M + 1).

EXEMPLO 10.14

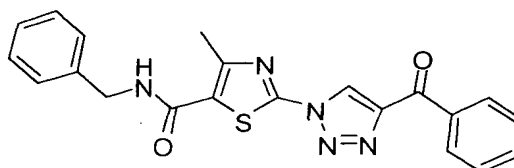
Síntese de N-benzil-2-(4-(2-cicloexiletil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida



Seguindo o procedimento como descrito no Exemplo 10, fazendo variações como necessário para substituir fenilacetileno com 4-cicloexilbutina para reagir com 2-azido-N-benzil-4-metiltiazol-5-carboxamida, o composto título foi obtido como um sólido branco em 22% de produção: Ponto de Fusão 82-84 °C (diclorometano/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) - 8,10 (s, 1H), 7,37-7,33 (m, 5H), 6,19 (br s, 1H), 4,62 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,79 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,78-1,56 (m, 5H), 1,30-1,16 (m, 5H), 0,99-0,71 (m, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) - 160,9, 155,7, 153,3, 149,9, 137,5, 128,8, 127,8, 123,8, 118,2, 44,3, 37,0, 36,5, 33,1, 26,5, 26,2, 22,9, 17,4; MS (ES⁺) m/z 410,4 (M + 1).

EXEMPLO 11

Síntese de 2-(4-benzoil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-N-benzil-4-metiltiazol-5-carboxamida

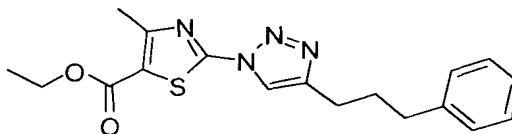


Uma solução de N-benzil-2-(4-(hidróxi(fenil)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida (0,18 g, 0,44 mmol) e Dess-Martin periodinona (0,28 g, 0,67 mmol) em diclorometano (20 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas e lavada com 10% de solução aquosa

de tiosulfato de sódio (20 mL) e bicarbonato de sódio aquoso saturado (20 mL). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer o composto título como um sólido branco em 53% de produção: Ponto de Fusão 176-178 °C (diclorometano/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) - 9,48 (s, 1H), 9,06 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,77-7,75 (m, 1H), 7,62 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 7,39-7,25 (m, 5H), 4,47 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) - 184,5, 160,0, 154,0, 152,6, 146,9, 138,9, 136,1, 133,7, 129,9, 128,7, 128,3, 127,3, 126,9, 126,8, 125,7, 42,8, 17,1; MS (ES⁺) m/z 404,3 (M + 1).

EXEMPLO 12

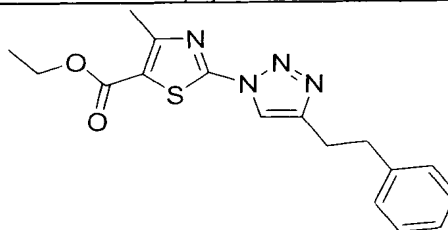
Síntese de 4-metil-2-(4-(3-fenilpropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tiazol-5-carboxilato de etila



A uma solução de 2-azido-4-metiltiazol-5-carboxilato de etila (5,31 g, 25,02 mmol) em tetraidrofurano (50 mL) foi adicionado iodeto de cobre(I) (4,76 g, 25,02 mmol), N,N-diisopropiletilamina (13,07 mL, 75,06 mmol) e 5-fenil-1-pentina (3,97 g, 27,52 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (acetato de etila:éter de petróleo, relação 1:4) para fornecer o composto título em 79% de produção (7,04 g): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) - 8,14 (s, 1H), 7,31-7,16 (m, 5H), 4,33 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 2,77-2,69 (m, 5H), 2,10-2,04 (m, 2H), 1,38 (t, J = 6,0 Hz, 3H); MS (ES⁺) m/z 357,3 (M + 1).

EXEMPLO 12.1

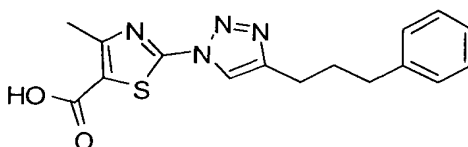
Síntese de 4-metil-2-(4-fenetil-1H-1,2,3-triazol-1-il)tiazol-5-carboxilato de etila



Seguindo o procedimento como descrito no Exemplo 12, fazendo variações como necessário para substituir 5-fenil-1-pentina com 4-fenil-1-butina para reagir com 2-azido-4-metiltiazol-5-carboxilato de etila, o composto título foi obtido como um sólido branco em 62% de produção: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) - 8,05 (s, 1H), 7,33-7,19 (m, 5H), 4,34 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,17-3,03 (m, 4H), 2,71 (s, 3H), 1,39 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES⁺) m/z 343,3 (M + 1).

EXEMPLO 13

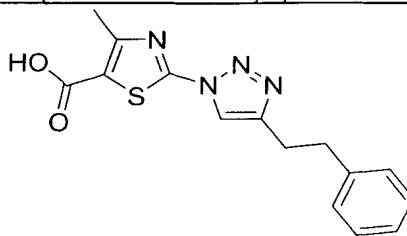
Síntese de ácido 4-metil-2-(4-(3-fenilpropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tiazol-5-carboxílico



A uma solução de 4-metil-2-(4-(3-fenilpropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tiazol-5-carboxilato de etila (7,04 g, 19,78 mmol) em uma mistura de tetrahydrofurano (25 mL) e água (25 mL) foi adicionado hidróxido de lítio (4,15 g, 98,90 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente 18 horas, acidificada com 10% de solução de ácido hidrocloreto, e extraído com diclorometano (2 x 100 mL). A camada orgânica foi separada, secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada a vácuo para fornecer o composto título em 89% de produção (5,82 g): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) - 8,72 (s, 1H), 7,31-7,15 (m, 5H), 2,75-2,49 (m, 7H), 2,00-1,95 (m, 2H); MS (ES⁺) m/z 329,2 (M + 1).

EXEMPLO 13.1

Síntese de ácido 4-metil-2-(4-fenetil-1H-1,2,3-triazol-1-il)tiazol-5-carboxílico

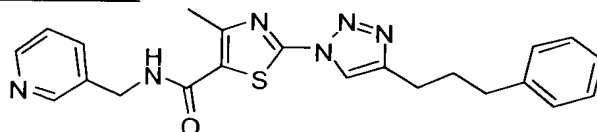


Seguindo o procedimento como descrito no Exemplo 13, fazendo variações como necessário para substituir 4-metil-2-(4-(3-fenilpropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tiazol-5-carboxilato de etila com 4-metil-2-(4-(2-fenilpropil)-

1H-1,2,3-triazol-1-il)tiazol-5-carboxilato de etila, o composto título foi obtido como um sólido branco em 70% de produção: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) - 11,21 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,31-7,21 (m, 5H), 3,19-3,05 (m, 4H), 2,75 (s, 3H); MS (ES+) m/z 315,3 (M + 1).

5 EXEMPLO 14

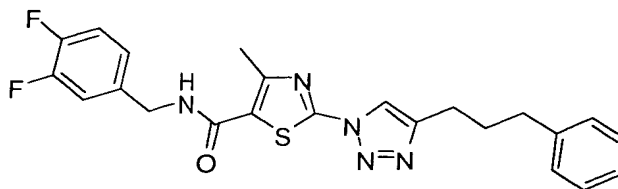
Síntese de 4-metil-2-(4-(3-fenilpropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida



A uma solução de ácido 4-metil-2-(4-(3-fenilpropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tiazol-5-carboxílico (4,62 g, 14,07) em N,N-dimetilformamida anidroso (50 mL) foi adicionado 1-hidroxibenzotriazol (2,28 g, 16,88 mmol), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (3,24 g, 16,88 mmol), N,N-diisopropiletilamina (7,35 mL, 42,20 mmol) e piridin-3-ilmetanamina (1,72 mL, 16,88 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas, diluída com diclorometano (150 mL) e lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado (50 mL) e salmoura (50 mL). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidroso, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer o composto título como um sólido branco em 51% de produção (3,00 g): Ponto de Fusão 108-110°C (diclorometano/hexanos); 1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) - 9,00 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,48 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,31-7,18 (m, 5H), 4,47 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,76-2,61 (m, 7H), 2,03-1,95 (m, 2H); 13C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) - 160,4, 155,1, 152,6, 148,8, 148,7, 148,2, 141,5, 135,2, 134,5, 128,3, 128,2, 125,7, 123,9, 123,5, 119,7, 40,6, 34,4, 30,1, 24,3, 17,1; MS (ES+) m/z 419,4 (M + 1).

EXEMPLO 14.1

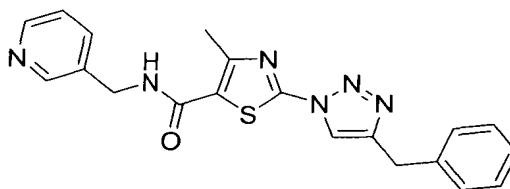
Síntese de N-(3,4-difluorobenzil)-4-metil-2-(4-(3-fenilpropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tiazol-5-carboxamida



Seguindo o procedimento como descrito no Exemplo 14, fazendo variações como necessário para substituir piridin-3-ilmetanamina com 3,5-difluorobenzilamina para reagir com ácido 4-metil-2-(4-(3-fenilpropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tiazol-5-carboxílico, o composto título foi obtido como um sólido branco em 36% de produção: Ponto de Fusão 81-84°C (acetato de etila/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) - 8,12 (s, 1H), 7,31-7,05 (m, 8H), 6,35 (br s, 1H), 4,56 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,74-2,69 (m, 5H), 2,08-2,03 (m, 2H); MS (ES⁺) m/z 454,4 (M + 1).

EXEMPLO 14.2

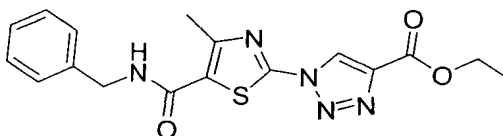
10 Síntese de 4-metil-2-(4-fenetil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida



Seguindo o procedimento como descrito no Exemplo 14, fazendo variações como necessário para substituir ácido 4-metil-2-(4-(3-fenilpropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tiazol-5-carboxílico com ácido 4-metil-2-(4-(2-fenilpropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tiazol-5-carboxílico para reagir com piridin-3-ilmetanamina, o composto título foi obtido como um sólido branco em 25% de produção: Ponto de Fusão 114-116 °C(diclorometano/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) - 8,59-8,53 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,75-7,72 (m, 1H), 7,33-7,18 (m, 6H), 5,57 (m, 1H), 4,64 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,13-3,02 (m, 4H), 2,67 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) - 161,2, 155,7, 153,9, 149,0, 148,9, 148,6, 140,5, 135,9, 133,6, 128,5, 128,4, 126,3, 123,8, 123,4, 118,6, 41,7, 35,0, 27,2, 17,5; MS (ES⁺) m/z 405,1 (M + 1).

EXEMPLO 15

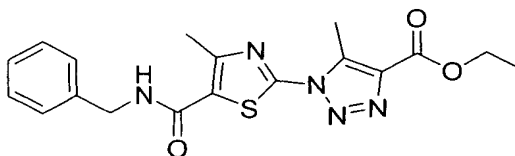
25 Síntese de etila 1-(5-(benzilcarbamoil)-4-metiltiazol-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato



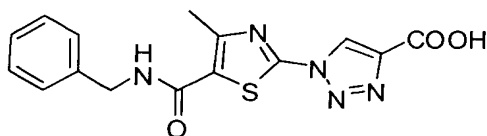
A uma solução de 2-azido-N-benzil-4-metiltiazol-5-carboxamida (1,00 g, 3,67 mmol) em tetraidrofurano (30 mL) foi adicionado iodeto de cobre(I) (0,70 g, 3,67 mmol), N,N-diisopropiletilamina (1,28 mL, 7,32 mmol) e propiolato de etilo (0,45 g, 4,58 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (acetato de etila:éter de petróleo, 1:1) para fornecer o composto título como um sólido branco em 61% de produção (0,83 g): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) - 8,87 (s, 1H), 7,36-7,26 (m, 5H), 6,17 (br s, 1H), 4,63 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,47 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,42 (t, J = 6,0 Hz, 3H); MS (ES⁺) m/z 372,3 (M + 1).

EXEMPLO 16

Síntese de 1-(5-(benzilcarbamoil)-4-metiltiazol-2-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila



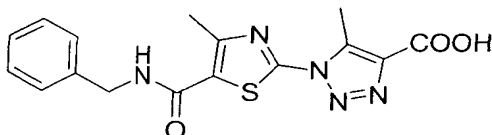
A uma solução de 2-azido-N-benzil-4-metiltiazol-5-carboxamida (0,53 g, 1,92 mmol) e acetato de etila (0,50 g, 3,85 mmol) em N,N-dimetilformamida (2 mL) foi adicionado trietilamina (0,54 mL, 3,85 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas, diluída com diclorometano (30 mL) e lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado (5 mL) e salmoura (5 mL). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e o filtrado foi concentrado a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer o composto título como um sólido branco em 49% de produção (0,36 g): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) - 9,03 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,36-7,34 (m, 5H), 4,46 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,35 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,34 (t, J = 6,0 Hz, 3H); MS (ES⁺) m/z 386,3 (M + 1).

EXEMPLO 17**Síntese de ácido 1-(5-(benzilcarbamoil)-4-metiltiazol-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico**

A uma solução de 1-(5-(benzilcarbamoil)-4-metiltiazol-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila (0,20 g, 0,54 mmol) em uma mistura de 1:1 de tetraidrofurano:água (20 mL) foi adicionado hidróxido de lítio (0,11 g, 2,69 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas, acidificada com 10% de solução de HCl e extraída com diclorometano (2 x 50 mL). A camada orgânica foi separada, secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada a vácuo para fornecer o composto título como um sólido branco em 53% de produção (0,27 g): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) - 9,15 (s, 1H), 9,03 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,35-7,22 (m, 5H), 4,46 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H); MS (ES⁺) m/z 344,3 (M + 1).

EXEMPLO 17.1

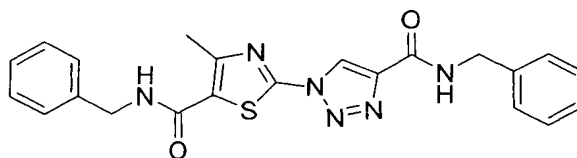
Síntese de ácido 1-(5-(benzilcarbamoil)-4-metiltiazol-2-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico



Seguindo o procedimento como descrito no Exemplo 17, fazendo variações como necessário para substituir 1-(5-(benzilcarbamoil)-4-metiltiazol-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila com 1-(5-(benzilcarbamoil)-4-metiltiazol-2-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila, o composto título foi obtido como um sólido branco em 73% de produção (0,24 g): MS (ES⁺) m/z 358,3 (M + 1).

EXEMPLO 18

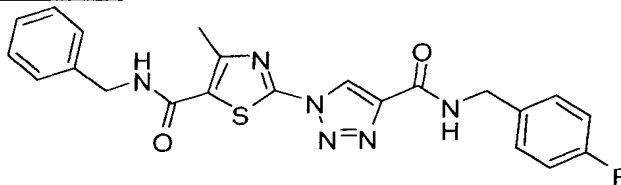
Síntese de N-benzil-2-(4-(benzilcarbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida



A uma solução de ácido 1-(5-(benzilcarbamoil)-4-metiltiazol-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (0,25 g, 0,73 mmol) em N,N-dimetilformamida anidroso (10 mL) foi adicionado 1-hidroxibenzotriazol (0,12 g, 0,87 mmol), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,17 g, 0,87 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,38 mL, 2,19 mmol) e benzilamina (0,095 mL, 0,87 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas, diluída com diclorometano (30 mL) e lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado (15 mL) e salmoura (15 mL). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidroso, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer o composto título como um sólido branco em 8% de produção: Ponto de Fusão 178-180°C (acetato de etila/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) - 9,33 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,02 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,36-7,23 (m, 10H), 4,49-4,46 (m, 4H), 2,63 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) - 160,1, 158,4, 154,2, 152,4, 143,6, 139,1, 138,9, 128,3, 128,2, 127,3, 127,2, 126,9, 126,8, 125,3, 123,5, 42,8, 42,1, 17,1; MS (ES⁺) m/z 433,3 (M + 1).

EXEMPLO 18.1

Síntese de N-benzil-2-(4-(4-fluorobenzilcarbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida

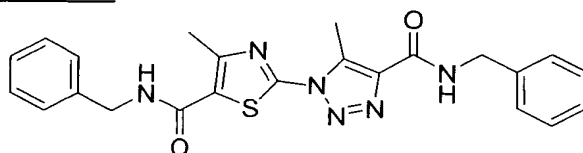


Seguindo o procedimento como descrito no Exemplo 18, fazendo variações como necessário para substituir benzilamina com 4-fluorobenzilamina para reagir com ácido 1-(5-(benzilcarbamoil)-4-metiltiazol-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico, o composto título foi obtido como um sólido branco em 11% de produção: Ponto de Fusão 198-201°C (diclorometano/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) - 9,34 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,02 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,40-7,12 (m, 9H), 4,47-4,45 (m, 4H), 2,63

(s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) - 169,4, 160,1, 158,4, 157,9, 154,3, 152,4, 152,4, 143,6, 138,9, 135,4, 129,4, 129,3, 128,3, 127,3, 126,9, 125,4, 123,6, 115,1, 114,8, 42,9, 41,4, 17,1; MS (ES+) m/z 451,4 ($M + 1$).

EXEMPLO 18.2

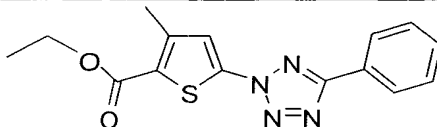
5 Síntese de N-benzil-2-(4-(benzilcarbamoil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida



Segundo o procedimento como descrito no Exemplo 18, fazendo variações como necessário para substituir ácido 1-(5-(benzilcarbamoil)-4-metiltiazol-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico com ácido 1-(5-(benzilcarbamoil)-4-metiltiazol-2-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico para reagir com benzilamina, o composto título foi obtido como um sólido branco em 11% de produção (0,033 g): Ponto de Fusão 183-186 °C (metanol); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) - 9,30 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 9,01 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,36-7,22 (m, 10H), 4,46 (d, $J = 6,0$ Hz, 4H), 2,90 (s, 3H), 2,64 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) - 160,1, 159,9, 155,1, 152,4, 139,4, 139,2, 138,9, 137,5, 128,3, 128,2, 127,3, 127,2, 126,9, 126,7, 125,1, 42,8, 41,9, 17,2, 10,3; MS (ES+) m/z 447,4 ($M + 1$).

EXEMPLO 19

Síntese de 3-metil-5-(5-fenil-2H-tetrazol-2-il)tiofeno-2-carboxilato de etila

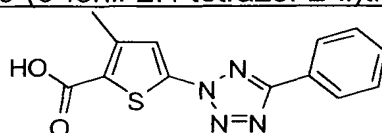


20 A uma solução de 5-amino-3-metil-tiofeno-2-carboxilato de etila (1,00 g, 5,41 mmol) e ácido hidrocloreico (1,3 mL) em etanol (10 mL) a 0°C foi adicionada a solução aquosa de nitrito de sódio (0,37 g, 5,41 mmol). A mistura reacional foi agitada durante 10 minutos a 0 °C, seguidos pela adição de uma solução de N'-benzilidenbenzeno-sulfonidrazida (1,41 g, 5,41 mmol, preparado seguindo o procedimento como descrito no S. Ito e outro, Bulletin of the Chemical Society of Japan, 49, 1920-1923 (1976)) em piridina (20 mL) a 0°C. A mistura reacional foi agitada durante 1 hora a -5 °C, diluída com

água (30 mL) e extraída com diclorometano (2 X 50 mL). A camada orgânica foi separada, secada sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo. O resíduo de cor escura foi purificado por cromatografia de coluna (acetato de etila:hexanos, 4:1) para fornecer o composto título como um sólido branco em 8% de produção (0,16 g): MS (ES+) m/z 315,2 (M + 1).

EXEMPLO 20

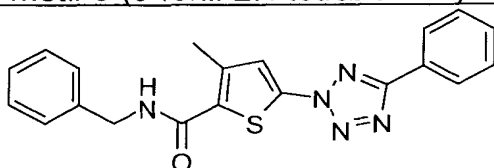
Síntese de ácido 3-metil-5-(5-fenil-2H-tetrazol-2-il)tiofeno-2-carboxílico



A uma solução de 3-metil-5-(5-fenil-2H-tetrazol-2-il)tiofeno-2-carboxilato de etila (0,16 g, 0,51 mmol) em uma mistura de 1:1 de tetraidrofurano:água (10 mL) foi adicionado hidróxido de lítio (0,11 g, 2,55 mmol). A mistura reacional foi refluxada durante 18 horas e deixada resfriar para temperatura ambiente. O solvente orgânico foi removido a vácuo. A solução aquosa foi acidificada com 10% de solução aquosa. O sólido branco foi coletado por filtração, lavado com água e secado para fornecer o composto título como sólido de cor vermelha (0,12 g, 82%): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) - 8,14-8,11 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,62-7,60 (m, 3H), 2,54 (s, 3H); MS (ES+) m/z 287,2 (M + 1).

EXEMPLO 21

Síntese de N-benzil-3-metil-5-(5-fenil-2H-tetrazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida

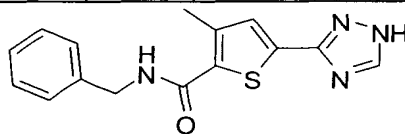


A uma solução de ácido 3-metil-5-(5-fenil-2H-tetrazol-2-il)tiofeno-2-carboxílico (0,12 g, 0,40 mmol) em N,N-dimetilformamida anidro (5 mL) foram adicionados 1-hidroxibenzotriazol (0,65 g, 0,48 mmol), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,09 g, 0,48 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,21 mL, 1,20 mmol) e benzilamina (0,05 mL, 0,48 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas, diluída com diclorometano (30 mL) e lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado (5 mL) e salmoura (5 mL). A camada orgânica foi secada

sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer o composto título como um sólido branco em 10% de produção (0,02 g): Ponto de Fusão 155-158 °C (acetato de etila/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) - 8,23-8,19 (m, 2H), 7,53-7,51 (m, 4H), 7,39-7,35 (m, 5H), 6,09 (br s, 1H), 4,65 (d, J = 6,0, 2H), 2,58 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) - 165,4, 161,9, 140,1, 137,6, 130,9, 129,1, 129,0, 128,9, 128,8, 127,9, 127,8, 127,1, 126,4, 122,7, 44,3, 16,2; MS (ES⁺) m/z 376,3 (M + 1).

EXEMPLO 22

10 Síntese de N-benzil-3-metil-5-(1H-1,2,4-triazol-3-il)tiofeno-2-carboxamida

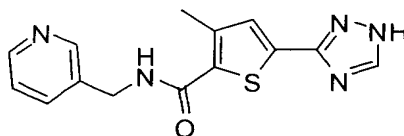


A. Uma mistura de N-benzil-5-ciano-3-metiltiofeno-2-carboxamida (0,80 g, 3,12 mmol) e monohidrato de hidrazina (8,00 mL, 164,9 mmol) em etanol foi agitada em refluxo durante 18 horas. A mistura reacional foi deixada resfriar para temperatura ambiente, e concentrada a vácuo. O resíduo foi triturado com acetato de etila para fornecer N-benzil-5-(hidrazinil(imino)metil)-3-metiltiofeno-2-carboxamida como um sólido amarelo claro (0,65 g, 72%): MS (ES⁺) m/z 289,2 (M + 1).

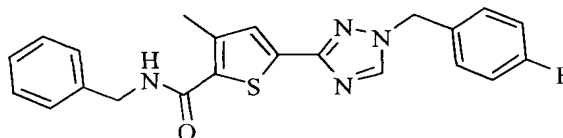
B. N-benzil-5-(hidrazinil(imino)metil)-3-metiltiofeno-2-carboxamida (0,65 g, 2,24 mmol) em ácido fórmico (20 mL) foi agitado em refluxo durante 2 horas. A mistura reacional foi deixada resfriar para temperatura ambiente, e em seguida foi concentrada a vácuo. O resíduo foi dissolvido em solução de bicarbonato de sódio aquoso saturado (50 mL) e extraído com 5% de metanol em diclorometano (3 ´ 75 mL). A camada orgânica combinada foi secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi triturado com diclorometano em hexanos para fornecer o composto título como um sólido amarelo claro (0,56 g, 84%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) d 8,23 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,39-7,30 (m, 5H), 6,14 (br s, 1H), 4,63 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H); MS (ES⁺) m/z 299,2 (M + 1).

EXEMPLO 22.1

30 Síntese de 3-metil-N-(piridin-3-ilmetil)-5-(1H-1,2,4-triazol-3-il)tiofeno-2-

carboxamida

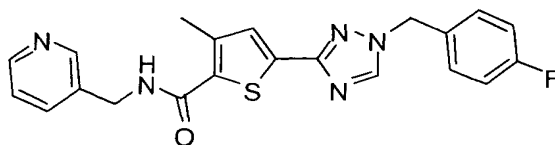
Seguindo o procedimento como descrito no Exemplo 22, fazendo variações como necessário para substituir N-benzil-5-ciano-3-metiltiofeno-2-carboxamida com 5-ciano-3-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiofeno-2-carboxamida, o composto título foi obtido como uma espuma amarela em 12% de produção: MS (ES+) m/z 300,2 (M + 1).

EXEMPLO 23Síntese de N-benzil-5-(1-(4-fluorobenzil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-metiltiofeno-2-carboxamida

Uma mistura de N-benzil-3-metil-5-(1H-1,2,4-triazol-3-il)tiofeno-2-carboxamida (0,07 g, 0,22 mmol), carbonato de potássio (0,03 g, 0,22 mmol) e brometo de 4-fluorobenzila (0,04 mL, 0,33 mmol) em N,N-dimetilformamida (2 mL) foi agitada a 80 °C durante 2 horas. A mistura reacional foi deixada resfriar para temperatura ambiente, e em seguida foi dividida entre acetato de etila (75 mL) e água (50 mL). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna eluída com 40% de acetato de etila em hexanos para fornecer o composto título como um sólido amarelado (0,054 g, 61%): Ponto de Fusão 128-130 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,99 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37-7,25 (m, 7H), 7,12-7,03 (m, 2H), 6,11 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,61 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H); MS (ES+) m/z 407,2 (M + 1).

EXEMPLO 23.1

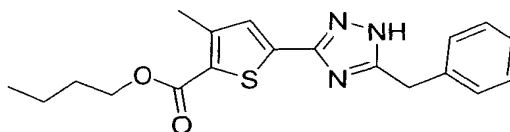
Síntese de 5-(1-(4-fluorobenzil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiofeno-2-carboxamida



Seguindo o procedimento como descrito no Exemplo 23, fazendo variações como necessário para substituir N-benzil-3-metil-5-(1H-1,2,4-triazol-3-il)tiofeno-2-carboxamida com 3-metil-N-(piridin-3-ilmetil)-5-(1H-1,2,4-triazol-3-il)tiofeno-2-carboxamida para reagir com brometo de 4-fluorobenzila, o composto título foi obtido como um sólido não totalmente branco em 24% de produção: Ponto de Fusão 154-155 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,60 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,33-7,24 (m, 3H), 7,11-7,02 (m, 2H), 6,27 (br s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,62 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H); MS (ES⁺) m/z 408,2 (M + 1).

10 EXEMPLO 24

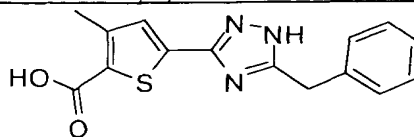
Síntese de 5-(5-benzil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-metiltiofeno-2-carboxilato de butila



Uma mistura de 5-ciano-3-metiltiofeno-2-carboxilato de etila (0,37 g, 1,90 mmol), hidrazida fenilacético (0,29 g, 1,90 mmol) e carbonato de potássio (0,26 g, 1,90 mmol) em 1-butanol (5 mL) foi agitada em um tubo selado a 150 °C durante 20 horas. A mistura reacional foi resfriada para temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna eluída com 0-30% de acetato de etila em hexanos para fornecer o composto título como um sólido incolor (0,28 g, 42%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10,49 (br s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,41-7,27 (m, 5H), 4,28 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,21 (s, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,77-1,66 (m, 2H), 1,54-1,40 (m, 2H), 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3H); MS (ES⁺) m/z 356,3 (M + 1).

EXEMPLO 25

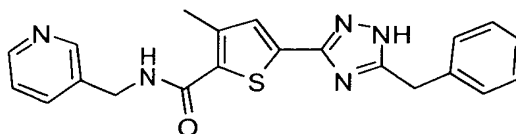
Síntese de ácido 5-(5-benzil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-metiltiofeno-2-carboxílico



Uma mistura de 5-(5-benzil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-metiltiofeno-2-carboxilato de butila (0,23 g, 0,64 mmol) e 1 N de hidróxido de sódio aquoso (3,8 mL, 3,8 mmol) em etanol (7,6 mL) foi agitada em refluxo durante 1 hora. A mistura reacional foi resfriada para 0 °C e acidificada com ácido acético glacial para pH ~5-6, e diluída com água (25 mL). A camada aquosa foi extraída com diclorometano (2 ´ 50 mL). A camada orgânica combinada foi secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada a vácuo para fornecer o composto título como um sólido incolor (0,18 g, 96%): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,94 (br s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37-7,20 (m, 6H), 4,12 (s, 2H), 2,47 (s, 3H); MS (ES⁺) m/z 300,21 (M + 1).

EXEMPLO 26

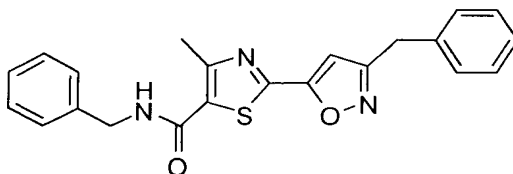
Síntese de 5-(5-benzil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiofeno-2-carboxamida



A uma mistura agitada de ácido 5-(5-benzil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-metiltiofeno-2-carboxílico (0,13 g, 0,43 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,088 g, 0,65 mmol) e cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,13 g, 0,65 mmol) em N,N-dimetilformamida anidroso (2 mL) foi adicionado N,N-diisopropiletilamina (0,23 mL, 1,30 mmol), seguido pela adição de 3-(aminometil)piridina (0,044 mL, 0,44 mmol). A mistura reacional resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas, e diluída com acetato de etila (75 mL). A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado (3 ´ 35 mL) e água (35 mL), secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna eluída com 10% de metanol em diclorometano para fornecer o composto título como uma espuma incolor (0,11 g, 67%): Ponto de Fusão 82 °C (dec.); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,66 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,73 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,42-7,20 (m, 8H), 4,44 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,10 (s, 2H), 2,43 (s, 3H); MS (ES⁺) m/z 390,3 (M + 1).

EXEMPLO 27

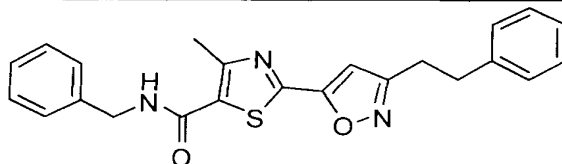
Síntese de N-benzil-2-(3-benzilisoxazol-5-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida



A uma solução de 2-fenilacetadeído (0,05 mL, 0,44 mmol) em t-butanol (2,5 mL) e água (2,5 mL) foi adicionado cloridrato de hidroxilamina (0,03 g, 0,45 mmol) e hidróxido de sódio (0,02 g, 0,50 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas, seguido pela
 5 adição de cloramina T (0,14 g, 0,50 mmol), N-benzil-2-etinil-4-metiltiazol-5-carboxamida (0,10 g, 0,39 mmol) e iodeto de cobre(I) (0,01 g, 0,06 mmol). A mistura reacional foi agitada durante 18 horas em temperatura ambiente e extraído com acetato de etila, lavada com 10% de solução de cloreto de amônio e salmoura. A solução orgânica foi secada sobre sulfato de sódio
 10 anidro, filtrada, e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer o composto título como um sólido branco (0,08 g, 53%): Ponto de Fusão 103-104 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,36-7,17 (m, 10H), 6,60 (s, 1H), 6,55 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 2,67 (s, 3H), ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164,2, 163,2, 161,1, 156,8, 152,8, 137,5, 136,5, 128,9, 128,8, 127,8, 127,2, 103,1, 44,3,
 15 32,3, 17,3; MS (ES⁺) m/z 390,3 (M + 1).

EXEMPLO 27.1

Síntese de N-benzil-4-metil-2-(3-fenetilisoxazol-5-il)tiazol-5-carboxamida

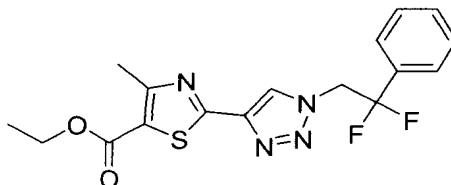


Seguindo o procedimento como descrito no Exemplo 27, fazendo
 20 variações como necessário para substituir 2-fenilacetadeído com 3-fenilpropanal, o composto título foi obtido como um sólido branco em 40% de produção: Ponto de Fusão 114-115 °C (acetato de etila/hexanos): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,43-7,13 (m, 10H), 6,65 (s, 1H), 6,46 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,03-2,96 (m, 4H), 2,69 (s, 3H); ¹³C NMR (75
 25 MHz, CDCl₃) δ 164,3, 163,0, 161,1, 156,8, 152,9, 140,1, 137,5, 129,7, 128,9, 128,6, 128,4, 127,8, 126,5, 126,4, 102,8, 44,3, 34,2, 27,8, 17,4; MS (ES⁺)

m/z 404,3 ($M + 1$).

EXEMPLO 28

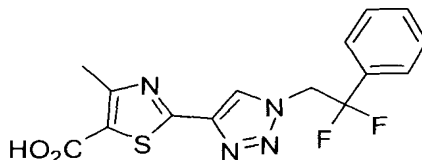
Síntese de 2-(1-(2,2-difluoro-2-feniletil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metiltiazol-5-carboxilato de etila



5 A uma solução desgaseificada de 2-etinil-4-metiltiazol-5-carboxilato de etila (0,10 g, 0,51 mmol) e (2-azido-1,1-difluoroetil)benzeno (0,14 g, 0,77 mmol) em tetraidrofurano (5 mL) foi adicionado N,N-diisopropiletilamina (0,10 mL, 0,61 mmol), e iodeto de cobre(I) (0,002 g, 0,01 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente sob nitro-
10 gênio durante 17 horas, e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer o composto título como um sólido branco (0,13 g, 67%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,24 (s, 1H), 7,45-7,31 (m, 5H), 5,02-4,93 (m, 2H), 4,20 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 379,3 ($M + 1$).

15 EXEMPLO 29

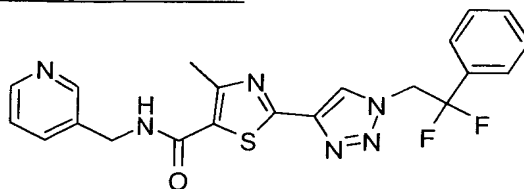
Síntese de ácido 2-(1-(2,2-difluoro-2-feniletil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico



20 A uma solução de 2-(1-(2,2-difluoro-2-feniletil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metiltiazol-5-carboxilato de etila (0,13 g, 0,34 mmol) em uma mistura de tetraidrofurano (8 mL) e água (2 mL) foi adicionado monohidrato de hidróxido de lítio (0,05 g, 1,24 mmol). A mistura reacional foi aquecida ao refluxo durante 17 horas. O solvente foi removido a vácuo, e o resíduo foi neutralizado para pH 4 ~ 5 com 10% de ácido hidrocloreto. O precipitado resultante foi coletado por filtração e secado para fornecer o composto título como um sólido branco (0,10 g, 84%): MS (ES+) m/z 349,1 ($M + 1$).

25 EXEMPLO 30

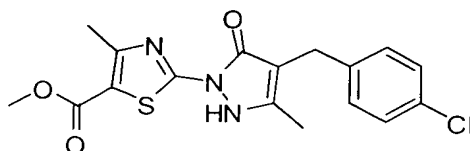
Síntese de 2-(1-(2,2-difluoro-2-feniletíl)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida



A uma solução de ácido 2-(1-(2,2-difluoro-2-feniletíl)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico (0,10 g, 0,28 mmol), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,07 g, 0,34 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (0,09 mL, 0,51 mmol) em N,N-dimetilformamida (2 mL) foi adicionado 1-hidróxi-benzotriazol (0,10 g, 0,74 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 15 minutos e 3-(aminometil)piridina (0,04 mL, 0,04 mmol) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 17 horas, em seguida diluída com acetato de etila (30 mL), lavada com água e salmoura. A solução orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer o composto título como um sólido branco (0,03 g, 7%): Ponto de Fusão 150-151 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) - 8,57 (br s, 1H), 8,53-8,47 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,74-7,64 (m, 1H), 7,55-7,39 (m, 5H), 7,32-7,22 (m, 1H), 6,56 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 5,02-4,93 (m, 2H), 4,60 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,70 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) - 161,8, 157,6, 157,3, 149,2, 149,1, 143,1, 135,7, 133,7, 132,8, 131,2, 129,0, 125,0, 124,6, 123,7, 122,9, 118,6, 56,1, 41,6, 17,3; MS (ES⁺) m/z 441,4 (M + 1).

EXEMPLO 31

Síntese de 2-(4-(4-clorobenzil)-3-metil-5-oxo-2,5-diidro-1H-pirazol-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxilato de metila

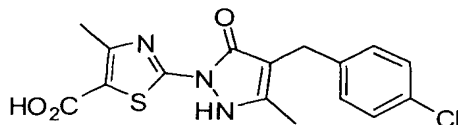


A uma solução de metil 2-hidrazinil-4-metiltiazol-5-carboxilato (0,25 g, 1,33 mmol) e etil éster 2-(4-clorobenzil)acetoacético (0,24 g, 0,93 mmol) em etanol (10 mL) e água (1 mL) foi adicionado 1 gota de ácido acéti-

co em temperatura ambiente. A mistura reacional foi aquecida ao refluxo durante 17 horas, resfriada para temperatura ambiente. O precipitado foi coletado por filtração e triturado com éter etílico para fornecer o composto título em 42% de produção (0,22 g): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) - 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,14 (s, 3H); MS (ES+) m/z 378,1 (M + 1).

EXEMPLO 32

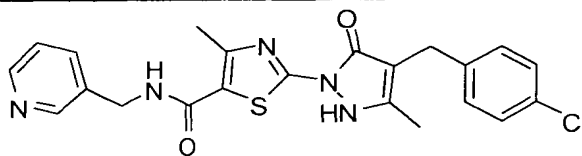
Síntese de ácido 2-(4-(4-clorobenzil)-3-metil-5-oxo-2,5-diidro-1H-pirazol-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico



A uma solução de 2-(4-(4-clorobenzil)-3-metil-5-oxo-2,5-diidro-1H-pirazol-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxilato de metila (0,22 g, 0,57 mmol) em uma mistura de tetraidrofurano (8 mL) e água (2 mL) foi adicionado monoi-drato de hidróxido de lítio (0,12 g, 2,88 mmol). A mistura reacional foi aque-cida ao refluxo durante 3 horas. O solvente foi removido a vácuo, e o resíduo foi neutralizado para pH 4 ~ 5 com 10% de ácido hidrocloreto. O precipitado resultante foi coletado por filtração e secado para fornecer o composto título em 53% de produção (0,11 g): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) - 12,29 (br s, 1H), 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,14 (s, 3H); MS (ES+) m/z 364,1 (M + 1).

EXEMPLO 33

Síntese de 2-(4-(4-clorobenzil)-3-metil-5-oxo-2,5-diidro-1H-pirazol-1-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida

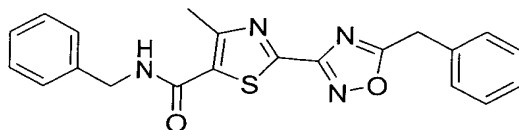


A uma solução de ácido 2-(4-(4-clorobenzil)-3-metil-5-oxo-2,5-diidro-1H-pirazol-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico (0,05 g, 0,14 mmol), cloridra-to de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,04 g, 0,20 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (0,05 mL, 0,28 mmol) em N,N-dimetilformamida (2 mL) foi adicionado 1-hidróxi-benzotriazol (0,05 g, 0,37 mmol). A mistura resultan-

te foi agitada em temperatura ambiente durante 15 minutos e 3-(aminometil)piridina (0,02 mL, 0,02 mmol) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 17 horas, diluída com acetato de etila (30 mL), lavada com água e salmoura. A solução orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer o composto título como um pó branco (0,03 g, 48%): Ponto de Fusão 215-217 °C: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) - 12,31 (br s, 1H), 8,71 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,68 (td, J = 7,8 Hz, 1,9 Hz, 1H), 7,36-7,19 (m, 5H), 4,38 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); MS (ES⁺) m/z 454,3 (M + 1).

EXEMPLO 34

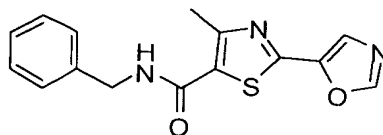
Síntese de N-benzil-2-(5-benzil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida



A uma solução de ácido fenilacético (0,05 g, 0,37 mmol) em N,N-dimetilformamida (2 mL) foi adicionado 1,1'-carbonildiimidazol (0,14 g, 0,83 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora, e N-benzil-2-(N'-hidróxi-carbamimidoil)-4-metiltiazol-5-carboxamida (0,12 g, 0,41 mmol) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada durante 17 horas, diluída com diclorometano, lavada com água e salmoura. A solução orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer o composto título como um pó branco (0,01 g, 6%): Ponto de Fusão 124-125 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) - 7,45-7,25 (m, 10H), 6,16 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,29 (s, 2H), 2,76 (s, 3H); MS (ES⁺) m/z 391,5 (M + 1).

EXEMPLO 35

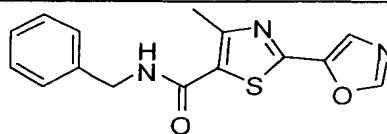
Síntese de N-benzil-4-metil-2-(oxazol-5-il)tiazol-5-carboxamida



A uma solução de N-benzil-2-formil-4-metiltiazol-5-carboxamida (1,09 g, 4,17 mmol) em metanol (60 mL) foi adicionado isocianeto de tosilmetila (1,15 g, 5,88 mmol) e carbonato de potássio (1,47 g, 10,69 mmol). A mistura reacional foi agitada durante 50 horas e concentrada a vácuo. O resíduo foi diluído com cloroformato e lavado com água e salmoura. A solução orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer o composto título em 63% de produção (1,00 g): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) - 7,95 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,42-7,26 (m, 5H), 6,06 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H); MS (ES⁺) m/z 300,1 (M + 1).

EXEMPLO 36

Síntese de N-benzil-2-(2-benziloxazol-5-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida



A uma solução de N-benzil-4-metil-2-(oxazol-5-il)thiazol-5-carboxamida (0,20 g, 0,67 mmol) em tetraidrofurano (20 mL) foi adicionado n-butillítio (0,88 mL de 1,6 M de solução em hexanos, 1,40 mmol) a -78 °C. A mistura reacional foi agitada durante 30 minutos, iodo (0,17 g, 0,67 mmol) foi adicionado. A reação foi lentamente aquecida para temperatura ambiente durante 4 horas e agitada durante mais 18 horas. Tetrakis(trifenilfosfina)paládio (0,04 g, 0,03 mmol) e brometo de benzilzinco (2,5 mL de 0,5 M solução em tetraidrofurano, 1,25 mmol) foram adicionados. A mistura reacional foi aquecida para 50 °C durante 17 horas, resfriada para temperatura ambiente, adicionou-se solução de cloreto de amônio saturada (10 mL) para saciar a reação. A mistura foi extraída com acetato de etila. A solução orgânica foi lavada com água e salmoura, secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer o composto título em 5% de produção (0,02 g): Ponto de Fusão 141-142°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) - 7,82 (s, 1H), 7,44-

7,15 (m, 10H), 6,07 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,34 (s, 2H), 2,74 (s, 3H); MS (ES+) m/z 390,2 (M + 1).

EXEMPLO 37

Avaliação da Atividade de Inibição de Estearoil-CoA Dessaturase de um

5 Composto Teste Usando Microsomas de Fígado de Camundongo

A identificação de compostos da invenção como inibidores de SCD foi facilmente realizada usando o procedimento de ensaio microscópico de SCD descrito em Shanklin J. and Summerville C., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1991), Vol. 88, páginas 2510-2514.

10 Preparação de Microsomas de Fígado de Camundongo:

Camundongos outbred ICR machos, em uma dieta de alto teor de carboidratos, baixo teor de gordura, sob leve anestesia de halotano (15% em óleo mineral) são sacrificados por exsanguinação durante períodos de alta atividade de enzima. Os fígados são imediatamente enxaguados com
15 solução de NaCl a 0,9% fria, pesados e picados com tesouras. Todos os procedimentos são realizados a 4 °C a menos que de outro modo especificado. Os fígados são homogeneizados em uma solução (1/3 peso/volume) contendo 0,25 M de sacarose, 62 mM de tampão de fosfato de potássio (pH 7,0), 0,15 M de KCl, 15 mM de N-acetilesteína, 5 mM de MgCl₂, e 0,1 mM
20 de EDTA usando 4 ciclos de um homogeneizador de tecido Potter-Elvehjem. O homogeneizado é centrifugado a 10,400 x g durante 20 minutos para eliminar mitocôndrias e resíduos celulares. O sobrenadante é filtrado através de uma gaze grosseira de algodão de 3 camadas e centrifugado a 105,000 x g durante 60 minutos. A pélete microscópica é suavemente ressuspensa na
25 mesma solução de homogeneização com um pequeno homogeneizador de vidro/teflon e armazenada a -70 °C. A ausência de contaminação mitocondrial é enzimaticamente ensaiada. A concentração de proteína é avaliada usando albumina de sovo bovino como o padrão.

30 Incubação de Microsomas de Fígado de Camundongo com Compostos Teste:

A atividade de Dessaturase é avaliada como a liberação de 3H₂O de [9,10-3H]estearoil-CoA. Reações por condições de ponto de ensaio

são como segue: 2 μL 1,5 mM de estearoil-CoA, 0,25 μL de 1 mCi/mL ^3H estearoil CoA, 10 μL 20 mM de NADH, 36,75 μL de 0,1 M de tampão de PK ($\text{K}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$, pH 7,2). O composto teste ou a solução de controle é adicionado em um volume de 1 μL . As reações são iniciadas adicionando-se

5 50 μL de microssomas (1,25 mg/mL). As placas são misturadas e após 15 minutos de incubação sob um bloco de aquecimento (25 $^\circ\text{C}$), as reações foram interrompidas pela adição de 10 μL de PAC a 60%. Uma alíquota de 100 μL é em seguida transferida e uma placa de filtro pré-tratada com carvão vegetal e a placa centrifugada a 4000 rpm durante 1 minuto. O fluxo a-

10 través, contendo o $^3\text{H}_2\text{O}$ liberado pela reação de dessaturação de SCD1 é adicionado ao fluido de cintilação e a radioatividade avaliada em uma Packard TopCount. Os dados são analisados para identificar a IC_{50} para compostos teste e compostos de referência.

Compostos representativos da invenção mostraram atividade

15 como inibidores e SCD quando testados neste ensaio. A atividade foi definida em termos de % da atividade de enzima SCD restante na concentração do composto teste desejada ou como a concentração de IC_{50} . A IC_{50} (afinidade) dos compostos de exemplo com a estearoil-CoA dessaturase é compreendida entre cerca de 20 $-\text{M}$ e 0,0001 $-\text{M}$ ou entre cerca de 5 $-\text{M}$ e 0,0001

20 $-\text{M}$ ou entre cerca de 1 $-\text{M}$ e 0,0001 $-\text{M}$.

A seguinte Tabela fornece dados que exemplificam os compostos representativos e seus dados de IC_{50} Microssomal ($-\text{M}$).

Dados de Atividade Exemplo

Exemplo	Nome do Composto	IC_{50} Microssomal ($-\text{M}$)
1	N-benzil-2-(1-(4-fluorofenetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida	0,02
1.1	N-benzil-2-(1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida	0,03
4.3	2-(1-(4-Fluorofenetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida	0,12

Exemplo	Nome do Composto	IC50 Microsomal (-M)
7.1	2-(2-(4-Fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida	0,51
7.2	4-Metil-N-(piridin-3-ilmetil)-2-(1-(4-(trifluorometil)benzil)-1H-tetrazol-5-il)tiazol-5-carboxamida	0,16
7.3	2-(2-(Ciclopropilmetil)-2H-tetrazol-5-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida	0,31
10.1	N-benzil-2-(4-benzil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida	0,06
10.14	N-benzil-2-(4-(2-cicloexiletil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida	0,24
18.1	N-benzil-2-(4-(4-fluorobenzilcarbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida	0,01
26	5-(5-benzil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiofeno-2-carboxamida	0,30
27	N-benzil-2-(3-benzilisoxazol-5-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida	0,60

Aqueles versados na técnica são cientes de uma variedade de modificações a este ensaio que podem ser úteis para avaliar a inibição de atividade de estearoil-CoA dessaturase em microsomas ou em células por compostos teste.

5 Todas as Patentes dos Estados Unidos, Publicações de Pedido de Patente dos Estados Unidos, Publicações de Patentes dos Estados Unidos, Patentes Estrangeiras, Pedidos de Patentes Estrangeiras e Publicações de não Patentes referidas nesta especificação e/ou listadas na Folha de dados de Pedido são incorporadas aqui por referência em sua totalidade.

10 A partir dos precedentes será apreciado que, embora modalidades específicas da invenção tenham sido descritas aqui para os propósitos

de ilustração, várias modificações podem ser feitas sem desviar-se do espírito e escopo da invenção. Consequentemente, a invenção não está limitada, exceto pelas reivindicações anexas.

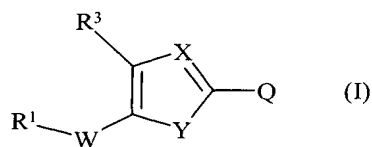
RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSTOS ORGÂNICOS"**.

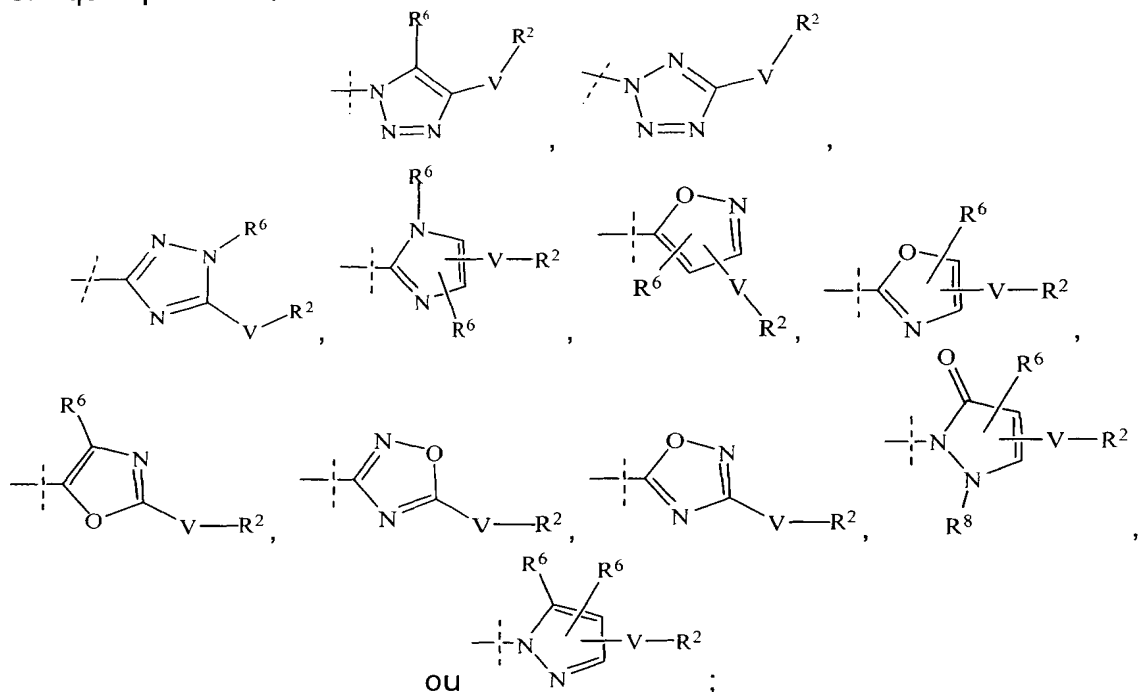
5 A presente invenção fornece derivados heterocíclicos que modulam a atividade de estearoil-CoA dessaturase. Métodos de uso de tais derivados para modular a atividade de estearoil-CoA dessaturase e composições farmacêuticas que compreendem tais derivados são também abrangidas.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto caracterizado pelo fato de ser representado pela Fórmula (I):



em que quando Q é



- 5 W é -N(R7)C(O)-, -C(O)N(R7)-, -OC(O)N(R7)-, -N(R7)C(O)O-, -N(R7)C(O)N(R7)-, -N(R7)-, -O-, -S-, -S(O)t-, -N(R7)S(O)t-, -S(O)tN(R7)-, -OS(O)tN(R7)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -N(R7)C(=N(R7a))N(R7)-, -N(R7)C(=S)N(R7)-, -N(R7)((R7a)N=C)-, -C(=N(R7a))N(R7)-, um grupo alquênico, um grupo alquínico ou uma ligação direta;
- 10 V é -N(R7)C(O)-, -N(R7)C(O)O-, -N(R7)C(O)N(R7)-, -N(R7)-, -N(R7)S(O)₂-, -O-, -S-, -S(O)t-, -N(R7)S(O)t-, -S(O)₂N(R7)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R7)-, -OC(O)N(R7)-, -C(R72)nC(O)N(R7)-, -(CR72)nC(O)-, -(CR72)nO-, -(CR72)nN(R7)-, -(CR72)nN(R7)C(O)-, -(CR72)nN(R7)C(O)N(R7)-, -C(=N(R7a))N(R7)-, um grupo alquênico, um grupo alquínico, ou uma ligação direta;
- 15 X é N ou CH;

Y é NH, O, S ou N-CH₃;

t é 1 ou 2;

n é 1-6;

5 R1 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, hidroxialquila, alcóxi, alcoxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilaquila, heteroarila e heteroarilaquila;

ou R1 é uma estrutura de múltiplos anéis tendo 2 a 4 anéis em que os anéis são independentemente selecionados do grupo consistindo em cicloalquila, heterociclila, arila e heteroarila e onde alguns ou todos os anéis
10 podem ser fundidos uns aos outros;

R2 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, hidroxialquila, alcóxi, alcoxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilaquila, heteroarila e heteroarilaquila;

ou R2 é uma estrutura de múltiplos anéis tendo 2 a 4 anéis em
15 que os anéis são independentemente selecionados do grupo consistindo em cicloalquila, heterociclila, arila e heteroarila e onde alguns ou todos os anéis podem ser fundidos uns aos outros;

R3 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, hidroxialquila, alcóxi, alcoxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila,
20 heterociclila, arila, aralquila, heteroarila, halo, trifluorometila, trifluorometoxila, ciano, nitro e -N(R7)₂;

R6 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila e aralquila;

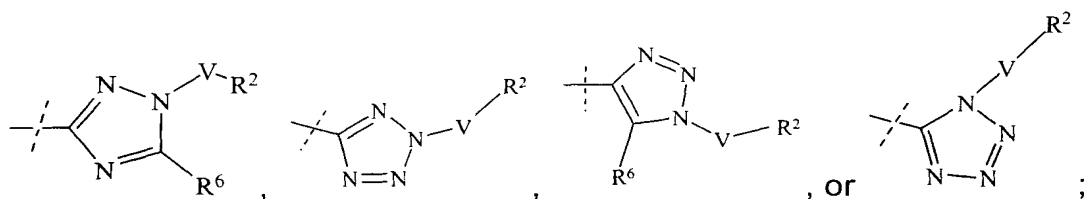
cada R7 é igual ou diferente e independentemente selecionado
25 do grupo consistindo em hidrogênio, halo, hidróxi, alquila, alquenila, alquini-la, arila, alcoxialquila, haloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, hidroxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila e aralquila;

R7a é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, cicloalquilalquila, e ciano; e

30 R8 é hidrogênio ou alquila;

ou

em que quando Q é



W é -N(R7)C(O)-, -C(O)N(R7)-, -OC(O)N(R7)-, -N(R7)C(O)O-, -N(R7)C(O)N(R7)-, -O-, -S-, -S(O)t-, -N(R7)S(O)t-, -S(O)tN(R7)-, -OS(O)tN(R7)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -N(R7)C(=N(R7a))N(R7)-, -N(R7)C(=S)N(R7)-, -N(R7)((R7a)N=C)-, -C(=N(R7a))N(R7)-, um grupo alquênico, um grupo alquínico ou uma ligação direta;

V é -S(O)t-, -S(O)2N(R7)-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R7)-, -C(R72)nC(O)N(R7)-, -(CR72)nC(O)-, -(CR72)nO-, -(CR72)nN(R7)-, -(CR72)nN(R7)C(O)-, -(CR72)nN(R7)C(O)N(R7)-, ou -C(=N(R7a))N(R7)-, um grupo alquênico, um grupo alquínico ou uma ligação direta;

10 X é N ou CH;

Y é NH, O, S ou N-CH3;

t é 1 ou 2;

n é 1-6;

R1 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquênica, hidroalquila, alcóxi, alcoalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterocíclica, heterocíclica, heteroarila e heteroarila;

ou R1 é uma estrutura de múltiplos anéis tendo 2 a 4 anéis em que os anéis são independentemente selecionados do grupo consistindo em cicloalquila, heterocíclica, arila e heteroarila e onde alguns ou todos os anéis podem ser fundidos uns aos outros;

R2 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquênica, hidroalquila, alcóxi, alcoalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterocíclica, heterocíclica, heteroarila e heteroarila;

ou R2 é uma estrutura de múltiplos anéis tendo 2 a 4 anéis em que os anéis são independentemente selecionados do grupo consistindo em cicloalquila, heterocíclica, arila e heteroarila e onde alguns ou todos os anéis podem ser fundidos uns aos outros;

R3 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila,

alquenila, hidroxialquila, alcóxi, alcoxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicli-la, arila, aralquila, heteroarila, halo, trifluorometila, trifluorometoxila, ciano, nitro e -N(R7)2;

R6 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila e aralquila;

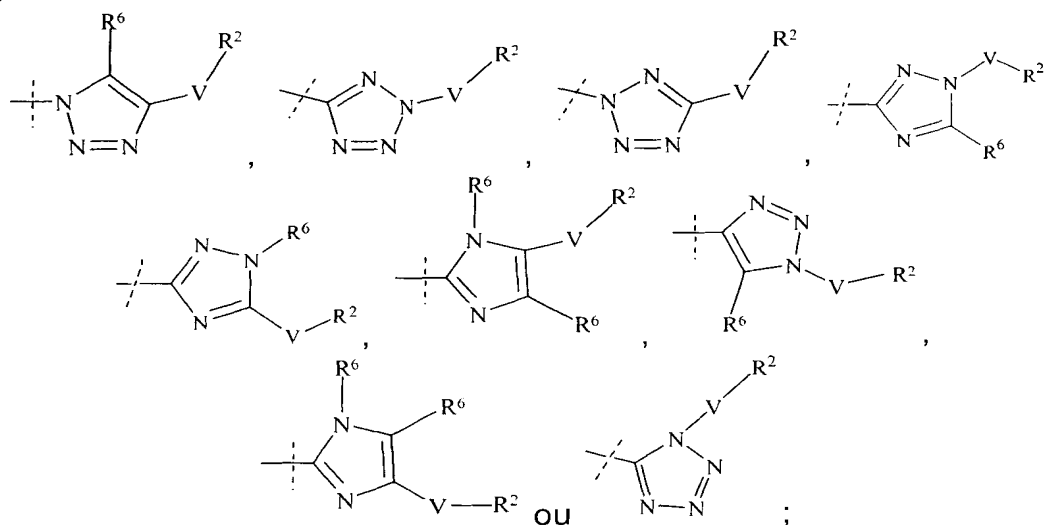
cada R7 é igual ou diferente e independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halo, hidróxi, alquila, alquenila, alquini-la, -arila, alcoxialquila, haloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, heterocicli-lalquila, hidroxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila e aralquila; e

R7a é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, cicloalquilalquila e ciano;

um estereoisômero, enantiômero ou tautômero do mesmo, uma composição farmacêutica do mesmo ou um profármaco do mesmo.

2. Composto de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que

Q é



W é -N(R7)C(O)-, -C(O)N(R7)-, -OC(O)N(R7)-, -N(R7)C(O)O-, -N(R7)C(O)N(R7)-, -O-, -S-, S(O)t-, -N(R7)S(O)t-, -S(O)tN(R7)-, -OS(O)tN(R7)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -N(R7)C(=N(R7a))N(R7)-, -N(R7)C(=S)N(R7)-, -N(R7)((R7a)N=C)-, -C(=N(R7a))N(R7)-, um grupo alquênico, um grupo alquínico ou uma ligação direta;

V é -N(R7)C(O)-, -N(R7)C(O)O-, -N(R7)C(O)N(R7)-, -N(R7)-, -

$N(R7)S(O)_2-$, $-S(O)_t-$, $-S(O)_2N(R7)-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R7)-$, $-(CR72)_nC(O)N(R7)-$, $-(CR72)_nC(O)-$, $-(CR72)_nO-$, $-(CR72)_nN(R7)-$, $-(CR72)_nN(R7)C(O)-$, $-(CR72)_nN(R7)C(O)N(R7)-$, $-C(=N(R7a))N(R7)-$, um grupo alquenileno, um grupo alquinileno ou uma ligação direta;

5 X é N ou CH;

Y é NH, O, S ou N-CH₃;

t é 1 ou 2;

n é 1-6;

R1 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, hidroxialquila, alcóxi, alcoxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilaquila, heteroarila e heteroarilaquila;

ou R1 é uma estrutura de múltiplos anéis tendo 2 a 4 anéis em que os anéis são independentemente selecionados do grupo consistindo em cicloalquila, heterociclila, arila e heteroarila e onde alguns ou todos os anéis

15 podem ser fundidos uns aos outros;

R2 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, hidroxialquila, alcóxi, alcoxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilaquila, heteroarila e heteroarilaquila;

ou R2 é uma estrutura de múltiplos anéis tendo 2 a 4 anéis em que os anéis são independentemente selecionados do grupo consistindo em cicloalquila, heterociclila, arila e heteroarila e onde alguns ou todos os anéis podem ser fundidos uns aos outros;

R3 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, hidroxialquila, alcóxi, alcoxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterociclila, arila, aralquila, heteroarila, halo, trifluorometila, trifluorometoxila, ciano, nitro e $-N(R7)_2$;

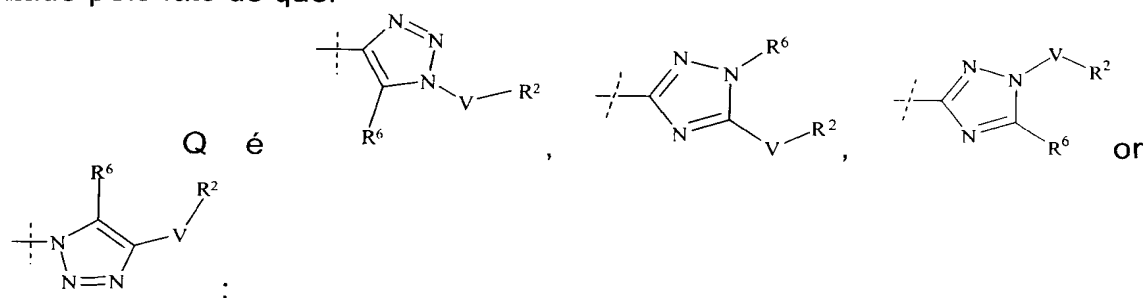
R6 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila e aralquila;

cada R7 é igual ou diferente e independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halo, hidróxi, alquila, alquenila, alquini-la, arila, alcoxialquila, haloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, hidroxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila e aralquila; e

R7a é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila e cicloalquilalquila e ciano;

um estereoisômero, enantiômero ou tautômero do mesmo, uma composição farmacêutica do mesmo ou um profármaco do mesmo.

- 5 3. Composto de acordo com a Reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que:



- W é -N(R7)C(O)-, -C(O)N(R7)-, -OC(O)N(R7)-, -N(R7)C(O)O-, -
 10 N(R7)C(O)N(R7)-, -O-, -S-, -S(O)t-, -N(R7)S(O)t-, -S(O)tN(R7)-, -
 OS(O)tN(R7)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O- ou uma ligação direta;

- V é selecionado de -C(O)N(R7)-, -S(O)t-, -S(O)2N(R7)-, -C(O)-, -
 C(O)O-, -(CR72)nC(O)N(R7)-, -(CR72)nC(O)-, -(CR72)nO-, -(CR72)n-, -
 (CR72)nN(R7)-, -(CR72)nN(R7)C(O)-, -(CR72)nN(R7)C(O)N(R7)- ou uma
 15 ligação direta;

X é N ou CH;

Y é S;

t é 1 ou 2;

n é 1-6;

- 20 R1 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alcóxi, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterociclila, heterocicli-
 lalquila, heteroarila e heteroarilalquila;

- R2 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, hidroxialquila, alcoxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila,
 25 aralquila, heterociclila, heterocicli-
 lalquila, heteroarila e heteroarilalquila;

R3 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, hidroxialquila, alcóxi, alcoxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterociclila, arila, aralquila, heteroarila, flúor, cloro, bromo, trifluorometila,

trifluorometoxila, ciano, nitro e $-N(R7)_2$;

R6 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila e aralquila; e

5 cada R7 é igual ou diferente e independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halo, hidróxi, alquila, hidroxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila e aralquila.

4. Composto de acordo com a Reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que:

W é selecionado de $-N(R7)C(O)-$, $-C(O)-$ ou $-OC(O)-$;

10 V é selecionado de $-C(O)-$, $-(CR72)_nC(O)N(R7)-$, $-(CR72)_nC(O)-$, $-(CR72)_nO-$, $-C(O)O-$, $-(CR72)_n-$, $-(CR72)_nN(R7)-$, $-(CR72)_nN(R7)C(O)-$, $-(CR72)_nN(R7)C(O)N(R7)-$ ou uma ligação direta;

15 R1 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alcóxi, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterociclila, heterocicli-
lalquila, heteroarila e heteroarilalquila;

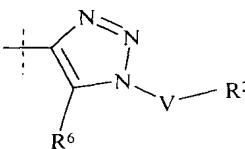
R2 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, hidroxialquila, alcoxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterocicli-
lalquila, heteroarila e heteroarilalquila;

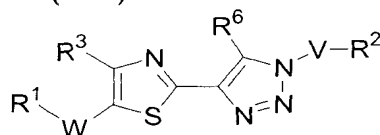
R3 é hidrogênio ou alquila;

20 R6 é hidrogênio ou alquila; e

cada R7 é igual ou diferente e independentemente hidrogênio, halo ou hidróxi.

5. Composto de acordo com a Reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que:

25  X é N; Y é S; Q é ; cujos compostos podem ser representados pela Fórmula (Ia-1) abaixo:



Fórmula (Ia-1)

em que, W é $-N(R7)C(O)-$ ou $-OC(O)-$;

V é -C(O)N(R7)-, -C(O)-, -C(O)O-, -(CR72)nC(O)N(R7)-, -
(CR72)nC(O)-, -(CR72)nO-, -(CR72)n-, -(CR72)nN(R7)-, -
(CR72)nN(R7)C(O)-, -(CR72)nN(R7)C(O)N(R7)- ou uma ligação direta;

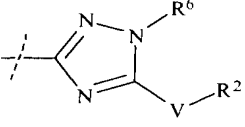
n é 1-6;

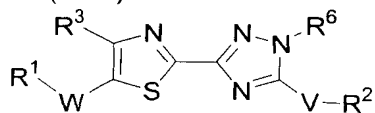
5 R1 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alcóxi, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterociclila, heterocicli-
lalquila, heteroarila e heteroarilalquila;

R2 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, hidroxialquila, alcoxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila,
10 aralquila, heterociclila, heterocicli-
lalquila, heteroarila e heteroarilalquila;

R3 é hidrogênio ou alquila; R6 é hidrogênio ou alquila; e
cada R7 é igual ou diferente e independentemente hidrogênio, halo ou hidró-
xi.

6. Composto de acordo com a Reivindicação 1 ou 2, caracteri-
15 zado pelo fato de que:

X é N; Y é S; Q é ; cujos compostos podem ser
representados pela Fórmula (Ia-3) abaixo:



Fórmula (Ia-3)

em que,

W é -N(R7)C(O)- ou -OC(O)-;

20 V é -C(O)N(R7)-, -C(O)-, -C(O)O-, -(CR72)nC(O)N(R7)-, -
(CR72)nC(O)-, -(CR72)nO-, -(CR72)n-, -(CR72)nN(R7)-, -
(CR72)nN(R7)C(O)-, -(CR72)nN(R7)C(O)N(R7)- ou uma ligação direta;

n é 1-6;

R1 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alcóxi, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterociclila, heterocicli-
25 lalquila, heteroarila e heteroarilalquila;

R2 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila,

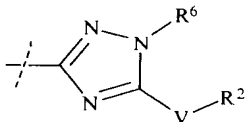
alquenila, hidroxialquila, alcoxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila e heteroarilalquila;

R3 é hidrogênio ou alquila;

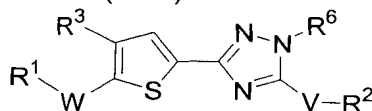
R6 é hidrogênio ou alquila; e

5 cada R7 é igual ou diferente e independentemente hidrogênio, halo ou hidróxi.

7. Composto de acordo com a Reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que:

X é CH; Y é S; Q é ; cujos compostos podem

10 ser representados pela Fórmula (Ib-1) abaixo:



Fórmula (Ib-1)

em que, W é -N(R7)C(O)- ou -OC(O)-;

V é -C(O)N(R7)-, -C(O)-, -C(O)O-, -(CR72)_nC(O)N(R7)-, -
(CR72)_nC(O)-, -(CR72)_nO-, -(CR72)_n-, -(CR72)_nN(R7)-, -
(CR72)_nN(R7)C(O)-, -(CR72)_nN(R7)C(O)N(R7)- ou uma ligação direta;

15 n é 1-6;

R1 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alcóxi, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila ou heteroarilaalquila;

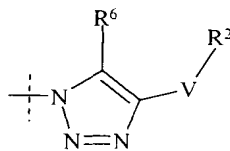
20 R2 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, hidroxialquila, alcoxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila e heteroarilalquila;

R3 é hidrogênio ou alquila;

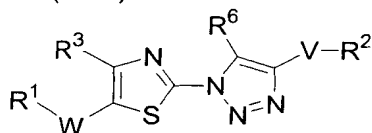
R6 é hidrogênio ou alquila; e

25 cada R7 é igual ou diferente e independentemente hidrogênio, halo ou hidróxi.

8. Composto de acordo com a Reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que:



X é N; Y é S; Q é ; cujos compostos podem ser representados pela Fórmula (Ia-2) abaixo:



Fórmula (Ia-2)

em que,

W é -N(R7)C(O)- ou -OC(O)-;

5 V é -C(O)N(R7)-, -C(O)-, -C(O)O-, -(CR72)_nC(O)N(R7)-, -
(CR72)_nC(O)-, -(CR72)_nO-, -(CR72)_n-, -(CR72)_nN(R7)-, -
(CR72)_nN(R7)C(O)-, -(CR72)_nN(R7)C(O)N(R7)- ou uma ligação direta;

n é 1-6;

10 R1 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alcóxi, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterociclila, heterocicli-
lalquila, heteroarila e heteroarilalquila;

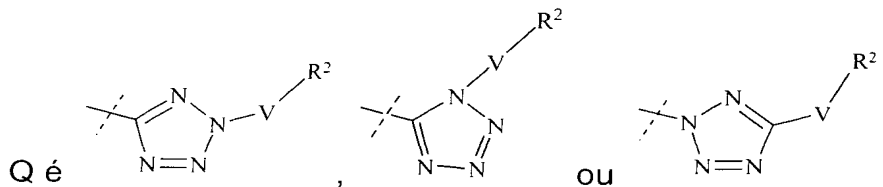
R2 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, hidroxialquila, alcoxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterocicli-
lalquila, heteroarila e heteroarilalquila;

15 R3 é hidrogênio ou alquila;

R6 é hidrogênio ou alquila; e

cada R7 é igual ou diferente e independentemente hidrogênio, halo ou hidróxi.

20 9. Composto de acordo com a Reivindicação 1 ou 2, caracteri-
zado pelo fato de que:



W é -N(R7)C(O)-, -C(O)N(R7)-, -OC(O)N(R7)-, -N(R7)C(O)O-, -
N(R7)C(O)N(R7)-, -O-, -S-, -S(O)t-, -N(R7)S(O)t-, -S(O)tN(R7)-, -
OS(O)tN(R7)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O- ou uma ligação direta;

V é -C(O)N(R7)-, -S(O)t-, -S(O)2N(R7)-, -C(O)-, -C(O)O-, -
(CR72)nC(O)N(R7)-, -(CR72)nC(O)-, -(CR72)nO-, -(CR72)nN(R7)-, -
(CR72)nN(R7)C(O)-, -(CR72)nN(R7)C(O)N(R7)- ou uma ligação direta;

X é N ou CH;

5

Y é S;

t é 1 ou 2;

n é 1-6;

R1 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila,
alcóxi, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterociclila, heterocicli-
10 lalquila, heteroarila e heteroarilalquila;

R2 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila,
alquenila, hidroxialquila, alcoxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila,
aralquila, heterociclila, heterocicilalquila, heteroarila e heteroarilalquila;

R3 é hidrogênio ou alquila; e

15

cada R7 é igual ou diferente e independentemente hidrogênio ou
alquila.

10. Composto de acordo com a Reivindicação 13, caracterizado
pelo fato de que:

W é -N(R7)C(O)-, -C(O)- ou -OC(O)-;

20

V é -C(O)-, -(CR72)nC(O)N(R7)-, -(CR72)nC(O)-, -(CR72)nO-, -
(CR72)nN(R7)-, -(CR72)nN(R7)C(O)-, -(CR72)nN(R7)C(O)N(R7)- ou uma
ligação direta;

R1 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila,
alcóxi, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterociclila, heterocicli-
25 lalquila, heteroarila e heteroarilalquila;

R2 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila,
alquenila, hidroxialquila, alcoxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila,
aralquila, heterociclila, heterocicilalquila, heteroarila e heteroarilalquila;

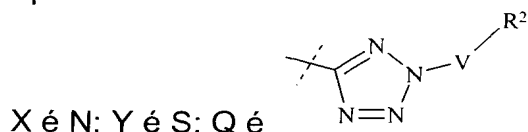
R3 é hidrogênio ou alquila; e

30

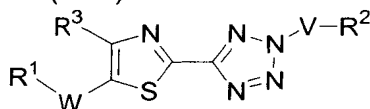
cada R7 é igual ou diferente e independentemente hidrogênio ou
alquila.

11. Composto de acordo com a Reivindicação 13, caracterizado

pelo fato de que:



X é N; Y é S; Q é ; cujos compostos podem ser representados pela Fórmula (Ia-4) abaixo:



Fórmula (Ia-4)

5 em que,

W é -N(R7)C(O)- ou -OC(O)-;

V é -(CR72)nO- ou uma ligação direta;

n é 1-6;

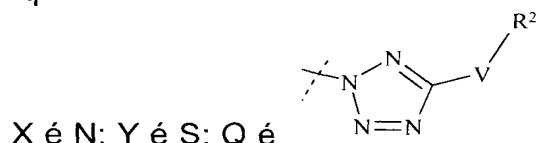
10 R1 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila e heteroarilalquila;

R2 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila e heteroarilalquila;

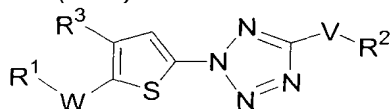
15 R3 é hidrogênio ou alquila; e

cada R7 é igual ou diferente e independentemente hidrogênio ou alquila.

12. Composto de acordo com a Reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que:



20 X é N; Y é S; Q é ; cujos compostos podem ser representados pela Fórmula (Ib-3) abaixo:



Fórmula (Ib-3)

em que,

W é -N(R7)C(O)- ou -OC(O)-;

V é uma ligação direta;

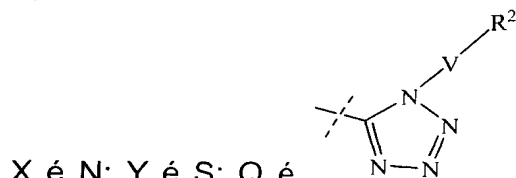
R1 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila e heteroarilalquila; e

R2 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila e heteroarilalquila;

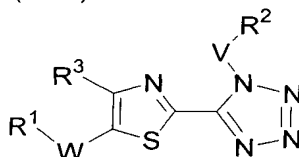
R3 é hidrogênio ou alquila; e

cada R7 é igual ou diferente e independentemente hidrogênio ou alquila.

13. Composto de acordo com a Reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que:



; cujos compostos podem ser representados pela Fórmula (Ia-5) abaixo:



Fórmula (Ia-5)

em que,

W é -N(R7)C(O)- ou -OC(O)-;

V é uma ligação direta;

n é 1-6;

R1 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila e heteroarilalquila; e

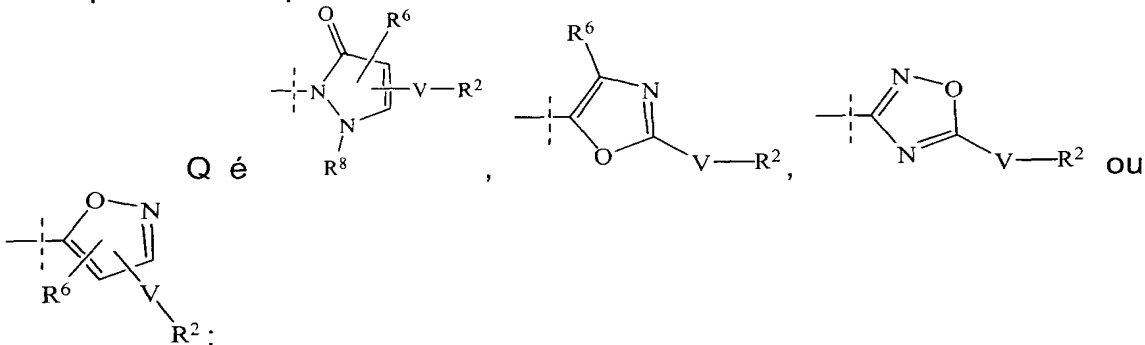
R2 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila e heteroarilalquila;

R3 é hidrogênio ou alquila; e

cada R7 é igual ou diferente e independentemente hidrogênio ou

alquila.

14. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que:



W é -N(R7)C(O)-, -OC(O)N(R7)-, -N(R7)C(O)N(R7)-, -O-, -S-, S(O)t-, -N(R7)S(O)t-, -OS(O)tN(R7)-, -C(O)-, -OC(O)-, -N(R7)C(=N(R7a))N(R7)-, -N(R7)C(=S)N(R7)-, ou -C(=N(R7a))N(R7)-, um alquenileno, um alquinileno ou uma ligação direta;

10 V é -N(R7)C(O)-, -N(R7)C(O)O-, -N(R7)C(O)N(R7)-, -N(R7)-, -N(R7)S(O)2-, -S(O)t-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R7)-, -(CR72)_nC(O)N(R7)-, -(CR72)_nC(O)-, -(CR72)_nO-, -(CR72)_n-, -(CR72)_nN(R7)-, -(CR72)_nN(R7)C(O)-, -(CR72)_nN(R7)C(O)N(R7)-, ou -C(=N(R7a))N(R7)-, um grupo alquenileno, um grupo alquinileno ou uma ligação direta;

15 X é N ou CH;

Y é NH, O, S ou N-CH₃;

t é 1 ou 2;

n é 1-6;

20 R1 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, hidroalquila, alcóxi, alcoalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilaquila, heteroarila e heteroarilaquila;

R2 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, hidroalquila, alcóxi, alcoalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilaquila, heteroarila e heteroarilaquila;

25 R3 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, hidroalquila, alcóxi, alcoalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterociclila, arila, aralquila, heteroarila, flúor, cloro, bromo, trifluorometila, trifluorometoxila, ciano, nitro e -N(R7)₂;

R6 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila e aralquila;

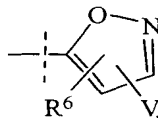
cada R7 é igual ou diferente e independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halo, hidróxi, alquila, alquenila, alquini-
 5 la, arila, alcoxialquila, haloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, hidroxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila e aralquila;

R7a é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila e cicloalquilalquila, e ciano; e

R8 é hidrogênio ou alquila.

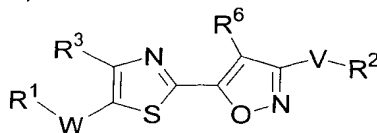
10

22. Composto de acordo com a Reivindicação 21, em que:



X é N; Y é S; Q é

R²; cujo composto pode ser representado pela Fórmula (Ia-6) abaixo:



Fórmula (Ia-6)

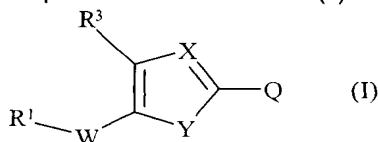
em que, W é -N(H)C(O)-; V é uma ligação direta; R1 é aralquila; R2 é aral-
 15 quila; R3 é alquila; e R6 é hidrogênio.

15. Composição farmacêutica, caracterizado pelo fato de compreender:

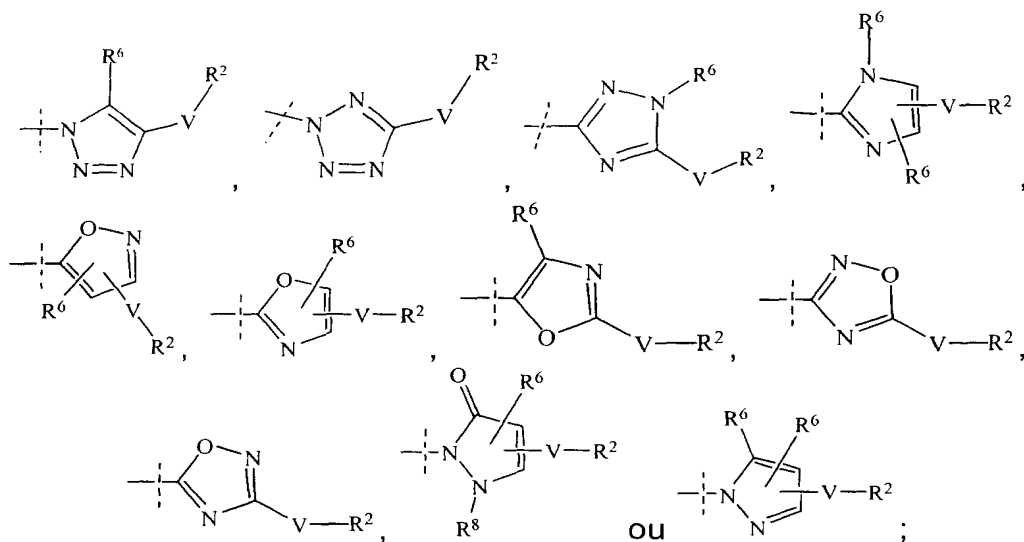
o composto de Fórmula (I) de acordo com a Reivindicação 1 e um veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

20

16. Método de inibição de atividade de estearoil-CoA dessaturase humano (hSCD) caracterizado pelo fato de compreender contatar uma fonte de hSCD com um composto de Fórmula (I):



em que quando Q é



W é -N(R7)C(O)-, -C(O)N(R7)-, -OC(O)N(R7)-, -N(R7)C(O)O-, -N(R7)C(O)N(R7)-, -N(R7)-, -O-, -S-, -S(O)t-, -N(R7)S(O)t-, -S(O)tN(R7)-, -OS(O)tN(R7)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -N(R7)C(=N(R7a))N(R7)-, -N(R7)C(=S)N(R7)-, -N(R7)((R7a)N=C)-, -C(=N(R7a))N(R7)-, um grupo alquênico, um grupo alquínico ou uma ligação direta;

V é -N(R7)C(O)-, -N(R7)C(O)O-, -N(R7)C(O)N(R7)-, -N(R7)-, -N(R7)S(O)₂-, -O-, -S-, -S(O)t-, -N(R7)S(O)t-, -S(O)₂N(R7)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R7)-, -OC(O)N(R7)-, -C(R7₂)_nC(O)N(R7)-, -(CR7₂)_nC(O)-, -(CR7₂)_nO-, -(CR7₂)_n-, -(CR7₂)_nN(R7)-, -(CR7₂)_nN(R7)C(O)-, -(CR7₂)_nN(R7)C(O)N(R7)-, -C(=N(R7a))N(R7)-, um grupo alquênico, um grupo alquínico, ou uma ligação direta;

X é N ou CH;

Y é NH, O, S ou N-CH₃;

t é 1 ou 2;

15

n é 1-6;

R1 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquênica, hidroalquila, alcóxi, alcóxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterocíclica, heterocíclicaquila, heteroarila e heteroarilaquila;

ou R1 é uma estrutura de múltiplos anéis tendo 2 a 4 anéis em que os anéis são independentemente selecionados do grupo consistindo em cicloalquila, heterocíclica, arila e heteroarila e onde alguns ou todos os anéis podem ser fundidos uns aos outros;

20

R2 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, hidroxialquila, alcóxi, alcoxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilaquila, heteroarila e heteroarilaquila;

ou R2 é uma estrutura de múltiplos anéis tendo 2 a 4 anéis em
5 que os anéis são independentemente selecionados do grupo consistindo em cicloalquila, heterociclila, arila e heteroarila e onde alguns ou todos os anéis podem ser fundidos uns aos outros;

R3 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, hidroxialquila, alcóxi, alcoxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila,
10 heterociclila, arila, aralquila, heteroarila, halo, trifluorometila, trifluorometoxila, ciano, nitro e -N(R7)2;

R6 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila e aralquila;

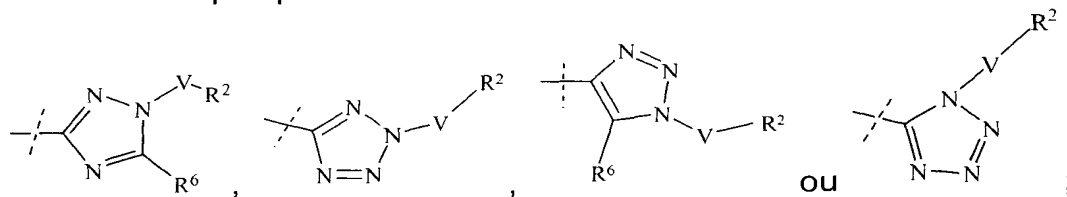
cada R7 é igual ou diferente e independentemente selecionado
15 do grupo consistindo em hidrogênio, halo, hidróxi, alquila, alquenila, alquini-la, arila, alcoxialquila, haloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, hidroxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila e aralquila;

R7a é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, cicloalquilalquila e ciano; e

20 R8 é hidrogênio ou alquila;

ou

em que quando Q é



W é -N(R7)C(O)-, -C(O)N(R7)-, -OC(O)N(R7)-, -N(R7)C(O)O-, -
N(R7)C(O)N(R7)-, -O-, -S-, -S(O)t-, -N(R7)S(O)t-, -S(O)tN(R7)-, -
25 OS(O)tN(R7)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -N(R7)C(=N(R7a))N(R7)-, -
N(R7)C(=S)N(R7)-, -N(R7)((R7a)N=C)-, -C(=N(R7a))N(R7)-, um grupo al-
quenileno, um grupo alquinileno ou uma ligação direta;

V é selecionado de -S(O)t-, -S(O)2N(R7)-, -C(O)-, -C(O)O-, -

C(O)N(R7)-, -C(R72)nC(O)N(R7)-, -(CR72)nC(O)-, -(CR72)nO-, -(CR72)n-, -(CR72)nN(R7)-, -(CR72)nN(R7)C(O)-, -(CR72)nN(R7)C(O)N(R7)-, -C(=N(R7a))N(R7)-, um grupo alquenileno, um grupo alquinileno ou uma ligação direta;

5 X é N ou CH;

Y é NH, O, S ou N-CH₃;

t é 1 ou 2;

n é 1-6;

R1 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, hidroxialquila, alcóxi, alcoxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila e heteroarilalquila;

ou R1 é uma estrutura de múltiplos anéis tendo 2 a 4 anéis em que os anéis são independentemente selecionados do grupo consistindo em cicloalquila, heterociclila, arila e heteroarila e onde alguns ou todos os anéis podem ser fundidos uns aos outros;

R2 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, hidroxialquila, alcóxi, alcoxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila;

ou R2 é uma estrutura de múltiplos anéis tendo 2 a 4 anéis em que os anéis são independentemente selecionados do grupo consistindo em cicloalquila, heterociclila, arila e heteroarila e onde alguns ou todos os anéis podem ser fundidos uns aos outros;

R3 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, hidroxialquila, alcóxi, alcoxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterociclila, arila, aralquila, heteroarila, halo, trifluorometila, trifluorometoxila, ciano, nitro e -N(R7)₂;

R6 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila e aralquila;

cada R7 é igual ou diferente e independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, -arila, alcoxialquila, haloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, heterociclila, heterocicli-

lalquila, hidroxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila e aralquila; e

R7a é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, cicloalquilalquila, e ciano;

um estereoisômero, enantiômero ou tautômero do mesmo, uma
5 composição farmacêutica do mesmo ou um profármaco do mesmo.

17. Método de tratamento de uma doença ou condição mediada por estearoil-CoA dessaturase (SCD) em um mamífero, caracterizado pelo fato de compreender:

administrar ao mamífero em necessidade do mesmo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I) de acordo com a Reivindicação 1.
10

18. Composição farmacêutica caracterizado pelo fato de compreender uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de acordo 1, em combinação com uma quantidade terapêuticamente eficaz de insulina, derivado de insulina ou mimético; secretagogo de insulina; ligante de receptor de sulfonilureia insulínica; ligante de PPAR; sensibilizante de insulina; biguanida; inibidores de alfa-glicosidade; GLP-1, GLP-1 análogo ou mimético; inibidores de DPP-IV; inibidor de HMG-CoA redutase; inibidor de esqueleto sintase; ligante de FXR ou LXR; colestiramina; fibratos; ácido nicotínico; ou aspirina.
15
20

19. Uso de um composto de Fórmula (I) de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de um distúrbio ou doença em um indivíduo mediado pela inibição de estearoil-CoA dessaturase.