

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

(21) **PI0612996-0 A2**

(22) Data de Depósito: 14/07/2006
(43) Data da Publicação: 14/12/2010
(RPI 2084)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 277/48
C07D 285/08
C07D 285/12
A61K 31/426

(54) Título: **ATIVADORES DE URÉIA GLUCOCINASE**

(30) Prioridade Unionista: 14/07/2005 EP 05106449.1

(73) Titular(es): NOVO NORDISK A/S

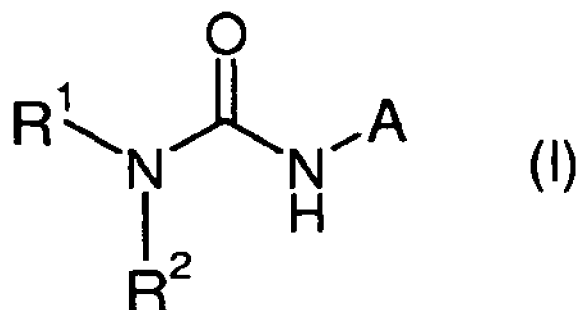
(72) Inventor(es): Anthony Murray, Jesper Lau, Lone Jeppesen,
Marit Kristiansen, Per Vedso

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006064289 de 14/07/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/006814 de 18/01/2007

(57) Resumo: Patente de Invenção: ATIVADORES DE URÉIA GLUCOCINASE. A presente invenção refere-se a um composto da fórmula geral (1) em que os substituintes são definidos mais no pedido de patente, bem como suas modalidades adicionais descritas nas modalidades anexas. A presente invenção também provê uso dos compostos da invenção para preparação de um medicamento para o tratamento de várias doenças, por exemplo, para o tratamento de diabetes do tipo 2.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**ATIVADORES DE URÉIA GLUCOCINASE**".

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a ativadores de uréia glucocinase e seu uso em tratamento de doenças variadas.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A glucocinase (GK) é uma das quatro hexocinases que são encontradas em mamíferos [Colowick, S.P. em *The Enzymes*, Vol. 9 (P. Boyer, Ed.) Academic Press, Nova York, N.Y., páginas 1-48, 1973]. A hexocinase catalisa a primeira etapa no metabolismo de glicose, isto é, a conversão de glicose em glicose-6-fosfato. A glucocinase tem uma distribuição celular limitada, sendo encontrada principalmente em células β pancreáticas e células parenquimais do fígado. Ainda, a GK é uma enzima de controle de taxa para metabolismo de glicose nesses dois tipos de células que são conhecidas desempenhar papéis críticos em homeostase de glicose do corpo todo [Chipkin, S. R., Kelly, K. L. e Ruderman, N. B. em *Joslin's Diabetes* (C. R. Khan e G. C. Wier, eds.), Lea e Febiger, Philadelphia, Pa., páginas 97-115, 1994]. A concentração de glicose na qual GK demonstra atividade médio-máxima é aproximadamente 8 mM. As outras três hexocinases são saturadas com glicose em concentrações muito menores (< 1 mM). Deste modo, o fluxo de glicose através do curso de GK aumenta conforme a concentração de glicose no sangue aumenta de níveis em jejum (5 mM) para pós-prandiais ($\approx 10-15$ mM) seguindo uma refeição contendo carboidrato [Printz, R. G., Magnuson, M. A. e Granner, D. K. em *Ann. Rev. Nutrition* Vol. 13 (R. E. Olson, D. M. Bier e D. B. McCormick, eds.), Annual Review, Inc., Palo Alto, Calif., páginas 463-496, 1993]. Essas constatações contribuíram durante uma década atrás para a hipótese de que GK funciona como um sensor de glicose em células β e hepatócitos (Meglasson, M. D. e Matschinsky, F. M., *Amer. J. Physiol.* 246, E1-E13, 1984). Nos últimos anos, estudos em animais transgênicos confirmaram que GK desempenha realmente um papel crítico em homeostase de glicose do corpo todo. Animais que não expressam GK morrem dentro de dias do nascimento com diabetes severa enquanto animais superexpressando GK têm tolerância à glicose aperfeiçoada

(Grupe, A., Hultgren, B., Ryan, A. e outros, *Cell* 83, 69-78, 1995; Ferrie, T., Riu, E., Bosch, F. e outros, *FASEB J.*, 10, 1213-1218, 1996). Um aumento em exposição de glicose é acoplado através de GK em células β para secreção de insulina aumentada e em hepatócitos para deposição de glicogênio aumentada e talvez produção de glicose menor.

A constatação de que diabetes de início na maturidade do tipo II do jovem (MODY-2) é causada por perda de mutações de função no gene de GK sugere que GK também funciona com um sensor de glicose em seres humanos (Liang, Y., Kesavan, P., Wang, L. e outros, *Biochem. J.* 309, 167-173, 1995).

Evidência adicional apoiando um papel importante para GK na regulação de metabolismo de glicose em seres humanos foi provida pela identificação de pacientes que expressam uma forma mutante de GK com atividade enzimática aumentada. Esses pacientes exibem uma hipoglicemia em jejum associada com um nível inapropriadamente elevado de insulina no plasma (Glaser, B., Kesavan, P., Heyman, M. e outros, *New England J. Med.* 338, 226-230, 1998). Embora mutações do gene de GK não são encontradas na maioria de pacientes com diabetes tipo 2, compostos que ativam GK e , então, aumentam a sensibilidade do sistema sensor de GK serão ainda úteis no tratamento da hiperglicemia característica de todos os tipos de diabetes 2. Ativadores de glucocinase vão aumentar o fluxo de metabolismo de glicose em células β e hepatócitos, que será acoplado à secreção de insulina aumentada. Tais agentes seriam úteis para tratamento de diabetes tipo II. Vários ativadores de GK são conhecidos, vide, por exemplo, US 2004/0014968 (Hofmann-La Roche Inc.), WO 2003/055482 (Novo Nordisk A/S) e WO 2004/002481 (Novo Nordisk A/S). O diabetes é caracterizado por um metabolismo de glicose prejudicado se manifestando dentre outras coisas por um nível de glicose no sangue elevado em pacientes diabéticos. Defeitos básicos levam a uma classificação do diabetes em dois grupos principais: diabetes Tipo 1, ou diabetes mellitus insulina-dependente (IDDM), que surge quando pacientes não têm células β produzindo insulina em suas glândulas pancreáticas, e diabetes Tipo 2, ou diabetes mellitus não-insulina dependente (NIDDM), que acontece em pacientes com uma função de célula β prejudicada além de uma série de outras anormalidades.

Os pacientes diabéticos do tipo 1 são atualmente tratados com insulina, enquanto a maioria dos pacientes diabéticos do tipo 2 é tratada ou com sulfoniluréias que estimulam funcionamento da célula β ou com agentes que aumentam a sensibilidade do tecido dos pacientes com relação à insulina ou com insulina. Dentre os agentes aplicados para aumentar a sensibilidade do tecido com relação à insulina metformina é um exemplo representativo.

Mesmo que sulfoniluréias sejam amplamente usadas no tratamento de NIDDM esta terapia é, na maioria dos casos, não-satisfatória: em um grande número de pacientes NIDDM sulfoniluréias não bastam para normalizar os níveis de açúcar no sangue e os pacientes estão, então, sob risco de adquirir complicações diabéticas. Também, muitos pacientes gradualmente perdem sua habilidade em responder a tratamento com sulfoniluréias e são então gradualmente forçados a tratamento com insulina. Esta mudança do paciente de agentes orais hipoglicêmicos para terapia de insulina é geralmente atribuída à exaustão das células β em pacientes NIDDM.

Em indivíduos normais, bem como em indivíduos diabéticos, o fígado produz glicose a fim de evitar hipoglicemia. Esta produção de glicose é derivada ou da liberação da glicose de depósitos de glicogênio ou de gluconeogênese, que é uma síntese intracelular *de novo* de glicose. No diabetes tipo 2, no entanto, a regulação de produção de glicose hepática é pobremente controlada e é aumentada, e pode ser dobrada após uma noite em jejum. Além disso, nesses pacientes existe uma forte correlação entre os níveis de glicose no plasma em jejum aumentados e a taxa de produção de glicose hepática. Similarmente, produção de glicose hepática será aumentada no diabetes tipo 1, se a doença não for apropriadamente controlada pelo tratamento com insulina. Uma vez que formas existentes de terapia de diabetes não levam a controle glicêmico suficiente e então são insatisfatórias, há uma demanda maior quando a novas abordagens terapêuticas. Aterosclerose, uma das doenças das artérias, é reconhecida ser a principal causa de morte nos Estados Unidos e Europa Ocidental. A seqüência patológica que leva à aterosclerose e doença cardíaca oclusiva é bem-conhecida. O primeiro estágio nesta seqüência é a formação de "estrias gordurosas" nas artérias carótidas, coronárias e cerebrais e na aorta.

Essas lesões são de cor amarela devido à presença de depósitos de lipídeo encontrados principalmente dentro de células musculares lisas e em macrófagos da camada intimal das artérias e aorta. Ainda, é postulado que a maioria do colesterol encontrado dentro das estrias gordurosas, por sua vez, dá origem ao desenvolvimento de "placa fibrosa", que consiste em células musculares lisas intimaes acumuladas carregadas com lipídeo e circundadas por lipídeo extracelular, colágeno, elastina e proteoglicanos. As células mais matriz formam uma cobertura fibrosa que cobre um depósito mais profundo de restos celulares e mais lipídeo extracelular. O lipídeo é principalmente colesterol livre e esterificado. A placa fibrosa se forma lentamente, e é provável de no devido tempo se tornar calcificada e necrótica, avançando para a "lesão complicada" que é responsável pela oclusão arterial e tendência à trombose mural e espasmo de músculo arterial que caracterizam aterosclerose avançada. Evidência epidemiológica estabeleceu assertivamente hiperlipidemia como um fator de risco primário em causar doença cardiovascular (CVD) devido à aterosclerose. Nos últimos anos, líderes da profissão médica puseram ênfase renovada na diminuição dos níveis de colesterol no plasma, e colesterol de lipoproteína de baixa densidade em particular, como uma etapa essencial em prevenção de CVD. Os limites superiores de "normal" são agora conhecidos ser significativamente menores do que até agora estimado. Como um resultado, grandes segmentos de populações Ocidentais estão conscientes de estar sob alto risco particular. Fatores de risco independentes incluem intolerância à glicose, hipertrofia ventricular esquerda, hipertensão e ser do sexo masculino. Doença cardiovascular é especialmente prevalente dentre indivíduos diabéticos, pelo menos em parte por causa da existência de fatores de risco independentes múltiplos nesta população. Tratamento bem-sucedido de hiperlipidemia na população geral, e em indivíduos diabético em particular, é então de importância médica excepcional.

Hipertensão (ou pressão sangüínea alta) é uma condição que acontece na população humana como um sintoma secundário a vários outros distúrbios tal como estenose da artéria renal, feocromocitoma ou distúrbios endócrinos. No entanto, hipertensão é também evidenciada em muitos pacientes

nos quais o agente ou distúrbio causador é desconhecido. Embora tal hipertensão "essencial" seja freqüentemente associada com distúrbios tal como obesidade, diabetes e hipertrigliceridemia, a relação entre esses distúrbios não foi elucidada. Adicionalmente, muitos pacientes mostram os sintomas de pressão sangüínea alta na ausência completa de quaisquer outros sinais de doença ou distúrbio.

Sabe-se que hipertensão pode levar diretamente à falência cardíaca, falência renal e derrame (hemorragia cerebral). Essas condições são capazes de causar morte a curto prazo em um paciente. A hipertensão pode também contribuir para o desenvolvimento de aterosclerose e doença coronária. Essas condições gradualmente enfraquecem um paciente e podem levar à morte a longo prazo.

A causa exata para hipertensão essencial é desconhecida, embora vários fatores sejam acreditados contribuir para o início da doença. Dentre tais fatores estão estresse, emoções incontroladas, liberação de hormônio desregulada (o sistema renina, angiotensina aldosterona), sal em excesso e água devido ao mau funcionamento do rim, espessamento de parede e hipertrofia da vasculatura resultando em vasos sangüíneos com constrição e fatores genéticos.

O tratamento de hipertensão essencial tem sido empreendido tendo os fatores acima em mente. Então, a faixa ampla de beta-bloqueadores, vasoconstritores, inibidores de enzima de conversão de angiotensina e similar foi desenvolvida e comercializada como anti-hipertensivos. O tratamento de hipertensão utilizando esses compostos provou ser benéfico na prevenção de morte em intervalo curto tal como falência cardíaca, falência renal e hemorragia cerebral. No entanto, o desenvolvimento de aterosclerose ou doença cardíaca devido à hipertensão durante um longo período de tempo permanece um problema. Isto implica que embora pressão sangüínea alta esteja sendo reduzida, a causa básica de hipertensão essencial não está respem quando a este tratamento. A hipertensão foi associada com níveis de insulina no sangue elevados, uma condição conhecida como hiperinsulinemia. Insulina, um hormônio peptídeo cujas ações primárias são promover utilização de glicose, síntese de proteína e

a formação e armazenamento de lipídeos neutros, também age para promover crescimento de célula vascular e aumentar a retenção de sódio renal, dentre outras coisas. Essas últimas funções podem ser realizadas sem afetar os níveis de glicose no sangue e são causas conhecidas de hipertensão. Crescimento vascular periférico, por exemplo, pode causar constrição de capilares periféricos, enquanto retenção de sódio aumenta o volume de sangue. Deste modo, diminuição de níveis de insulina em hiperinsulinêmicos pode prevenir crescimento vascular anormal e retenção de sódio causadas por níveis de insulina altos e então aliviar hipertensão.

- 10 Hipertrofia cardíaca é um fator de risco significativo no desenvolvimento de morte súbita, infarto do miocárdio e falência cardíaca congestiva. Esses eventos cardíacos são devidos, pelo menos em parte, à susceptibilidade aumentada a dano miocárdial após isquemia e reperfusão, que pode acontecer em paciente externo bem como locais perioperatórios. Há uma necessidade
- 15 médica não-satisfeita em prevenir ou minimizar resultados perioperatórios miocárdiais adversos, particularmente infarto do miocárdio perioperatório. Ambas cirurgias não-cardíacas e cardíacas estão associadas com riscos substanciais para infarto do miocárdio ou morte. Cerca de 7 milhões de pacientes sofrendo cirurgia não-cardíaca são considerados estar sob risco, com incidências de
- 20 morte perioperatória e sérias complicações cardíacas tão altas quanto 20-25% em algumas séries. Ainda, dos 400.000 pacientes sofrendo cirurgia de *by-pass* coronário anualmente, infarto do miocárdio perioperatório é estimado acontecer em 5% e morte em 1-2%. Atualmente não há nenhuma terapia de fármacos- ta área que reduza dano a tecido cardíaco de isquemia miocárdial perioperató-
- 25 ria ou aumente a resistência cardíaca a episódios isquêmicos. Tal terapia é antecipada ser salvadora de vida e reduz hospitalizações, aumenta a qualidade de vida e reduz custos de cuidado com saúde gerais de pacientes de alto risco. A obesidade é um fator de risco bem-conhecido para o desenvolvimento de muitas doenças muito comuns tal como aterosclerose, hipertensão e diabetes.
- 30 A incidência de pessoas obesas e então também dessas doenças está aumentando em todo o mundo industrializado. Com exceção de exercício, dieta e restrição alimentar nenhum tratamento farmacológico convincente para redução

de peso do corpo existe atualmente eficaz e aceitavelmente. No entanto, devido ao seu efeito indireto, mas importante, como um fator de risco em doenças mortais e comuns, será importante encontrar tratamento para obesidade e/ou meios de regulação do apetite.

- 5 O termo obesidade implica um excesso de tecido adiposo. Neste contexto obesidade é melhor vista como qualquer grau de adiposidade em excesso que ofereça um risco de saúde. A divisão entre indivíduos normais e obesos pode ser apenas aproximada, mas o risco de saúde oferecido pela obesidade é provavelmente uma seqüência contínua com adiposidade aumentada.
- 10 O estudo de Framingham demonstrou que um excesso de 20% sobre o peso desejado claramente oferecia um risco de morte (Mann, G.V., *N. Engl. Med.* 291:226, 1974). Nos Estados Unidos um painel de consenso do *National Institutes of Health* sobre obesidade concordou que 20% de aumento em peso relativo ou um índice de massa corpórea (BMI = peso do corpo em quilogramas
- 15 dividido pelo quadrado da altura em metros) acima de 85 por cento para adultos jovens constitui um risco de saúde. Através do uso desses critérios 20 a 30 por cento de homens adultos e 30 a 40 por cento de mulheres adultas nos Estados Unidos são obesos (NIH, *Ann. Intern. Med.* 103:147, 1985).

- Até mesmo obesidade leve aumenta o risco de morte prematura,
- 20 diabetes, hipertensão, aterosclerose, doença da vesícula biliar e certos tipos de câncer. No mundo ocidental industrializado a prevalência de obesidade aumentou significativamente em algumas décadas passadas. Por causa da alta prevalência de obesidade e suas conseqüências para a saúde, sua prevenção e tratamento devem ser uma prioridade de saúde pública alta.

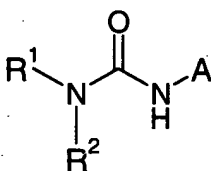
- 25 Quando a ingestão de energia excede o gasto, as calorias em excesso são armazenadas em tecido adiposo, e se este equilíbrio positivo líquido for prolongado, obesidade resulta, isto é, existem dois componentes para equilíbrio de peso, e uma anormalidade em qualquer lado (ingestão ou gasto) pode levar à obesidade. A regulação de comportamento alimentar é incompletamente compreendida. Até certo ponto o apetite é controlado por áreas separadas
- 30 no hipotálamo: um centro de alimentação no núcleo ventrolateral do hipotálamo (VLH) e um centro de saciedade no hipotálamo ventromedial (VMH). O córtex

cerebral recebe sinais positivos do centro de alimentação que estimulam comer, e o centro de saciedade modula este processo enviando impulsos inibidores para o centro de alimentação. Vários processos reguladores severos podem influenciar esses centros hipotalâmicos. O centro de saciedade pode ser
 5 ativado por aumentos em glicose e/ou insulina no plasma que seguem uma refeição. Distensão gástrica induzida por refeição é outro fator inibidor possível. Adicionalmente os centros hipotalâmicos são sensíveis a catecolaminas, e estimulação beta adrenérgica inibe comportamento de comer. Por fim, o córtex cerebral controla o comportamento de comer, e impulsos do centro de alimentação para o córtex cerebral são apenas uma *informação*. Fatores psicológicos,
 10 sociais e genéticos também influenciam a ingestão de comida.

No momento uma variedade de técnicas está disponível para realizar perda de peso inicial. Infelizmente, perda de peso inicial não é um objetivo terapêutico ótimo. Do contrário, o problema é que a maioria dos pacientes obesos eventualmente recupera o seu peso. Um meio eficaz para estabelecer e/ou
 15 sustentar perda de peso é o desafio maior no tratamento de obesidade hoje.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A invenção provê um composto de fórmula geral (I)



(I)

em que os substituintes são definidos abaixo, bem como suas modalidades
 20 adicionais descritas nas modalidades anexas.

A presente invenção também provê uso dos compostos da invenção para preparação de um medicamento para o tratamento de várias doenças, por exemplo, para o tratamento de diabetes tipo 2.

DEFINIÇÕES

25 Nas fórmulas estruturais dadas aqui e em todo do presente relatório descritivo, os termos que seguem têm o significado indicado:

O termo "opcionalmente substituído" conforme aqui usado significa que a porção que é opcionalmente substituída é ou não-substituída ou substituída com um ou mais dos substituintes especificados. Quando a porção em questão é substituída com mais de um substituinte, o substituinte pode ser igual ou diferente.

O termo "adjacente" conforme aqui usado diz respeito às posições relativas de dois átomos ou variáveis, esses dois átomos ou variáveis compartilhando uma ligação ou uma variável precedendo ou sucedendo a outra em uma especificação de variável. A título de exemplo, "átomo A adjacente a átomo B" significa que os dois átomos A e B compartilham uma ligação.

O termo "halogênio" ou "halo" significa flúor, cloro, bromo ou iodo.

O termo "per-halometila" significa trifluormetila, triclorometila, tribromometila ou triiodometila.

O uso de prefixos desta estrutura: C_{x-y} -alquila, C_{x-y} -alquenila, C_{x-y} -alquinila, C_{x-y} -cicloalila ou C_{x-y} -cicloalquil- C_{x-y} -alquenila- e similar designa radical do tipo designado tendo de a partir de x a y átomos de carbono.

O termo "alquila" conforme aqui usado, sozinho ou em combinação, refere-se a um radical hidrocarbono monovalente saturado de cadeia reta ou ramificada tendo de a partir de um a dez átomos de carbono, por exemplo, grupos C_{1-8} -alquila ou C_{1-6} -alquila. Grupos C_{1-8} alquila e grupos C_{1-6} -alquila típicos incluem, mas não estão limitados a, por exemplo, metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, sec-butila, isobutila, *terc*-butila, n-pentila, 2-metilbutila, 3-metilbutila, 4-metilpentila, neopentila, n-pentila, n-hexila, 1,2-dimetilpropila, 2,2-dimetilpropila, 1,2,2-trimetilpropila e similar. O termo " C_{1-8} -alquila" conforme aqui usado também inclui C_{3-8} -alquila secundária e C_{4-8} -alquila terciária. O termo " C_{1-6} -alquila" conforme aqui usado também inclui C_{3-6} -alquila secundária e C_{4-6} -alquila terciária.

O termo "alquenila" conforme aqui usado, sozinho ou em combinação, refere-se a um radical hidrocarbono monovalente de cadeia reta ou ramificada contendo de a partir de dois a dez átomos de carbono e pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono, por exemplo, C_{2-8} alquenila ou C_{2-6} -alquenila. Grupos C_{2-8} -alquenila e grupos C_{2-6} -alquenila típicos incluem, mas não estão

limitados a, vinila, 1-propenila, 2-propenila, iso-propenila, 1,3-butadienila, 1-butenila, 2-butenila, 3-butenila, 2-metil-1-propenila, 1-pentenila, 2-pentenila, 3-pentenila, 4-pentenila, 3-metil-2-butenila, 1-hexenila, 2-hexenila, 3-hexenila, 2,4-hexadienila, 5-hexenila e similar.

5 O termo "alquinila" conforme aqui usado sozinho ou em combinação refere-se a um radical hidrocarbono monovalente reto ou ramificado contendo de a partir de dois a dez átomos de carbono e pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono, por exemplo, C₂₋₈-alquinila ou C₂₋₆-alquinila. Grupos C₂₋₈-alquinila e grupos C₂₋₆-alquinila típicos incluem, mas não estão limitados a, etinila, 1-propinila, 2-propinila, 1-butinila, 2-butinila, 3-butinila, 1-pentinila, 2-pentinila, 3-pentinila, 4-pentinila, 1-hexinila, 2-hexinila, 3-hexinila, 5-hexinila, 2,4-hexadiinila e similar.

O termo "cicloalquila" conforme aqui usado, sozinho ou em combinação, refere-se a um radical mono-, bi- ou tricarbocíclico saturado, tendo de a partir de três a doze átomo de carbono, por exemplo, C₃₋₈-cicloalquila. Grupos C₃₋₈-cicloalquila típicos incluem, mas não estão limitados a, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, ciclooctila, biciclo[3.2.1]octila, biciclo[2.2.1]heptila, norpinila, norbonila, norcarila, adamantila e similar.

O termo "cicloalquenila" conforme aqui usado, sozinho ou em combinação, refere-se a um radical mono-, bi- ou tricarbocíclico insaturado não-aromático tendo de três a doze átomos de carbono, por exemplo, C₃₋₈-cicloalquenila. Grupos C₃₋₈-cicloalquila típicos incluem, mas não estão limitados a cicloexeno, cicloepteno e ciclopenteno e similar.

O termo "heterocíclico" ou o termo "heterociclila" conforme aqui usado, sozinho ou em combinação, refere-se a um grupo mono-, bi- ou tricarbocíclico saturado tendo três a doze átomos de carbono e um ou dois heteroátomos ou grupos adicionados selecionados de nitrogênio, oxigênio, enxofre, SO ou SO₂, por exemplo, C₃₋₈-heterociclila. Grupos C₃₋₈-heterociclila típicos incluem, mas não estão limitados a, tetraidrofurila, tetraidrotienila, tetraidropiranila, tetraidrotiopiranila, 1,4-dioxanila, 1,3-dioxanila, piperidila, pirrolidinila, morfolinila, piperazinila e similar. O termo "heterocicloalquenila" conforme aqui usado, sozinho ou em combinação, refere-se a um radical mono-, bi- ou tricíclico insa-

turado não-aromático tendo de três a doze átomos de carbono, e um ou dois heteroátomos ou grupos adicionados selecionados de nitrogênio, oxigênio, enxofre, SO ou SO₂, por exemplo, C₃₋₈-heterocicloalquenila. Grupos C₃₋₈-heterocicloalquenila típicos incluem, mas não estão limitados a, tetrapiridina, azaciclopteno, 2-pirrolina, 3-pirrolina, 2-pirazolina, imidazolina, 4H-pirano e similar.

Os termos "alcóxi" e "alquilóxi", que são termos intercomutáveis aqui, conforme aqui usado, sozinhos ou em combinação, referem-se ao radical monovalente R^aO-, em que R^a é alquila conforme acima definido, por exemplo, C₁₋₈-alquila dando C₁₋₈-alcóxi. Grupos C₁₋₈-alcóxi típicos incluem, mas não estão limitados a, metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, butóxi, *sec*-butóxi, *terc*-butóxi, pentóxi, isopentóxi, hexóxi, isoexóxi e similar.

O termo "alquenilóxi", conforme aqui usado, sozinho ou em combinação, refere-se ao radical monovalente R^aO-, em que R^a é alquenila conforme acima definido, por exemplo, C₂₋₈-alquila dando C₂₋₈-alquenilóxi. Grupos C₂₋₈-alquenilóxi típicos incluem, mas não estão limitados a, vinilóxi, propenilóxi, 2-metil-propenilóxi, butenilóxi e similar.

O termo "alqueniltio", conforme aqui usado, sozinho ou em combinação, refere-se ao radical monovalente R^aS-, em que R^a é alquenila conforme acima definido, por exemplo, C₂₋₈-alquila dando C₂₋₈-alqueniltio. Grupos C₂₋₈-alqueniltio típicos incluem, mas não estão limitados a, viniltio, propeniltio, 2-metil-propeniltio e similar.

O termo "alquiltio" conforme aqui usado, sozinho ou em combinação, refere-se a um radical monovalente reto ou ramificado compreendendo um grupo alquila conforme acima descrito ligado através de um átomo de enxofre divalente tendo sua ligação de valência livre do átomo de enxofre, por exemplo, C₁₋₆-alquiltio. Grupos C₁₋₆-alquiltio típicos incluem, mas não estão limitados a, metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, pentiltio, hexiltio e similar.

O termo "alcoxicarbonila" conforme aqui usado refere-se ao radical monovalente R^aOC(O)-, em que R^a é alquila conforme acima descrito, por exemplo, C₁₋₈-alcoxicarbonila. Grupos C₁₋₈-alcoxicarbonila típicos incluem, mas não estão limitados a, metoxicarbonila, etoxicarbonila, propoxicarbonila, iso-

propoxycarbonila, n-butoxycarbonila, *sec*-butoxycarbonila, *terc*-butoxycarbonila, 3-metilbutoxycarbonila, n-hexoxycarbonila e similar.

O termo "arila" conforme aqui usado refere-se a um radical de anel aromático carbocíclico ou a um radical de sistema de anel aromático. Arila pretende também incluir os derivados parcialmente hidrogenados dos sistemas carbocíclicos.

O termo "heteroarila", conforme aqui usado, sozinho ou em combinação, refere-se a um radical de anel aromático com, por exemplo, 5 a 7 átomos como membro, ou a um radical de sistema de anel aromático com, por exemplo, de a partir de 7 a 18 átomos como membro, contendo um ou mais heteroátomos selecionados de heteroátomos de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, em que N-óxidos e monóxidos de enxofre e dióxidos de enxofre são substituições heteroaromáticas permissíveis; tal como, por exemplo, furanila, tienila, tiofenila, pirrolila, imidazolila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, tiazolila, oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, isotiazolila, piridinila, piridazinila, pirazinila, pirimidinila, quinolinila, isoquinolinila, benzofuranila, benzotiofenila, indolila, indazolila e similar. Heteroarila pretende também incluir os derivados parcialmente hidrogenados dos sistemas heterocíclicos enumerados abaixo.

Exemplos de "arila" e "heteroarila" incluem, mas não estão limitados a, fenila, bifenila, indeno, fluoreno, naftila (1-naftila, 2-naftila), antraceno (1-antracenila, 2-antracenila, 3-antracenila), tiofeno (2-tienila, 3-tienila), furila (2-furila, 3-furila), indolila, oxadiazolila, isoxazolila, tiadiazolila, oxatriazolila, tiatriazolila, quinazolina, fluorenila, xantenila, isoindanila, benzidrilila, acridinila, tiazolila, pirrolila (1-pirrolila, 2-pirrolila, 3-pirrolila), pirazolila (1-pirazolila, 3-pirazolila, 4-pirazolila, 5-pirazolila), imidazolila (1-imidazolila, 2-imidazolila, 4-imidazolila, 5-imidazolila), triazolila (1,2,3-triazol-1-ila, 1,2,3-triazol-4-ila, 1,2,3-triazol-5-ila, 1,2,4-triazol-3-ila, 1,2,4-triazol-5-ila), oxazolila (2-oxazolila, 4-oxazolila, 5-oxazolila), isooxazolila (isooxazo-3-ila, isooxazo-4-ila, isooxazo-5-ila), isotiazolila (isotiazol-3-ila, isotiazol-4-ila, isotiazol-5-ila) tiazolila (2-tiazolila, 4-tiazolila, 5-tiazolila), piridila (2-piridila, 3-piridila, 4-piridila), pirimidinila (2-pirimidinila, 4-pirimidinila, 5-pirimidinila, 6-pirimidinila), pirazinila, piridazinila (3-piridazinila, 4-piridazinila, 5-piridazinila), quinolila (2-quinolila, 3-quinolila, 4-quinolila, 5-quinolila, 6-quinolila,

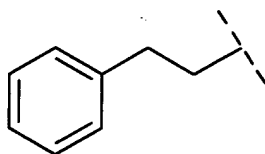
7-quinolila, 8-quinolila), isoquinolila (1-isoquinolila, 3-isoquinolila, 4-isoquinolila, 5-isoquinolila, 6-isoquinolila, 7-isoquinolila, 8-isoquinolila), benzo[b]furanila (2-benzo[b]furanila, 3-benzo[b]furanila, 4-benzo[b]furanila, 5-benzo[b]furanila, 6-benzo[b]furanila, 7-benzo[b]furanila), 2,3-diidro-benzo[b]furanila (2-(2,3-diidro-benzo[b]furanila), 3-(2,3-diidro-benzo[b]furanila), 4-(2,3-diidro-benzo[b]furanila), 5-(2,3-diidro-benzo[b]furanila), 6-(2,3-diidro-benzo[b]furanila), 7-(2,3-diidro-benzo[b]furanila)), benzo[b]tiofenila (benzo[b]tiofen-2-ila, benzo[b]tiofen-3-ila, benzo[b]tiofen-4-ila, benzo[b]tiofen-5-ila, benzo[b]tiofen-6-ila, benzo[b]tiofen-7-ila), 2,3-diidro-benzo[b]tiofenila (2,3-diidro-benzo[b]tiofen-2-ila, 2,3-diidro-benzo[b]tiofen-3-ila, 2,3-diidro-benzo[b]tiofen-4-ila, 2,3-diidro-benzo[b]tiofen-5-ila, 2,3-diidro-benzo[b]tiofen-6-ila, 2,3-diidro-benzo[b]tiofen-7-ila), indolila (1-indolila, 2-indolila, 3-indolila, 4-indolila, 5-indolila, 6-indolila, 7-indolila), indazol (1-indazolila, 3-indazolila, 4-indazolila, 5-indazolila, 6-indazolila, 7-indazolila), benzimidazolila (1-benzimidazolila, 2-benzimidazolila, 4-benzimidazolila, 5-benzimidazolila, 6-benzimidazolila, 7-benzimidazolila, 8-benzimidazolila), benzoxazolila (2-benzoxazolila, 3-benzoxazolila, 4-benzoxazolila, 5-benzoxazolila, 6-benzoxazolila, 7-benzoxazolila), benzotiazolila (2-benzotiazolila, 4-benzotiazolila, 5-benzotiazolila, 6-benzotiazolila, 7-benzotiazolila), carbazolila (1-carbazolila, 2-carbazolila, 3-carbazolila, 4-carbazolila), 5H-dibenz[b,f]azepina (5H-dibenz[b,f]azepin-1-ila, 5H-dibenz[b,f]azepin-2-ila, 5H-dibenz[b,f]azepin-3-ila, 5H-dibenz[b,f]azepin-4-ila, 5H-dibenz[b,f]azepin-5-ila), 10,11-diidro-5H-dibenz[b,f]azepina (10,11-diidro-5H-dibenz[b,f]azepin-1-ila, 10,11-diidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-ila, 10,11-diidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-ila, 10,11-diidro-5H-dibenz[b,f]azepin-4-ila, 10,11-diidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-ila), benzo[1,3]dioxol, (2-benzo[1,3]dioxol, 4-benzo[1,3]dioxol, 5-benzo[1,3]dioxol, 6-benzo[1,3]dioxol, 7-benzo[1,3]dioxol), purinila e tetrazolila (5-tetrazolila, N-tetrazolila).

A presente invenção refere-se também a análogos parcial ou completamente saturados dos sistemas de anel mencionados acima.

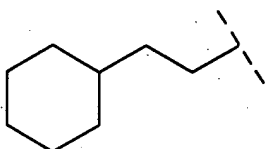
Quando dois ou mais dos termos acima definidos são usados em combinação, tal como em aril-alquila, heteroaril-alquila, cicloalquil-C₁₋₆-alquila e similar, deve ser compreendido que o primeiro radical mencionado é um substituinte do último radical mencionado, em que o ponto de substituição, isto é, o

ponto de ligação com uma outra parte da molécula, está no último dos radicais, por exemplo,

aril-alquila-:

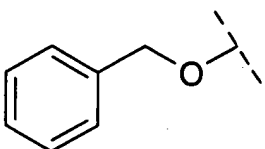


cicloalquil-alquila-:

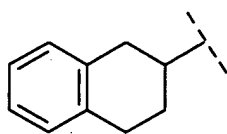


, e

5 aril-alcóxi-:



O termo "arilcicloalquila fundida", conforme aqui usado, refere-se a um grupo arila, conforme acima definido, fundido a um grupo cicloalquila, conforme acima definido e tendo o número indicado de átomos de carbono, os grupos arila e cicloalquila tendo dois átomos em comum, e em que o grupo cicloalquila é o ponto de substituição. Exemplos de "arilcicloalquila fundida" usados aqui incluem 1-indanila, 2-indanila, 1-(1,2,3,4-tetraidronaftila),



, e similar.

O termo "heteroarilcicloalquila fundida", conforme aqui usado, refere-se a um grupo heteroarila, conforme acima definido, fundido a um grupo cicloalquila, conforme acima definido e tendo o número indicado de átomos de carbono, os grupos arila e cicloalquila tendo dois átomos em comum, e em que o grupo cicloalquila é o ponto de substituição. Exemplos de heteroarilcicloalquila fundida usados aqui incluem 6,7-diidro-5H-diclopenta[b]piridina, 5,6,7,8-tetraidroquinolina, 5,6,7,8-tetraidroisoquinolina, 5,6,7,8-tetraidroquinazolina e similar. O termo "alquilsulfanila", conforme aqui usado, refere-se ao grupo R^aS- , em que R^a é alquila conforme acima descrito.

O termo "alquilsulfenila", conforme aqui usado, refere-se ao grupo

$R^aS(O)$, em que R^a é alquila conforme acima descrito.

O termo "alquilsulfonila", conforme aqui usado, refere-se ao grupo R^aSO_2- , em que R^a é alquila conforme acima descrito.

O termo "alquilsulfamoíla", conforme aqui usado, refere-se ao grupo R^aNHSO_2- , em que R^a é alquila conforme acima descrito.

O termo "dialquilsulfamoíla", conforme aqui usado, refere-se ao grupo $R^aR^bNSO_2-$, em que R^a e R^b são alquila conforme acima descrito.

O termo "alquilsulfinamoíla", conforme aqui usado, refere-se ao grupo R^aNHSO- , em que R^a é alquila conforme acima descrito.

O termo "dialquilsulfinamoíla", conforme aqui usado, refere-se ao grupo R^aR^bNSO- , em que R^a e R^b são alquila conforme acima descrito.

O termo "alquilamino", conforme aqui usado, refere-se ao grupo R^aNH- , em que R^a é alquila conforme acima descrito.

O termo "acila", conforme aqui usado, refere-se ao grupo $R^aC(O)-$, em que R^a é alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila ou heterociclila conforme acima descrito.

O termo "heteroarilóxi" conforme aqui usado, sozinho ou em combinação, refere-se ao radical monovalente R^aO- , em que R^a é heteroarila conforme acima definido.

O termo "ariloxicarbonila", conforme aqui usado, refere-se ao grupo $R^a-O-C(O)-$, em que R^a é arila conforme acima descrito.

O termo "acilóxi", conforme aqui usado, refere-se ao grupo $R^aC(O)O-$, em que R^a é alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila ou heterociclila conforme acima descrito.

O termo "arilóxi", conforme aqui usado, refere-se ao grupo R^a-O- , em que R^a é arila conforme acima descrito.

O termo "aroilóxi", conforme aqui usado, refere-se ao grupo $R^aC(O)O-$, em que R^a é arila conforme acima descrito.

O termo "heteroaroilóxi", conforme aqui usado, refere-se ao grupo $R^aC(O)O-$, em que R^a é heteroarila conforme acima descrito.

Sempre que o termo "alquila", "cicloalquila", "arila", "heteroarila" ou similar ou qualquer uma de suas raízes de prefixo aparecer em um nome de

um substituinte (por exemplo, arilalcóxiarilóxi) ele deve ser interpretado como incluindo aquelas limitações dadas acima para "alquila" e "arila".

Conforme aqui usado, o termo "oxo" deve se referir ao substituinte=O.

5 Conforme aqui usado, o termo "mercapto" deve se referir ao substituinte-SH.

Conforme aqui usado, o termo "carbóxi" deve se referir ao substituinte-C(O)OH.

10 Conforme aqui usado, o termo "ciano" deve se referir ao substituinte-CN.

Conforme aqui usado, o termo "nitro" deve se referir ao substituinte-NO₂.

Conforme aqui usado, o termo "aminossulfonila" deve se referir ao substituinte-SO₂NH₂.

15 Conforme aqui usado, o termo "sulfanila" deve se referir ao substituinte-S-.

Conforme aqui usado, o termo "sulfenila" deve se referir ao substituinte-S(O)-.

20 Conforme aqui usado, o termo "sulfonila" deve se referir ao substituinte-S(O)₂-.

Conforme aqui usado, o termo "ligação direta", em que parte de uma especificação variável estrutural, refere-se à união direta dos substituintes flanqueando (precedendo ou sucedendo) a variável tomada como uma "ligação direta".

25 O termo "inferior", conforme aqui usado, refere-se a um grupo tendo entre um e seis carbonos, e pode ser indicado com o prefixo C_{x-6}. Alquila inferior pode então ser indicada como C₁₋₆-alquila, enquanto alquilenos inferiores podem ser indicados como C₂₋₆-alquilenos.

30 Um radical tal como C_{x-y}-cicloalquil-C_{a-b}-alquenila deve designar que o ponto de ligação do radical é em parte do radical mencionado por último.

Conforme aqui usado, o termo "opcionalmente" significa que o(s) evento(s) subsequente(s) descrito(s) pode(m) ou não acontecer, e in-

clui(em) ambo(s) evento(s) que acontece(m) e eventos que não acontece(m).

Conforme aqui usado, o termo "substituído" refere-se à substituição com o substituinte ou substituintes mencionados, graus múltiplos de substituição sendo permitidos a menos que de outro modo declarado.

- 5 Conforme aqui usado, o termo "ligado" ou "-" (por exemplo, -C(O)R¹¹ que indica o ponto de ligação carbonila à *estrutura*) significa uma ligação covalente estável.

- 10 Conforme aqui usado, o termo "contém" ou "contendo" pode se referir a substituições em linha em qualquer posição ao longo dos substituintes alquila, alquenila, alquinila ou cicloalquila acima definidos com um ou mais de qualquer um de O, S, SO, SO₂, N ou N-alquila, incluindo, por exemplo, -CH₂-O-CH₂-, -CH₂-SO₂-CH₂-, -CH₂-NH-CH₃ e assim por diante.

- 15 Certos dos termos acima definidos podem acontecer mais de uma vez nas fórmulas estruturais, e quando de tal ocorrência o termo deve ser definido independentemente do outro.

- 20 Conforme aqui usado, o termo "solvato" é um complexo de estequiometria variável formado por um soluto (nesta invenção, um composto da fórmula (I)) e um solvente. Tais solventes para o propósito da presente invenção podem não interferir com a atividade biológica do soluto. Solventes podem ser, a título de exemplo, água, etanol ou ácido acético.

- 25 Conforme aqui usado, o termo "éster hidrolisável" é um éster de uma substância de fármaco(nesta invenção, um composto da fórmula (I)) que ou a) não interfere com a atividade biológica da substância de origem, mas confere àquela substância propriedades vantajosas *in vivo* tal como duração de ação, início de ação e similar ou b) é biologicamente inativo, mas é prontamente convertido *in vivo* pelo indivíduo no princípio biologicamente ativo. A vantagem é que, por exemplo, o éster bioidrolisável é oralmente absorvido do intestino e é transformado em (I) plasma. Muitos exemplos de tais são conhecidos na técnica e incluem a título de exemplo ésteres de alquila inferior (por exemplo, C₁₋₄), aciloxialquil ésteres inferiores, alcoxiaciloxialquil ésteres inferiores, alcoxiacilóxi ésteres, alquil acilamino alquil ésteres e ésteres de colina.
- 30

Conforme aqui usado, o termo "amida bioidrolisável" é uma amida

de uma substância de fármaco (nesta invenção, um composto de fórmula geral (I)) que ou a) não interfere com a atividade biológica da substância de origem, mas confere a esta substância propriedades vantajosas *in vivo* tal como duração de ação, início de ação e similar ou b) é biologicamente inativa mas prontamente convertida *in vivo* pelo indivíduo no princípio biologicamente ativo. A vantagem é que, por exemplo, a amida bioidrolisável é oralmente absorvida do intestino e é transformada em (I) em plasma. Muitos exemplos de tais são conhecidos na técnica e incluem a título de exemplo alquil amida inferiores, α -aminoácido amidas, alcoxiacil amidas e alquilaminoalquilcarbonil amidas.

Conforme aqui usado, o termo "pró-fármaco" inclui amidas bioidrolisáveis e ésteres bioidrolisáveis e também compreende a) compostos em que a funcionalidade bioidrolisável em tal pró-fármaco é compreendida no composto da fórmula (I) e b) compostos que podem ser oxidados ou biologicamente reduzidos em um dado grupo funcional para dar substâncias de fármaco de fórmula (I). Exemplos desses grupos funcionais incluem, mas não estão limitados a, 1,4-diidropiridina, N-alquilcarbonil-1,4-diidropiridina, 1,4-cicloexadieno, *terc*-butila e similar.

O termo "quantidade farmacologicamente eficaz" deve significar aquela quantidade de um fármaco ou agente farmacêutico que vai eliciar a resposta biológica ou médica de um tecido, animal ou ser humano que está sendo observado por um pesquisador ou médico. Esta quantidade pode ser uma quantidade terapeuticamente eficaz. O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" deve significar aquela quantidade de um fármaco ou agente farmacêutico que vai eliciar a resposta terapêutica de um animal ou humano que está sendo observado.

Os termos "tratamento" e "tratando" conforme aqui usado significam o tratamento e cuidado de um paciente para o propósito de combate de uma doença, distúrbio ou condição. O termo pretende incluir o espectro amplo de tratamento para um dado distúrbio do qual o paciente está sofrendo, tal como o retardo da progressão da doença, distúrbio ou condição, a mitigação ou alívio de sintomas e complicações, a prevenção da doença e/ou a cura ou eliminação da doença, distúrbio ou condição. O paciente a ser tratado é de preferência um

mamífero, em particular um ser humano.

O termo "sal farmaceuticamente aceitável" conforme aqui usado inclui sais de adição ácidos farmaceuticamente aceitáveis, sais de adição de base farmaceuticamente aceitáveis, sais de metal farmaceuticamente aceitáveis, sais de amônio e sais de amônio alquilados. Sais de adição ácidos incluem sais de ácidos inorgânicos bem como ácidos orgânicos. Exemplos representativos de ácidos inorgânicos adequados incluem ácidos clorídrico, bromídrico, iodídrico, fosfórico, sulfúrico e nítrico. Exemplos representativos de ácidos orgânicos adequados incluem ácidos fórmico, acético, tricloroacético, trifluoracético, propiônico, benzóico, cinâmico, cítrico, fumárico, glicólico, láctico, maléico, málico, malônico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metanossulfônico, etanossulfônico, tartárico, ascórbico, pamóico, bismetilenosalicílico, etanodissulfônico, glucônico, citracônico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzóico, glutâmico, benzenossulfônico, p-toluenossulfônico, sulfatos, nitratos, fosfatos, percloratos, boratos, acetatos, benzoatos, hidroxinaftoatos, glicerofosfatos e cetoglutaratos. Exemplos adicionais de sais de adição ácidos inorgânicos e orgânicos farmaceuticamente aceitáveis incluem os sais farmaceuticamente aceitáveis listados em *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 2, que é aqui incorporado a título de referência. Exemplos de sais de metal incluem sais de lítio, sódio, potássio, magnésio, zinco e cálcio. Exemplos de aminas e aminas orgânicas incluem sais de amônio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, butilamina, tetrametilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, meglumina, etilenodiamina, colina, N,N'-dibenziletilenodiamina, N-benzolfenoletilamina, N-metil-D-glucamina e guanidina. Exemplos de aminoácidos catiônicos incluem lisina, arginina e histidina.

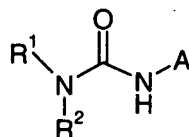
Os sais farmaceuticamente aceitáveis são preparados através de reação do composto de fórmula I com 1 a 4 equivalentes de uma base tal como hidróxido de sódio, metóxido de sódio, hidreto de sódio, *tert*-butóxido de potássio, hidróxido de cálcio e hidróxido de magnésio, em solventes tal como éter, THF, metanol, t-butanol, dioxano, isopropanol, etanol, etc. Mistura de solventes pode ser usada. Bases orgânicas tal como lisina, arginina, dietanoamina, colina, guanidina e seus derivados, etc. podem ser também usadas. Alternativa-

mente, sais de adição ácidos sempre que aplicáveis são preparados através de tratamento com ácidos tal como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido p-toluenossulfônico, ácido metanossulfônico, ácido acético, ácido cítrico, ácido maléico, ácido salicílico, ácido hidroxinaftóico, ácido ascórbico, ácido palmítico, ácido succínico, ácido benzóico, ácido benzenossulfônico e ácido tartárico em solventes tal como acetato de etila, éter, alcoóis, acetona, THF, dioxano, etc. Misturas de solventes podem ser também usadas.

Os termos "terapia de combinação", "combinado", "em combinação com" e similar, conforme aqui usado, referem-se à administração de uma formulação de dosagem farmacêutica única que compreende o composto ativador de glucocinase da presente invenção e outro(s) agente(s) ativo(s), bem como administração de cada agente(s) ativo(s) em sua própria formulação de dosagem farmacêutica separada. Em que formulações de dosagem separadas são usadas, o composto da presente invenção e outro(s) agente(s) ativo(s) pode(m) ser administrado(s) ao paciente essencialmente ao mesmo tempo, isto é, concomitantemente, ou em momentos escalonados separados, isto é, sequencialmente. Quando dados através de formulações de dosagem diferentes, a via de administração pode ser igual ou diferente para cada agente. Qualquer via de administração conhecida ou compreendida para os agentes individuais é aceitável para a prática da presente invenção.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

Em uma modalidade 1 a invenção provê um composto de fórmula geral (I)



em que R^1 é C_{1-8} -alquila, C_{2-8} -alquenila, C_{2-8} -alquinila, arila, heteroarila, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-6} -alquila, C_{3-8} -cicloalquil- C_{2-6} -alquenila, C_{3-8} -cicloalquil- C_{2-6} -alquinila, C_{3-8} -cicloalquenil- C_{1-6} -alquila, C_{3-8} -cicloalquenil- C_{2-6} -alquenila, C_{3-8} -cicloalquenil- C_{2-6} -alquinila, C_{3-8} -heterociclil- C_{1-6} -alquila, C_{3-8} -heterociclil- C_{2-6} -alque-

nila, C₃₋₈-heterociclil-C₂₋₆-alquinila, C₃₋₈-heterocicloalquenil-C₁₋₆-alquila, C₃₋₈-heterocicloalquenil-C₂₋₆-alquenila, C₃₋₈-heterocicloalquenil-C₂₋₆-alquinila, aril-C₁₋₆-alquila, aril-C₂₋₆-alquenila, aril-C₂₋₆-alquinila, heteroaril-C₁₋₆-alquila, heteroaril-C₂₋₆-alquenila, heteroaril-C₂₋₆-alquinila, (aril-C₃₋₈-cicloalquila fundida)-C₁₋₆-alquila, (aril-C₃₋₈-cicloalquila fundida)-C₂₋₆-alquenila, (aril-C₃₋₈-cicloalquila fundida)-C₂₋₆-alquinila, (heteroaril-C₃₋₈-cicloalquila fundida)-C₁₋₆-alquila, (heteroaril-C₃₋₈-cicloalquila fundida)-C₂₋₆-alquenila ou (heteroaril-C₃₋₈-cicloalquil-C₂₋₆-alquinila fundida) cada uma das quais é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes R³, R⁴, R⁵ e R⁶;

R² é C₁₋₈-alquila, C₃₋₈-cicloalquila, C₃₋₈-cicloalquil-C₁₋₈-alquila, C₃₋₈-cicloalquenila, C₃₋₈-heterociclila, C₃₋₈-heterocicloalquenila, aril-C₃₋₈-cicloalquila fundida ou heteroaril-C₃₋₈-cicloalquila fundida, cada uma das quais é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes R³⁰, R³¹, R³² e R³³;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R³⁰, R³¹, R³² e R³³ são independentemente selecionados do grupo consistindo em

- halogênio, nitro, ciano, hidróxi, oxo, carbóxi, -CF₃; ou
- -NR¹⁰R¹¹; ou

• C₁₋₆-alquila, C₂₋₆-alquenila, C₂₋₆-alquinila, C₃₋₈-cicloalquila, C₃₋₈-cicloalquil-C₁₋₆-alquila, C₃₋₈-cicloalquil-C₃₋₆-alquenila, arila, aril-C₁₋₆-alquila, aril-C₂₋₆-alquenila, heteroaril-C₁₋₆-alquila, heteroaril-C₂₋₆-alquenila, heterociclil-C₁₋₆-alquila, heterociclil-C₂₋₆-alquenila, C₁₋₆-alcóxi, C₃₋₆-alquenilóxi, C₃₋₈-cicloalcóxi, C₃₋₆-cicloalquil-C₁₋₆-alcóxi, C₃₋₈-cicloalquenil-C₁₋₆-alcóxi, C₃₋₈-heterociclil-C₁₋₆-alcóxi, aril-C₃₋₈-cicloalquenil-C₁₋₆-alcóxi, C₃₋₈-cicloalquil C₃₋₆-alquenilóxi, C₃₋₈-cicloalquenil-C₃₋₆-alquenilóxi, C₃₋₈-heterociclil-C₃₋₆-alquenilóxi, C₃₋₈-cicloalquil-arilóxi fundido, heterociclil-arilóxi fundido, aril-C₃₋₈-cicloalquenil-C₃₋₆-alquenilóxi fundido, aril-C₁₋₆-alcóxi, aril-C₃₋₆-alquenilóxi, heteroarila, heteroaril-C₁₋₆-alcóxi, heteroaril-C₃₋₆-alquenilóxi, arilóxi, heteroarilóxi, C₁₋₆-alquiltio, C₃₋₆-alqueniltio, C₃₋₆-cicloalqui-C₁₋₆-alquiltio, C₃₋₈-cicloalquenil-C₁₋₆-alquiltio, C₃₋₈-heterociclil-C₁₋₆-alquiltio, aril-C₃₋₈-cicloalquenil-C₁₋₆-alquiltio fundido, C₃₋₈-cicloalquil-C₃₋₆-alqueniltio, C₃₋₈-cicloalquenil-C₃₋₆-alqueniltio, C₃₋₈-heterociclil-C₃₋₆-alqueniltio, aril-C₃₋₈-cicloalquenil-C₃₋₆-alqueniltio, aril-C₁₋₆-alquiltio, aril-C₃₋₆-alqueniltio, heteroaril-C₁₋₆-alquiltio, heteroaril-C₃₋₆-alqueniltio, ariltio, heteroariltio amino-C₁₋₆-alquila, C₁₋₆-

alquilamino- C_{1-6} -alquila, di(C_{1-6} -alquil)amino- C_{1-6} -alquila, C_{1-6} -alquilsulfamoíla, di(C_{1-6} -alquil)sulfamoíla, C_{1-6} -alquilsulfamoíla ou di(C_{1-6} -alquil)sulfinamoíla, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{12} ; ou

5 • $-C(O)-R^{27}$, $-S(O)_2-R^{27}$, $-C(O)-NR^{13}R^{14}$, $-S(O)_2-NR^{13}R^{14}$, $-C_{1-6}$ -alquil- $C(O)-NR^{13}R^{14}$; ou

• dois substituintes selecionados de R^3 , R^4 , R^5 e R^6 ou R^{30} , R^{31} , R^{32} e R^{33} ligados aos mesmos átomos ou adjacentes juntos podem formar um radical $-O-(CH_2)_{1-3}-O-$;

10 R^{10} e R^{11} representam independentemente hidrogênio, C_{1-6} -alquila, $-C(O)-C_{1-6}$ -alquila, $-C(O)-O-C_{1-6}$ -alquila, $-C(O)-C_{3-8}$ -cicloalquila, carbóxi- C_{1-6} -alquila, $-C(O)-C_{1-6}$ -alquil- $C(O)OH$, $-S(O)_2-C_{1-6}$ -alquila, ou arila, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais halogênios;

R^{27} é C_{1-6} -alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} -alquenila, C_{2-6} -alquinila, C_{3-8} -cicloalquila, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-6} -alquila, C_{3-8} -cicloalquil- C_{2-6} -alquenila, arila, aril- C_{1-6} -alquila, arilóxi- C_{1-6} -alquila, aril- C_{2-6} -alquenila, heteroarila, C_{3-8} -heterociclila, heteroaril- C_{1-6} -alquila, C_{3-8} -heterocicilil- C_{1-6} -alquila, heteroarilóxi- C_{1-6} -alquila, carbóxi- C_{1-6} -alquila, carbóxi- C_{2-6} -alquenila, C_{1-6} -alcóxi- C_{1-6} -alquila, C_{1-6} -alcóxi- C_{2-6} -alquenila, C_{1-6} -alquiltio- C_{1-6} -alquila, $R^{10}HN-C_{1-6}$ -alquila, $R^{10}R^{11}-N-C_{1-6}$ -alquila, $R^{10}R^{11}-N-C_{2-6}$ -alquenila, $R^{10}R^{11}-N-S(O)_2-C_{1-6}$ -alquila, $R^{10}R^{11}-N-C(O)-C_{1-6}$ -alquila, C_{1-6} -alquil- $C(O)-NH-C_{1-6}$ -alquila, aril- $C(O)-NH-C_{1-6}$ -alquila, heteroaril- $C(O)-NH-C_{1-6}$ -alquila, C_{3-8} -cicloalquil- $C(O)-NH-C_{1-6}$ -alquila, C_{1-6} -alquil- $S(O)_2-NH-C_{1-6}$ -alquila, aril- $S(O)_2-NH-C_{1-6}$ -alquila, heteroaril- $S(O)_2-NH-C_{1-6}$ -alquila ou C_{3-8} -cicloalquil- $S(O)_2-NH-C_{1-6}$ -alquila, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{12} ;

25 R^{12} é halogênio, ciano, hidróxi, $-C(O)-O-C_{1-6}$ -alquila, carbóxi, $-CF_3$, C_{1-6} -alquila, arila, heteroarila, C_{1-6} -alcóxi, C_{2-6} -alquenilóxi, C_{3-8} -cicloalquilóxi, C_{3-8} -cicloalquenilóxi, C_{3-8} -heterocicililóxi, arilóxi, heteroarilóxi, aril- C_{1-6} -alcóxi, aril- C_{1-6} -alquenilóxi, heteroaril- C_{1-6} -alcóxi, heteroaril- C_{1-6} -alquenilóxi, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-6} -alcóxi, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-6} -alquenilóxi, C_{3-8} -heterocicilil- C_{1-6} -alcóxi, C_{3-8} -heterocicilil- C_{1-6} -alquenilóxi, aril- C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-6} -alcóxi fundido, aril- C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-6} -alquenilóxi, C_{1-6} -alquiltio, C_{2-6} -alqueniltio, C_{3-8} -cicloalquiltio, C_{3-8} -ciclo-

alqueniltio, C₃₋₈-heterociclitio, ariltio, heteroariltio, aril-C₁₋₆-alquiltio, aril-C₁₋₆-alqueniltio, heteroaril-C₁₋₆-alquiltio, heteroaril-C₁₋₆-alqueniltio, C₃₋₈-cicloalquil-C₁₋₆-alquiltio, C₃₋₈-cicloalquil-C₁₋₆-alqueniltio, C₃₋₈-heterociclitio-C₁₋₆-alquiltio, C₃₋₈-heterociclitio-C₁₋₆-alqueniltio, aril-C₃₋₈-cicloalquil-C₁₋₆-alquiltio fundido, aril-C₃₋₈-cicloalquil-C₁₋₆-alqueniltio fundido, -NR¹⁰R¹¹, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂CF₃ ou -S(O)₂NH₂ cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R³⁸;

R¹³ e R¹⁴ são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, C₁₋₆-alquila, hidroxi-C₁₋₆-alquila, carbóxi-C₁₋₆-alquila, arila ou heteroarila, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R¹⁵; ou R¹³ e R¹⁴ junto com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel heterocíclico de 3 a 8 membros com o dito átomo de nitrogênio, o anel heterocíclico opcionalmente contendo um ou dois heteroátomos adicionais selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre;

R¹⁵ é halogênio, ciano, hidróxi, carbóxi, -CF₃, C₁₋₆-alquila, -S(O)₂CH₃ ou -S(O)₂NH₂;

R³⁸ é halogênio ou C₁₋₆-alquila;

A é heteroarila que é substituída com pelo menos um substituinte selecionado de R⁷, R⁸ e R⁹; em que

R⁷, R⁸ e R⁹ são independentemente selecionados de

• C₁₋₆-alquila, C₁₋₆-alcóxi, C₁₋₆-alquiltio, C₃₋₆-cicloalquiltio, C₁₋₆-alquilamino, C₁₋₆-alquilsulfenila, -C₁₋₆-alquil-O-C(O)-C₁₋₆-alquila, -NH-C(O)-C₁₋₆-alquila, -C₁₋₆-alcóxi-C₁₋₆-alquila, -C₁₋₆-alquil-S-C₁₋₆-alquila ou hidroxi-C₁₋₆-alquila, cada um dos quais é substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R³⁴; ou

• -C₁₋₆-alquil-NR¹⁹R²⁰, -C₂₋₆-alquenil-NR¹⁹R²⁰, -C₁₋₆-alquil-S-R²¹, -C₁₋₆-alquil-S(O)-R²¹, -C₁₋₆-alquil-S(O)₂-R²¹, -S(O)₂-R²¹, -S(O)₂-N(R¹⁹)(C₁₋₆-alquil)-C(O)-NR²²R²³ ou -S(O)₂-NR¹⁹R²⁰, cada um dos quais é substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R²⁵; ou

• -C(O)NR²²R²³, -C₁₋₆-alquil-C(O)NR²²R²³ cada um dos quais é substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de

R^{25} ; ou dois de R^7 , R^8 e R^9 podem ser tomados juntos para formarem uma ponte C_{2-5} -alquilenos; a ponte C_{2-5} -alquilenos é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{16} ; ou

- carbóxi, nitro, hidróxi, -SCN; ou

5 • C_{2-6} -alquenila, C_{2-6} -alquinila, C_{1-6} -alquenilóxi, C_{2-6} -alqueniltio, C_{3-6} -cicloalquila, C_{3-6} -cicloalquil- C_{1-6} -alquila, C_{3-6} -cicloalcóxi, C_{3-6} -cicloalquil- C_{1-6} -alquiltio, -C(O)-O- C_{1-6} -alquila, formila, -C(O)- C_{1-6} -alquila, - C_{1-6} -alquil-C(O)-O- C_{1-6} -alquila, carbóxi- C_{1-6} -alquila cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{16} ; ou

10 • heteroarila, heteroaril- C_{1-6} -alquila, heteroaril- C_{1-6} -alcóxi, heteroaril- C_{1-6} -alquiltio, heteroaril-tio- C_{1-6} -alquila, heteroaril-óxi- C_{1-6} -alquila, heteroarilóxi, heteroariltio, -C(O)-arila ou -C(O)-heteroarila, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{17} ; ou

15 • C_{3-8} -cicloalquila, C_{3-8} -cicloalquenila, C_{3-8} -cicloalquiltio, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-6} -alquila, C_{3-8} -cicloalquenil- C_{1-6} -alquila, C_{3-6} -cicloalquil- C_{1-6} -alcóxi, C_{3-6} -cicloalquil- C_{1-6} -alquiltio, cada um dos quais é opcionalmente substituído na parte cicloalquila com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{18} ; ou

20 • C_{3-8} -heterociclila, C_{3-8} -heterociclíl- C_{1-6} -alquila, C_{3-8} -heterociclíl- C_{1-6} -alquiltio, C_{3-8} -heterociclíltio, C_{3-8} -heterociclíl-amino- C_{1-6} -alquila ou -C(O)- C_{3-8} -heterociclila, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{16} ; ou

25 • C_{1-6} -alquil- $NR^{36}R^{37}$, - C_{2-6} -alquenil- $NR^{36}R^{37}$ ou -S(O)₂- $NR^{36}R^{37}$, cada um opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{25} ; ou -C(O) $NR^{36}R^{37}$, - C_{1-6} -alquil-C(O) $NR^{36}R^{37}$ - C_{1-6} -alquil-NH- $NR^{22}R^{23}$, - C_{1-6} -alquil-NH-C(O)- C_{1-6} -alquil- $NR^{22}R^{23}$, cada um opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{26} ;

30 se mais de um substituinte R^7 , R^8 e R^9 estiver presente em A este R^7 , R^8 e R^9 adicional pode ser selecionado de halogênio ou C_{1-6} -alquila;

R^{16} , R^{17} e R^{18} são independentemente C_{1-6} -alquila, halogênio, nitro,

ciano, hidróxi, carbóxi, oxo, $-\text{CF}_3$, carbóxi- C_{1-6} -alquila, hidroxi- C_{1-6} -alquila, $-\text{C}_{1-6}$ -alquil- $\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -alquila, $-\text{C}_{1-6}$ -alquil- $\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -alquila, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ -alquil- $\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ -alquila, $-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ -alquila, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ -alquila, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ ou $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$;

5 R^{34} é halogênio, nitro, ciano, hidróxi, carbóxi, $-\text{CF}_3$; ou carbóxi- C_{1-6} -alquila, $-\text{C}_{1-6}$ -alquil- $\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -alquila, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -alquila ou $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ -alquil- $\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ -alquila cada um opcionalmente substituído com um ou mais halogênios;

10 R^{19} e R^{20} representam independentemente hidrogênio, C_{1-6} -alquila, C_{2-6} -alquenila, hidroxi- C_{1-6} -alquila, carbóxi- C_{1-6} -alquila, arila, heteroarila, C_{3-8} -cicloalquila, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-6} -alquila, C_{3-8} -heterociclila, aril- C_{1-6} -alquila, C_{3-8} -heterociclíl- C_{1-6} -alquila, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -alquila, $-\text{C}_{1-6}$ -alquil- $\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -alquila, $-\text{C}_{1-6}$ -alquil- $\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$ ou $-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_{1-6}$ -alquila, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{24} , ou R^{19} e R^{20} junto com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um
15 anel heterocíclico de 3 a 8 membros com o dito átomo de nitrogênio, o anel heterocíclico contendo opcionalmente um ou dois heteroátomos adicionais selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre, o anel heterocíclico é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{24} ;

20 R^{21} é selecionado de

- C_{1-6} -alquila, C_{2-6} -alquenila, carbóxi- C_{1-6} -alquila, C_{1-6} -alquilamino- C_{1-6} -alquila ou hidroxi- C_{1-6} -alquila, $-\text{C}_{1-6}$ -alquil- $\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$; ou

- arila, heteroarila, aril- C_{1-6} -alquila ou heteroaril- C_{1-6} -alquila, em que
25 a parte arila ou heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{24} ; ou

- C_{3-8} -cicloalquila, C_{3-8} -cicloalquenila, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-6} -alquila, C_{3-8} -cicloalquenil- C_{1-6} -alquila;

30 R^{22} e R^{23} são independentemente selecionados de hidrogênio, C_{1-6} -alquila, carbóxi- C_{1-6} -alquila, $-\text{C}_{1-6}$ -alquil- $\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -alquila, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -alquila, $-\text{C}_{1-6}$ -alquil- $\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_{1-6}$ -alquila, $-\text{C}_{1-6}$ -alquil- $\text{S}(\text{O})_3\text{H}$, C_{3-8} -cicloalquila, arila ou heteroarila; ou R^{22} e R^{23} junto com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam

um anel heterocíclico de 3 a 8 membros com o dito átomo de nitrogênio, e o anel heterocíclico contendo opcionalmente um ou dois heteroátomos adicionais selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre, o anel heterocíclico é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{24} ;

R^{36} e R^{37} são independentemente selecionados de carbóxi- C_{1-6} -alquila, - C_{1-6} -alquil-C(O)-O- C_{1-6} -alquila, -C(O)-O- C_{1-6} -alquila, - C_{1-6} -alquil-S(O)₂- C_{1-6} -alquila, C_{3-8} -cicloalquila, arila ou heteroarila; ou R^{36} e R^{37} junto com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel heterocíclico de 3 a 8 membros com o dito átomo de nitrogênio, o anel heterocíclico contendo opcionalmente um ou dois heteroátomos adicionados selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre, o anel heterocíclico é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{24} ;

R^{24} é halogênio, nitro, ciano, hidróxi, carbóxi, oxo, -CF₃, C_{1-6} -alquila, hidróxi- C_{1-6} -alquila, carbóxi- C_{1-6} -alquila, -C(O)- C_{1-6} -alquila, -C(O)- C_{3-8} -cicloalquila, -C(O)-arila, -C(O)-heteroarila, -C(O)- C_{3-8} -heterociclíl-C(O)-O- C_{1-6} -alquila, - C_{1-6} -alquil-C(O)-O- C_{1-6} -alquila, arila, heteroarila, aril- C_{1-6} -alquila, heteroaril- C_{1-6} -alquila, C_{3-8} -cicloalquila, C_{3-8} -heterociclila, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-6} -alquila, C_{3-8} -heterociclíl- C_{1-6} -alquila, - C_{1-6} -alquil-C(O)- C_{3-8} -heterociclila, -C(O)-O- C_{1-6} -alquil-arila, -NH-S(O)₂ R^{28} ou -S(O)₂ R^{28} , em que cada porção cíclica é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{29} ;

R^{25} e R^{26} são independentemente C_{1-6} -alquila, halogênio, nitro, ciano, hidróxi, -C(O)-O- C_{1-6} -alquila, carbóxi, - C_{1-6} -alquil-C(O)-O- C_{1-6} -alquila, carbóxi- C_{1-6} -alquila, carbóxi- C_{3-8} -cicloalquila, -CF₃, -S(O)₂CH₃ ou -S(O)₂NH₂;

R^{28} é C_{1-6} -alquila, carbóxi- C_{1-6} -alquila, - C_{1-6} -alquil-C(O)-O- C_{1-6} -alquila, C_{3-8} -cicloalquila, arila, aril- C_{1-6} -alquila, heteroarila opcionalmente substituída com C_{1-6} -alquila, -NH₂ ou -N(CH₃)₂;

R^{29} é halogênio, nitro, ciano, hidróxi, carbóxi, oxo, -CF₃, C_{1-6} -alquila ou C_{1-6} -alcóxi;

R^{35} é halogênio, nitro, ciano, hidróxi, -C(O)-O- C_{1-6} -alquila, carbóxi, - C_{1-6} -alquil-C(O)-O- C_{1-6} -alquila, carbóxi- C_{1-6} -alquila, -CF₃, -S(O)₂CH₃ ou -

$S(O)_2NH_2$;

bem como qualquer sal dele com um ácido ou base farmacêutica-mente aceitável, ou qualquer isômero óptico ou mistura de isômeros ópticos, incluindo uma mistura racêmica, ou quaisquer formas tautoméricas.

5 Modalidade 2. Composto de acordo com a modalidade 1, em que R^1 é C_{1-8} -alquila, C_{2-8} -alquenila, arila, heteroarila, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-6} -alquila, C_{3-8} -cicloalquil- C_{2-6} -alquenila, C_{3-8} -cicloalquenil- C_{1-6} -alquila, C_{3-8} -cicloalquenil- C_{2-6} -alquenila, C_{3-8} -heterociclil- C_{1-6} -alquila, C_{3-8} -heterociclil- C_{2-6} -alquenila, C_{3-8} -heterocicloalquenil- C_{1-6} -alquila, C_{3-8} -heterocicloalquenil- C_{2-6} -alquenila, aril- C_{1-6} -alquila ou aril- C_{2-6} -alquenila, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes R^3 , R^4 , R^5 e R^6 .

10 Modalidade 3. Composto de acordo com a modalidade 2, em que R^1 é C_{1-8} -alquila, C_{2-8} -alquenila, arila, heteroarila, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-6} -alquila, C_{3-8} -cicloalquil- C_{2-6} -alquenila, C_{3-8} -cicloalquenil- C_{1-6} -alquila, C_{3-8} -cicloalquenil- C_{2-6} -alquenila, aril- C_{1-6} -alquila ou aril- C_{2-6} -alquenila, cada uma das quais é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes R^3 , R^4 , R^5 e R^6 .

20 Modalidade 4. Composto de acordo com a modalidade 3, em que R^1 é C_{1-8} -alquila, C_{2-8} -alquenila, arila, heteroarila, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-6} -alquila, C_{3-8} -cicloalquenil- C_{1-6} -alquila ou aril- C_{1-6} -alquila, cada uma das quais é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes R^3 , R^4 , R^5 e R^6 .

25 Modalidade 5. Composto de acordo com a modalidade 4, em que R^1 é C_{1-8} -alquila, C_{2-8} -alquenila, fenila, piridinila, benzo[1,3]dioxolila, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-6} -alquila, C_{3-8} -cicloalquenil- C_{1-6} -alquila ou fenil- C_{1-6} -alquila, cada uma das quais é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes R^3 , R^4 , R^5 e R^6 .

30 Modalidade 6. Composto de acordo com a modalidade 5, em que R^1 é metila, etila, propila, butila, 3-metil-butila, 2,2-dimetilpropila, 1,3-dimetilbutila, isopropila, 3-metil-but-2-enil etenila, propenila, butenila, ciclopropil-metila, ciclopropil-etila, ciclopropil-propila, ciclobutil-metila, ciclobutil-etila, ciclobutil-propila, ciclopentil-metila, ciclopentil-etila, ciclopentil-propila, cicloexil-metila, cicloexil-etila, cicloexil-propila, cicloeptil-metila, cicloeptil-etila, cicloeptil-propila, cicloexenil-metila, cicloexenil-etila, cicloexenil-propila, cicloeptenil-metila, cicloepte-

nil-etila, cicloptenil-propila, fenila, piridinila, benzo[1,3]dioxolila, diidro-1H-indolila, benzila, fenetila, fenil-propila, biciclo[2.2.1]heptenil-metila ou biciclo[2.2.1]heptil-metila, cada uma das quais é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes R^3 , R^4 , R^5 e R^6 .

- 5 Modalidade 7. Composto de acordo com a modalidade 6, em que R^1 é metila, etila, propila, butila, 3-metil-butila, 2,2-dimetilpropila, 1,3,-dimetilbutila, isopropila, 3-metil-but-2-enil etenila, cicloexil-metila, cicloexil-etila, cicloexil-propila, cicloexenil-metila, cicloexenil-etila, cicloexenil-propila, cicloptenil-metila, cicloptenil-etila, fenila, piridinila, benzo[1,3]dioxolila, diidro-1 H-indolila, benzila, fenetila, fenilpropila, biciclo[2.2.1]heptenil-metila ou biciclo[2.2.1]heptil-metila, cada uma das quais é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes R^3 , R^4 , R^5 e R^6 .

- 15 Modalidade 8. Composto de acordo com a modalidade 7, em que R^1 é metila, etila, propila, isopropila, butila ou 3-metil-butila, cada uma das quais é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes R^3 , R^4 , R^5 e R^6 .

 Modalidade 9. Composto de acordo com a modalidade 7, em que R^1 é benzila, fenetila ou fenilpropila, opcionalmente substituída com um ou mais substituintes R^3 , R^4 , R^5 e R^6 .

- 20 Modalidade 10. Composto de acordo com a modalidade 7, em que R^1 é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes R^3 , R^4 , R^5 e R^6 .

- 25 Modalidade 11. Composto de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 10, em que R^2 é C_{1-8} -alquila, C_{3-8} -cicloalquila, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-8} -alquila ou C_{3-8} -cicloalquenila, cada uma das quais é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes R^{30} , R^{31} , R^{32} e R^{33} .

 Modalidade 12. Composto de acordo com a modalidade 11, em que R^2 é C_{3-8} -cicloalquila ou C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-8} -alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes R^{30} , R^{31} , R^{32} e R^{33} .

- 30 Modalidade 13. Composto de acordo com a modalidade 12, em que R^2 é C_{3-8} -cicloalquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes R^{30} , R^{31} , R^{32} e R^{33} .

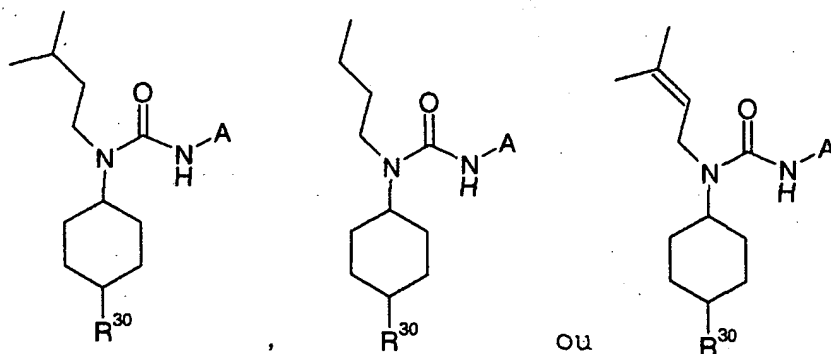
 Modalidade 14. Composto de acordo com a modalidade 11, em que

R^2 é metila, etila, propila, butila, pentila, hexila, 3-metilbutila, 3,3-dimetilbutila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, ciclopropilmetila, ciclobutilmetila, ciclopentilmetila, cicloexilmetila ou ciclopentiletila, cada uma das quais pode ser substituída com R^{30} .

- 5 Modalidade 15. Composto de acordo com a modalidade 14, em que R^2 é metilciclopentila ou metilcicloexila, cada uma das quais pode ser opcionalmente substituída com R^{30} .

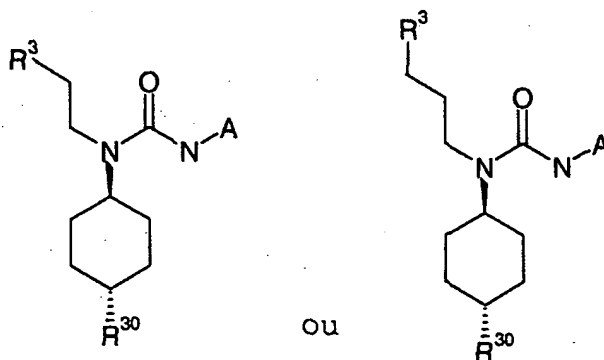
Modalidade 16. Composto de acordo com a modalidade 14, em que R^2 é cicloexila opcionalmente substituída com R^{30} .

- 10 Modalidade 17. Composto de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 16 que é



em que A e R^{30} são conforme definido na modalidade 1.

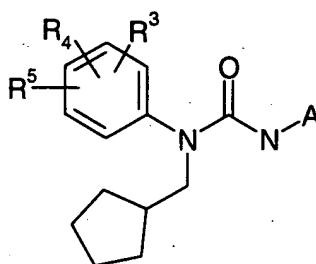
Modalidade 18. Composto de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 16, o qual é



- 15 em que A, R^3 e R^{30} são conforme definido na modalidade 1.

Modalidade 19. Composto de acordo com qualquer uma das moda-

lidades 1 a 16, o qual é



em que A, R³, R⁴, R⁵ e R³⁰ são conforme definido na modalidade 1.

Modalidade 20. Composto de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 19, em que R³, R⁴, R⁵ e R⁶ são independentemente selecionados do grupo consistindo em

- halogênio, hidróxi, carbóxi, -CF₃; ou
- -NR¹⁰R¹¹; ou
- C₁₋₆-alquila, C₂₋₆-alquenila, C₁₋₆-alcóxi, C₃₋₆-alquenilóxi, C₃₋₈-cicloalquila, C₃₋₈-cicloalcóxi, C₃₋₈-cicloalquil-C₁₋₆-alquila, C₃₋₆-cicloalquil-C₁₋₆-alcóxi, C₃₋₈-cicloalquenil-C₁₋₆-alcóxi, fenil-C₁₋₆-alcóxi, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R¹²; ou
- fenila, fenóxi, benzilóxi, indanilóxi, benzo[1,3]dioxolilóxi, feniltio ou benziltio; ou
- -C(O)-R²⁷, -S(O)₂-R²⁷, -C(O)-NR¹³R¹⁴ ou -S(O)₂-NR¹³R¹⁴; ou
- dois substituintes selecionados de R³, R⁴, R⁵ e R⁶ ligados aos mesmos átomos ou adjacentes podem formar um radical -O-(CH₂)₁₋₃-O-.

Modalidade 21. Composto de acordo com a modalidade 20, em que R³, R⁴, R⁵ e R⁶ são independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, -CF₃, C₁₋₆-alquila, C₂₋₆-alquenila, C₁₋₆-alcóxi, fenila, fenóxi, benzilóxi, indanilóxi, benzo[1,3]dioxolilóxi, feniltio, benziltio, fenil-C₁₋₆-alcóxi, C₃₋₈-cicloalquila, C₃₋₈-cicloalcóxi ou C₃₋₆-cicloalquil-C₁₋₆-alcóxi, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R¹²; ou -NR¹⁰R¹¹, -C(O)-R²⁷, -S(O)₂-R²⁷, -C(O)-NR¹³R¹⁴ ou -S(O)₂-NR¹³R¹⁴.

Modalidade 22. Composto de acordo com a modalidade 21, em que

R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, CF_3 , C_{1-6} -alquila, C_{1-6} -alcóxi, fenóxi, benzilóxi, feniltio, benziltio, C_{3-8} -cicloalquila, C_{3-8} -cicloalcóxi ou C_{3-6} -cicloalquil- C_{1-6} -alcóxi, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{12} ; ou $-NR^{10}R^{11}$, $-C(O)-R^{27}$, $-S(O)_2-R^{27}$, $-C(O)-NR^{13}R^{14}$ ou $-S(O)_2-NR^{13}R^{14}$.

Modalidade 23. Composto de acordo com a modalidade 21, em que R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são independentemente selecionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, $-CF_3$, metila, etila, propila, butila, isopropila, *terc*-butila, etenila, propenila, butenila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, fenila, metóxi, etóxi, propóxi, butóxi, isopropóxi, isobutóxi, *terc*-butóxi, ciclo-hexilóxi, fenóxi, benzilóxi, indanilóxi, benzo[1,3]dioxililóxi, ciclopropil-metóxi, ciclopropil-etóxi, ciclopropil-propóxi, ciclobutil-metóxi, ciclobutil-etóxi, ciclobutil-propóxi, ciclopentil-metóxi, ciclopentil-etóxi, ciclopentil-propóxi, cicloexil-metóxi, cicloexil-etóxi, cicloexil-propóxi, cicloeptil-metóxi, cicloeptil-etóxi, cicloeptil-propóxi, feniletóxi, feniltio ou benziltio, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{12} ; ou $-NR^{10}R^{11}$, $-C(O)-R^{27}$, $-S(O)_2-R^{27}$, $-C(O)-NR^{13}R^{14}$ ou $-S(O)_2-NR^{13}R^{14}$.

Modalidade 24. Composto de acordo com a modalidade 23 em que R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são independentemente selecionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, $-CF_3$, metila, etila, propila, metóxi, etóxi, propóxi, butóxi, isopropóxi, isobutóxi, *terc*-butóxi, cicloexilóxi, fenóxi, benzilóxi, indanilóxi, benzo[1,3] dioxililóxi, fenilmetóxi, feniletóxi, feniltio ou benziltio, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{12} ; ou $-NR^{10}R^{11}$, $-C(O)-R^{27}$, $-S(O)_2-R^{27}$, $-C(O)-NR^{13}R^{14}$ ou $-S(O)_2-NR^{13}R^{14}$.

Modalidade 25. Composto de acordo com a modalidade 24, em que R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são independentemente selecionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, $-CF_3$, metila, metóxi, etóxi, propóxi, butóxi, fenóxi, benzilóxi, feniltio ou benziltio, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{12} .

Modalidade 26. Composto de acordo com a modalidade 25, em que

R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são independentemente selecionados do grupo consistindo em fenóxi e benzilóxi, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{12} .

5 Modalidade 27. Composto de acordo com a modalidade 25, em que R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são independentemente selecionados do grupo consistindo em F, Cl, Br ou $-CF_3$.

Modalidade 28. Composto de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 27, em que R^{30} , R^{31} , R^{32} e R^{33} são independentemente selecionados do grupo consistindo em

- 10
- halogênio, hidróxi, carbóxi, $-CF_3$; ou
 - $-NR^{10}R^{11}$; ou
 - C_{1-6} -alquila, C_{2-6} -alquenila, C_{1-6} -alcóxi, C_{3-6} -alquenilóxi, C_{3-8} -cicloalquila, C_{3-8} -cicloalcóxi, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-6} -alquila, C_{3-6} -cicloalquil- C_{1-6} -alcóxi, C_{3-8} -cicloalquenil- C_{1-6} -alcóxi, cada um dos quais é opcionalmente substituído
- 15 com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{12} ; ou
- fenila, fenóxi, benzilóxi, indanilóxi, benzo[1,3]dioxilóxi, feniltio ou benziltio; ou
 - $-C(O)-R^{27}$, $-S(O)_2-R^{27}$, $-C(O)-NR^{13}R^{14}$ ou $-S(O)_2-NR^{13}R^{14}$; ou
 - dois substituintes selecionados de R^{33} , R^{31} , R^{32} e R^{33} ligados aos
- 20 mesmos átomos ou adjacentes podem formar um radical $-O-(CH_2)_{1-3}-O-$.

Modalidade 29. Composto de acordo com a modalidade 28, em que R^{30} , R^{31} , R^{32} e R^{33} são independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, $-CF_3$, C_{1-6} -alquila, C_{2-6} -alquenila, C_{1-6} -alcóxi, fenóxi, fenila, benzilóxi, feniltio, benziltio, C_{3-8} -cicloalquila, C_{3-8} -cicloalcóxi ou C_{3-6} -cicloalquil- C_{1-6} -alcóxi, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{12} ; ou $-C(O)-R^{27}$, $-S(O)_2-R^{27}$, $-C(O)-NR^{13}R^{14}$ ou $-S(O)_2-NR^{13}R^{14}$.

25

Modalidade 30. Composto de acordo com a modalidade 28, em que R^{30} , R^{31} , R^{32} e R^{33} são independentemente selecionados do grupo consistindo

30 em F, Cl, Br, $-CF_3$, metila, etila, propila, butila, isopropila, *terc*-butila, etenila, propenila, butenila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, fenila, metóxi, etóxi, propóxi, butóxi, *terc*-butóxi, cicloexilóxi, fenóxi, benzilóxi, indanilóxi,

benzo[1,3]dioxolilóxi, ciclopropil-metóxi, ciclopropil-etóxi, ciclopropil-propóxi, ciclobutil-metóxi, ciclobutil-etóxi, ciclobutil-propóxi, ciclopentil-metóxi, ciclopentil-etóxi, ciclopentil-propóxi, cicloexil-metóxi, cicloexil-etóxi, cicloexil-propóxi, cicloeptil-metóxi, cicloeptil-etóxi, cicloeptil-propóxi, feniltio ou benziltio, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{12} ; ou $-C(O)-R^{27}$, $-S(O)_2-R^{27}$, $-C(O)-NR^{13}R^{14}$ ou $-S(O)_2-NR^{13}R^{14}$.

Modalidade 31. Composto de acordo com a modalidade 30, em que R^{30} , R^{31} , R^{32} e R^{33} são independentemente selecionados do grupo consistindo em metila, etila, propila, butila, isopropila, *terc*-butila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, metóxi, etóxi, propóxi, butóxi, *terc*-butóxi, fenila, fenóxi, benzilóxi, ciclopropil-metóxi, ciclopropil-etóxi, ciclobutil-metóxi, ciclobutil-etóxi, ciclopentil-metóxi, ciclopentil-etóxi, cicloexil-metóxi, cicloexil-etóxi, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{12} .

Modalidade 32. Composto de acordo com a modalidade 31 em que R^{30} , R^{31} , R^{32} e R^{33} são independentemente selecionados do grupo consistindo em metila, etila, propila, isopropila, *terc*-butila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, fenila, metóxi, etóxi, propóxi, butóxi, *terc*-butóxi, benzilóxi ou ciclopropil-metóxi, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{12} .

Modalidade 33. Composto de acordo com a modalidade 32, em que R^{30} , R^{31} , R^{32} e R^{33} são independentemente selecionados do grupo consistindo em metila ou etila, cada uma das quais é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{12} .

Modalidade 34. Composto de acordo com a modalidade 32, em que R^{30} , R^{31} , R^{32} e R^{33} são independentemente selecionados do grupo consistindo em ciclopentila ou cicloexila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{12} .

Modalidade 35. Composto de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 34, em que R^{10} e R^{11} representam independentemente hidrogênio, C_{1-6} -alquila, $-C(O)-C_{1-6}$ -alquila, carbóxi- C_{1-6} -alquila, $-C(O)-C_{3-8}$ -cicloalquila ou -

$S(O)_2-C_{1-6}$ -alquila.

Modalidade 36. Composto de acordo com a modalidade 35, em que R^{10} e R^{11} representam independentemente hidrogênio, $-C(O)-C_{1-6}$ -alquila, $-C(O)-C_{3-8}$ -cicloalquila ou $-S(O)_2-C_{1-6}$ -alquila.

5 Modalidade 37. Composto de acordo com a modalidade 35, em que R^{10} e R^{11} representam independentemente hidrogênio, metila, etila, propila, butila, $-C(O)$ -metila, $-C(O)$ -etila, $-C(O)$ -propila, $-C(O)$ -isopropila, $-C(O)$ -butila, $-C(O)$ -ciclopentila, $-S(O)_2$ -metila, carbóxi-etila, carbóxi-propila ou carbóxi-butila.

10 Modalidade 38. Composto de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 37, em que R^{27} é C_{1-6} -alquila, C_{1-6} -alcóxi, C_{2-6} -alquenila, C_{2-6} -alquinila, C_{3-8} -cicloalquila, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-6} -alquila, arila, aril- C_{1-6} -alquila, aril- C_{2-6} -alquenila, heteroarila, heteroaril- C_{1-6} -alquila, carbóxi- C_{1-6} -alquila, C_{1-6} -alcóxi- C_{1-6} -alquila, C_{1-6} -alquiltio- C_{1-6} -alquila, $R^{10}HN-C_{1-6}$ -alquila, $R^{10}R^{11}N-C_{1-6}$ -alquila, $R^{10}R^{11}N-S(O)_2-C_{1-6}$ -alquila ou $R^{10}R^{11}N-C(O)-C_{1-6}$ -alquila, cada uma das
15 quais é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{12} .

Modalidade 39. Composto de acordo com a modalidade 38, em que R^{27} é C_{1-6} -alquila, C_{1-6} -alcóxi, C_{3-8} -cicloalquila, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-6} -alquila, aril- C_{1-6} -alquila, aril- C_{2-6} -alquenila, arila, heteroarila, heteroaril- C_{1-6} -alquila, carbóxi-
20 C_{1-6} -alquila, C_{1-6} -alcóxi- C_{1-6} -alquila, $R^{10}HN-C_{1-6}$ -alquila, $R^{10}R^{11}N-C_{1-6}$ -alquila, $R^{10}R^{11}N-S(O)_2-C_{1-6}$ -alquila ou $R^{10}R^{11}N-C(O)-C_{1-6}$ -alquila, cada uma das quais é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{12} .

Modalidade 40. Composto de acordo com a modalidade 39, em que
25 R^{27} é C_{1-6} -alquila, C_{1-6} -alcóxi, C_{3-8} -cicloalquila, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-6} -alquila, arila, heteroaril- C_{1-6} -alquila, aril- C_{1-6} -alquila, C_{1-6} -alcóxi- C_{1-6} -alquila, carbóxi- C_{1-6} -alquila ou heteroarila, cada uma das quais é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{12} .

Modalidade 41. Composto de acordo com a modalidade 40, em que
30 R^{27} é metila, etila, propila, n-butila, isobutila, ciclopropila, ciclopentila, ciclopropilmetila, fenila, piridila, tiofeno, imidazol ou tiazol, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente sele-

cionados de R^{12} .

Modalidade 42. Composto de acordo com a modalidade 41, em que R^{27} é metila, etila, propila, n-butila, isobutila, ciclopropila, ciclopentila, ciclopropilmetila, fenila, piridila, tiofeno, imidazol ou tiazol.

5 Modalidade 43. Composto de acordo com a modalidade 42, em que R^{27} é metila, etila ou propila.

Modalidade 44. Composto de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 43, em que R^{12} é halogênio, $-CF_3$, $-CN$, C_{1-6} -alquila, C_{1-6} -alcóxi, C_{1-6} -alquiltio, C_{2-6} -alquenilóxi, C_{3-8} -cicloalquilóxi, C_{3-8} -cicloalquenilóxi, arilóxi, aril- C_{1-6} -alcóxi, 10 C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-6} -alcóxi, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-6} -alquenilóxi, C_{3-8} -heterociclil- C_{1-6} -alcóxi ou C_{3-8} -heterociclil- C_{1-6} -alquenilóxi, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{38} ; ou $NR^{10}R^{11}$ ou $-S(O)_2-C_{1-6}$ -alquila.

Modalidade 45. Composto de acordo com a modalidade 44 em que 15 R^{12} é halogênio, $-CF_3$, $-CN$, C_{1-6} -alquila, C_{1-6} -alcóxi, C_{1-6} -alquiltio, C_{3-8} -cicloalquilóxi, arilóxi, aril- C_{1-6} -alcóxi, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-6} -alcóxi ou C_{3-8} -heterociclil- C_{1-6} -alcóxi, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{38} ; ou $NR^{10}R^{11}$ ou $-S(O)_2-C_{1-6}$ -alquila.

20 Modalidade 46. Composto de acordo com a modalidade 45 em que R^{12} é F, Cl, Br, $-CF_3$, $-CN$, metila, etila, propila, butila, isopropila, *terc*-butila, metóxi, metiltio, etóxi, propóxi, butóxi, fenóxi, benzilóxi, ciclopropil-metóxi, ciclopropil-etóxi, ciclobutil-metóxi, ciclobutil-etóxi, ciclopentil-metóxi, ciclopentil-etóxi, cicloexil-metóxi, cicloexil-etóxi, $-NHC(O)CH_3$ ou $-S(O)_2-CH_3$.

25 Modalidade 47. Composto de acordo com a modalidade 46, em que R^{12} é F, Cl, Br, $-CF_3$, $-CN$, metila, etila, isopropila, *terc*-butila, metóxi, metiltio, etóxi, ciclopropil-metóxi, $-NHC(O)CH_3$ ou $-S(O)_2-CH_3$.

Modalidade 48. Composto de acordo com a modalidade 47, em que R^{12} é F, Cl, Br, metila ou etila.

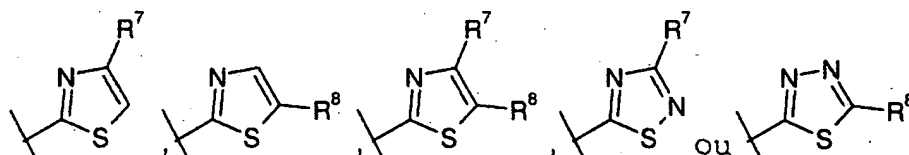
30 Modalidade 49. Composto de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 48, em que R^{13} e R^{14} são independentemente selecionados de hidrogênio e C_{1-6} -alquila; ou R^{13} e R^{14} junto com o nitrogênio ao qual eles estão

ligados formam um anel heterocíclico de 3 a 8 membros com o dito átomo de nitrogênio.

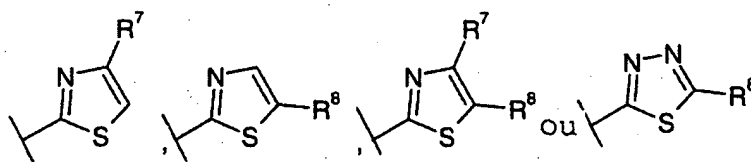
Modalidade 50. Composto de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 49, em que R^{15} é selecionado de F, Cl, Br, hidróxi, carbóxi, $-CF_3$ ou C_{1-6} -alquila.

Modalidade 51. Composto de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 50, em que R^{38} é F, Cl, Br, metila ou etila.

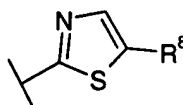
Modalidade 52. Composto de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 51, em que A é



Modalidade 53. Composto de acordo com a modalidade 52, em que A é



Modalidade 54. Composto de acordo com a modalidade 53, em que A é



Modalidade 55. Composto de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 54, em que A é substituído com pelo menos um substituinte R^7 , R^8 ou R^9 independentemente selecionado de

- C_{1-6} -alquila, C_{1-6} -alquiltio, C_{3-6} -cicloalquiltio, cada um dos quais é substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{34} ; ou

- $-C_{1-6}$ -alquil- $NR^{19}R^{20}$, $-S(O)_2-R^{21}$, $-S(O)_2-NR^{19}R^{20}$ ou $-S(O)_2-N(R^{19})$ (C_{1-6} -alquil)- $C(O)-NR^{22}R^{23}$, cada um dos quais é substituído com um ou mais

substituintes independentemente selecionados de R^{25} ; ou

- $-C(O)-O-C_{1-6}$ -alquila, C_{3-6} -cicloalquil- C_{1-6} -alquiltio ou carbóxi- C_{1-6} -alquila, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{16} ; ou

5 • C_{3-8} -cicloalquila ou C_{3-8} -cicloalquiltio, cada um dos quais é opcionalmente substituído na parte cicloalquila com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{18} ; ou

- $-C_{1-6}$ -alquil- $NR^{36}R^{37}$ ou $-S(O)_2-NR^{36}R^{37}$, cada um opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{25} ; ou

10 • $-C_{1-6}$ -alquil- $C(O)NR^{36}R^{37}$, ou $-C_{1-6}$ -alquil-NH- $C(O)-C_{1-6}$ -alquil- $NR^{22}R^{23}$, cada um opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{26} .

Modalidade 56. Composto de acordo com a modalidade 55 em que

15 A é substituído com pelo menos um substituinte R^7 , R^8 ou R^9 independentemente selecionado de

- C_{1-6} -alquila, C_{1-6} -alquiltio opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{34} ; ou

20 • $-S(O)_2-R^{21}$, $-S(O)_2-NR^{19}R^{20}$ ou $-S(O)_2-N(R^{19})(C_{1-6}$ -alquil)- $C(O)-NR^{22}R^{23}$; ou

- $-C(O)-O-C_{1-6}$ -alquila, que é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{16} .

Modalidade 57. Composto de acordo com a modalidade 56 em que

25 A é substituído com pelo menos um substituinte R^7 , R^8 ou R^9 independentemente selecionado de

- metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio ou 2-metilpropiltio, cada um dos quais é substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{34} ; ou

- $-S(O)_2-R^{21}$, $-S(O)_2-NR^{19}R^{20}$ ou $-S(O)_2-N(R^{19})-CH_2-C(O)-NR^{22}R^{23}$.

30 Modalidade 58. Composto de acordo com a modalidade 57 em que A é substituído com pelo menos um substituinte R^7 , R^8 ou R^9 independente-

mente selecionado de

- metiltio, isopropiltio, etiltio ou 2-metilpropiltio cada um dos quais é substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{34} .

5 Modalidade 59. Composto de acordo com a modalidade 57 em que R^7 , R^8 ou R^9 é independentemente selecionado de $-S(O)_2-R^{21}$.

Modalidade 60. Composto de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 59, em que se mais de um substituinte R^7 , R^8 e R^9 estiver presente em A os R^7 , R^8 e R^9 adicionais podem ser selecionados de metila, etila, propila, butila, Cl, F ou Br.

10 Modalidade 61. Composto de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 60, em que R^{16} , R^{17} e R^{18} são independentemente halogênio, carbóxi ou carbóxi- C_{1-6} -alquila.

15 Modalidade 62. Composto de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 61, em que R^{34} é carbóxi, carbóxi- C_{1-6} -alquila ou $-C(O)-O-C_{1-6}$ -alquila.

Modalidade 63. Composto de acordo com a modalidade 62, em que R^{34} é carbóxi.

20 Modalidade 64. Composto de acordo com qualquer uma das modalidades 1 to 63, em que R^{19} e R^{20} representam independentemente hidrogênio, C_{1-6} -alquila ou carbóxi- C_{1-6} -alquila, ou R^{19} e R^{20} junto com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel heterocíclico de 3 a 8 membros com o dito átomo de nitrogênio, o anel heterocíclico contendo opcionalmente um ou dois heteroátomos adicionadis selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre, o anel heterocíclico é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{24} .

25 Modalidade 65. Composto de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 64, em que R^{21} é selecionado a C_{1-6} -alquila ou carbóxi- C_{1-6} -alquila.

30 Modalidade 66. Composto de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 65, em que R^{22} e R^{23} são independentemente selecionados de C_{1-6} -alquila.

Modalidade 67. Composto de acordo com qualquer uma das moda-

lidades 1 a 66, em que R^{36} e R^{37} são independentemente selecionados de carbóxi- C_{1-6} -alquila.

Modalidade 68. Composto de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 67, em que R^{24} é carbóxi ou carbóxi- C_{1-6} -alquila.

5 Modalidade 69. Composto de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 68, em que R^{25} e R^{26} são independentemente selecionados de carbóxi ou carbóxi- C_{1-6} -alquila.

10 Modalidade 70. Composto de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 69, em que R^{28} é C_{1-6} -alquila, carbóxi- C_{3-8} -cicloalquila ou carbóxi- C_{1-6} -alquila.

Modalidade 71. Composto de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 70, em que R^{29} é F, Cl, Br ou carbóxi.

Modalidade 72. Composto de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 71, em que R^{35} é F, Cl, Br ou carbóxi.

15 Em outra modalidade, a presente invenção provê um composto em que o composto é selecionado do que segue:

Ácido [2-(3-cicloexil-3-fenetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético;

Ácido [2-(3-butil-3-cicloexil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético;

Ácido {2-[3-cicloexil-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

20 Ácido {2-[3-cicloexil-3-(2,2-dimetil-propil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido {2-[3-(2-cicloex-1-enil-etil)-3-cicloexil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido [2-(3-biciclo[2.2.1]hept-2-ilmetil-3-cicloexil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético;

25 Ácido [2-(3-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilmetil-3-cicloexil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético;

Ácido {2-[3-cicloexil-3-(2-cicloexil-etil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido 3-[2-(3-cicloexil-3-fenetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-propiónico;

Ácido 3-[2-(3-butil-3-cicloexil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-propiónico;

Ácido 3-{2-[3-cicloexil-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico;

30 Ácido 3-{2-[3-(trans-4-metil-cicloexil)-3-fenetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico;

Ácido 3-{2-[3-butil-3-(trans-4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-

propiónico;

Ácido 3-{2-[3-(3-metil-butil)-3-(trans-4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico;

5 Ácido 3-{2-[3-(2-cicloex-1-enil-etil)-3-cicloexil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico;

Ácido {2-[3-(3-metil-butil)-3-(trans-4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido {2-[3-(trans-4-metil-cicloexil)-3-fenetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido {2-[3-(2-cicloex-1-enil-etil)-3-(trans-4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

10 Ácido {2-[3-(3-metil-but-2-enil)-3-(trans-4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido 3-{2-[3-(3-metil-but-2-enil)-3-(trans-4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico;

Ácido {2-[3-(4-transetil-cicloexil)-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

15 Ácido {2-[3-(4-transetil-cicloexil)-3-fenetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido {2-[3-(2-cicloexil-etil)-3-(4-transetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido 3-{2-[3-(4-transetil-cicloexil)-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico;

Ácido 3-{2-[3-(4-transetil-cicloexil)-3-fenetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico;

20 Ácido 3-{2-[3-(2-cicloexil-etil)-3-(4-transetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico;

Ácido 2-{2-[3-(4-transetil-cicloexil)-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-2-metil-propiónico;

25 Ácido 2-{2-[3-(4-transetil-cicloexil)-3-fenetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-2-metil-propiónico;

Ácido {2-[3-(3-metil-butil)-3-(trans-4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfonilamino}-acético;

Ácido 3-{2-[3-(3-metil-butil)-3-(trans-4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfonilamino}-propiónico;

30 Ácido (metil-{2-[3-(3-metil-butil)-3-(trans-4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-amino)-acético;

Ácido (S)-1-{2-[3-(3-metil-butil)-3-(trans-4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-

pirrolidina-2-carboxílico;

Ácido {2-[3-(4-trans-*terc*-butil-cicloexil)-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

5 Ácido {2-[3-(4-transisopropil-cicloexil)-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido 3-{2-[3-(4-trans-*terc*-butil-cicloexil)-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico;

Ácido 3-{2-[3-(4-transisopropil-cicloexil)-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico;

10 Ácido {2-[3-(4-metil-cicloexil)-3-(3-fenil-propil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido {2-[3-(3-metil-butil)-3-(trans-4-propóxi-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido {2-[3-(trans-4-*terc*-butóxi-cicloexil)-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

15 Ácido {2-[3-(trans-4-ciclopropilmetoxi-cicloexil)-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido {2-[3-[trans-4-(2-metóxi-etóxi)-cicloexil]-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

20 Ácido {2-[3-(trans-4-benzilóxi-cicloexil)-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido {2-[3-(trans-4-metoximetil-cicloexil)-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido {2-[3-(trans-4-etoximetil-cicloexil)-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

25 Ácido {2-[3-(trans-4-ciclopropilmetoximetil-cicloexil)-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido {2-[3-butil-3-(trans-4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido {2-[3,3-bis-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido {2-[3-butil-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

30 Ácido 3-{2-[3,3-bis-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico;

Ácido 2-[3-(4-transetil-cicloexil)-3-(2-fenóxi-etil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido {2-[3-(4-transetil-cicloexil)-3-(4-fenóxi-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

- Ácido 3-{2-[3-butil-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico;
- Ácido 2-metil-2-{2-[3-(3-metil-butil)-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico;
- Ácido 2-{2-[3-cicloexil-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-2-metil-propiónico;
- 5 Etil éster do ácido 5-[3-(3-metil-butil)-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxílico;
- Etil éster do ácido {5-[3-(3-metil-butil)-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil}-acético;
- Ácido 2-metil-2-{5-[3-(3-metil-butil)-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil}-propiónico;
- 10 Ácido {5-[3-(3-metil-butil)-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil}-acético;
- Etil éster do ácido 3-{5-[3-(3-metil-butil)-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil}-propiónico;
- 15 Metil éster do ácido 3-{5-[3-(3-metil-butil)-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-propiónico;
- Ácido {2-[3-(1,3-dimetil-butil)-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- Ácido 2-{2-[3-(1,3-dimetil-butil)-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-2-metil-propiónico;
- 20 Ácido 3-{2-[3-(1,3-dimetil-butil)-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico;
- Ácido 3-{5-[3-(3-metil-butil)-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil}-propiónico;
- 25 Ácido 3-{5-[3-(3-metil-butil)-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-propiónico;
- Ácido {2-[3-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- Ácido {2-[3-(2-isopropóxi-etil)-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- 30 Ácido {2-[3-(2-*terc*-butóxi-etil)-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

- Ácido {2-[3-(2-cicloexiloxi-etil)-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- Ácido (2-{3-(4-transmetil-cicloexil)-3-[2-(2,2,2-trifluór-1-trifluormetil-etóxi)-etil]-ureído}-tiazol-5-ilsulfanil)-acético;
- 5 Ácido {2-[3-(2-etóxi-etil)-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- Ácido {2-[3-(2-isobutóxi-etil)-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- Ácido (2-{3-(4-transmetil-cicloexil)-3-[2-(2,2,2-trifluór-etóxi)-etil]-ureído}-tiazol-5-ilsulfanil)-acético;
- 10 Ácido {2-[3-(3-metóxi-3-metil-butil)-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- Ácido 3-{2-[3-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico;
- Ácido 3-{2-[3-(2-iso-propóxi-etil)-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico;
- 15 Ácido 3-{2-[3-(2-*terc-butóxi*-etil)-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico;
- Ácido 3-{2-[3-(2-cicloexiloxi-etil)-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico;
- 20 Ácido 3-(2-{3-(4-transmetil-cicloexil)-3-[2-(2,2,2-trifluór-1-trifluormetil-etóxi)-etil]-ureído}-tiazol-5-ilsulfanil)-propiónico;
- Ácido 3-{2-[3-(2-iso-butóxi-etil)-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico;
- Ácido 3-(2-{3-(4-transmetil-cicloexil)-3-[2-(2,2,2-trifluór-etóxi)-etil]-ureído}-tiazol-5-ilsulfanil)-propiónico;
- 25 Ácido 3-{2-[3-(3-metóxi-3-metil-butil)-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico;
- Ácido {2-[3-(4-transmetil-cicloexil)-3-(2-fenóxi-etil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- Ácido {2-[3-(3-etóxi-propil)-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- 30 Ácido {2-[3-(3-metóxi-butil)-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- Ácido {2-[3-(3-benzilóxi-propil)-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-

acético;

Ácido 3-{2-[3-(4-transmetil-cicloexil)-3-(2-fenóxi-etil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propionico;

5 Ácido 3-{2-[3-(3-etóxi-propil)-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propionico;

Ácido {2-[3-(2-benzilóxi-1-metil-etil)-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido {2-[3-(4-transmetil-cicloexil)-3-(3-fenóxi-propil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

10 Ácido 3-{2-[3-(2-benzilóxi-1-metil-etil)-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propionico;

Ácido 3-{2-[3-(4-transmetil-cicloexil)-3-(3-fenóxi-propil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propionico;

15 Ácido {2-[3-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido {2-[3-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido {2-[3-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

20 Ácido {2-[3-[2-(2-metóxi-fenil)-etil]-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido {2-[3-[2-(3-metóxi-fenil)-etil]-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

25 Ácido {2-[3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido (2-{3-(4-transmetil-cicloexil)-3-[2-(1-fenil-etóxi)-etil]-ureído}-tiazol-5-ilsulfanil)-acético;

Ácido (2-{3-(4-transmetil-cicloexil)-3-[2-(2-trifluormetilsulfanil-benzilóxi)-etil]-ureído}-tiazol-5-ilsulfanil)-acético;

30 Ácido {2-[3-[2-(2-ciano-benzilóxi)-etil]-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido {2-[3-[2-(4-flúor-2-trifluormetil-benzilóxi)-etil]-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-

tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido {2-[3-[2-(4-flúor-fenil)-etil]-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

5 Ácido {2-[3-[2-(2-flúor-6-trifluormetil-benzilóxi)-etil]-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido {2-[3-(4-transmetil-cicloexil)-3-(2-fenil-propil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido {2-[3-[2-(2-cloro-4-flúor-benzilóxi)-etil]-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

10 Ácido {2-[3-[2-(3,4-dimetóxi-fenil)-etil]-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido {2-[3-(4-transmetil-cicloexil)-3-(2-p-tolil-etil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido {2-[3-(4-transmetil-cicloexil)-3-(2-pentafluorfenilmetoxi-etil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

15 Ácido (2-{3-(4-transmetil-cicloexil)-3-[2-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-ureído}-tiazol-5-ilsulfanil)-acético;

Ácido {2-[3-[2-(4-etóxi-fenil)-etil]-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido {2-[3-[2-(4-isopropóxi-fenil)-etil]-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

20 Ácido (2-{3-(4-transmetil-cicloexil)-3-[2-(4-propóxi-fenil)-etil]-ureído}-tiazol-5-ilsulfanil)-acético;

Ácido {2-[3-[2-(2-flúor-fenil)-etil]-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

25 Ácido {2-[3-[2-(3-flúor-fenil)-etil]-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido {2-[3-[2-(4-isopropil-fenil)-etil]-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido {2-[3-[2-(3-flúor-4-metóxi-fenil)-etil]-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

30 Ácido {2-[3-[2-(3-flúor-benzilóxi)-etil]-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido (2-{3-(4-transmetil-cicloexil)-3-[2-(3-trifluormetil-benzilóxi)-etil]-ureído}-tiazol-5-

ilsulfanil)-acético;

Ácido {2-[3-[2-(4-metanossulfonil-benzilóxi)-etil]-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido (2-{3-(4-transmetil-cicloexil)-3-[2-(4-trifluormetil-benzilóxi)-etil]-ureído}-tiazol-5-ilsulfanil)-acético;

Ácido (2-{3-(4-transmetil-cicloexil)-3-[2-(2-trifluormetil-benzilóxi)-etil]-ureído}-tiazol-5-ilsulfanil)-acético;

Ácido {2-[3-[2-(2-metóxi-benzilóxi)-etil]-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido {2-[3-[2-(4-*terc*-butil-benzilóxi)-etil]-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido (2-{3-(4-transmetil-cicloexil)-3-[2-(4-trifluormetóxi-benzilóxi)-etil]-ureído}-tiazol-5-ilsulfanil)-acético;

Ácido {2-[3-[2-(2,4-diflúor-benzilóxi)-etil]-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido {2-[3-[2-(4-isopropil-benzilóxi)-etil]-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido {2-[3-[2-(4-flúor-benzilóxi)-etil]-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido (2-{3-(4-transmetil-cicloexil)-3-[2-(3-trifluormetóxi-benzilóxi)-etil]-ureído}-tiazol-5-ilsulfanil)-acético;

Ácido {2-[3-[2-(2-flúor-benzilóxi)-etil]-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido {2-[3-[2-(2-cloro-benzilóxi)-etil]-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido {2-[3-[2-(2,3-diflúor-benzilóxi)-etil]-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido {2-[3-[2-(2,6-diflúor-benzilóxi)-etil]-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido {2-[3-(4-transmetil-cicloexil)-3-(3-*o*-tolilóxi-propil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido {2-[3-[3-(4-metóxi-fenóxi)-propil]-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsul-

fanil}-acético;

Ácido {2-[3-[3-(4-flúor-fenóxi)-propil]-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

5 Ácido {2-[3-[3-(indan-5-ilóxi)-propil]-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido {2-[3-[3-(3,4-diflúor-fenóxi)-propil]-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido {2-[3-[3-(2,4-diflúor-fenóxi)-propil]-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

10 Ácido {2-[3-[3-(4-*terc*-butil-fenóxi)-propil]-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido {2-[3-[3-(4-isopropil-fenóxi)-propil]-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

15 Ácido {2-[3-[3-(3-acetilamino-fenóxi)-propil]-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido {2-[3-[3-(2-flúor-fenóxi)-propil]-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido {2-[3-[3-(3-isopropil-fenóxi)-propil]-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

20 Ácido {2-[3-[3-(benzo[1,3]dioxol-5-ilóxi)-propil]-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido {2-[3-(4-transmetil-cicloexil)-3-[3-(4-trifluormetóxi-fenóxi)-propil]-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

25 Ácido {2-[3-(4-transmetil-cicloexil)-3-[3-(3-trifluormetóxi-fenóxi)-propil]-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido {2-[3-[3-(3-flúor-fenóxi)-propil]-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido 3-{2-[3-[3-(2-cloro-fenóxi)-propil]-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiônico;

30 Ácido 3-{2-[3-[3-(4-cloro-fenóxi)-propil]-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiônico;

Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3,4-diflúor-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético;

- Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3,4-difluór-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- Ácido 2-{2-[3-ciclopentilmetil-3-(3,4-difluór-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-2-metil-propiónico;
- 2-({2-[3-ciclopentilmetil-3-(3,4-difluór-fenil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-metil-amino)-N,N-
- 5 dietil-acetamida;
- Ácido (S)-1-{2-[3-ciclopentilmetil-3-(3,4-difluór-fenil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-pirrolidina-2-carboxílico;
- Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3,4-difluór-fenil)-ureído]-tiazol-5-sulfonilamino}-acético;
- Ácido 3-{2-[3-ciclopentilmetil-3-(3,4-difluór-fenil)-ureído]-tiazol-5-sulfonilamino}-pro-
- 10 piônico;
- Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético;
- Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- Ácido 2-{2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-2-
- 15 metil-propiónico;
- Ácido (S)-1-{2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-pirrolidina-2-carboxílico;
- Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-5-sulfonilamino}-acético;
- 20 Ácido 3-{2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-5-sulfonilamino}-propiónico;
- Ácido 3-{2-[3-ciclopentilmetil-3-(3,4-difluór-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico;
- Ácido 3-{2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico;
- 25 Ácido {2-[3-(3-acetilamino-fenil)-3-ciclopentilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- Ácido 3-{2-[3-(3-acetilamino-fenil)-3-ciclopentilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico;
- Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3-dimetilcarbamoil-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- 30 Ácido 3-{2-[3-ciclopentilmetil-3-(3-dimetilcarbamoil-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico;
- Ácido {2-[3-(3-carbamoil-fenil)-3-ciclopentilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

- Ácido 3-{2-[3-(3-carbamoil-fenil)-3-ciclopentilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propionico;
- Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3-metilcarbamoil-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- 5 Ácido 3-{2-[3-ciclopentilmetil-3-(3-metilcarbamoil-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propionico;
- Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3-trifluormetil-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-flúor-3-trifluormetil-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- 10 Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-trifluormetil-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-trifluormetóxi-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3-sulfamoil-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- Ácido {2-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il-3-ciclopentilmetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- 15 Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3-trifluormetóxi-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(6-metóxi-piridin-3-il)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- Ácido {2-[3-(6-acetilamino-piridin-3-il)-3-ciclopentilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- Ácido {2-[3-(3-acetilamino-fenil)-3-pentil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- 20 Ácido {2-[3-(3-acetilamino-fenil)-3-cicloexilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- Ácido {2-[3-(3-acetilamino-fenil)-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- Ácido {2-[3-(3-acetilamino-fenil)-3-hexil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- Ácido {2-[3-(3-acetilamino-fenil)-3-ciclopropilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- Ácido {2-[3-(3-acetilamino-fenil)-3-(3,3-dimetil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- 25 Ácido {2-[3-cicloexilmetil-3-(3,4-diflúor-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- Ácido {2-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il-3-cicloexilmetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- Ácido {2-[3-cicloexilmetil-3-(6-metóxi-piridin-3-il)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3-etilcarbamoil-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- Ácido {2-[3-ciclobutilmetil-3-(3,4-diflúor-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- 30 Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3-isopropilcarbamoil-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- Ácido {2-[3-[3-(azetidino-1-carbonil)-fenil]-3-ciclopentilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-

acético;

Ácido {2-[3-(3,4-difluor-fenil)-3-(4-metil-cicloexilmetil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido {2-[3-(3,4-difluor-fenil)-3-(4-trifluormetil-cicloexilmetil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

5

Ácido {2-[3-(4-*terc*-butil-cicloexilmetil)-3-(3,4-difluor-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(2,3,4-trifluor-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido {2-[3-(3-cloro-4-fluor-fenil)-3-ciclopentilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

10

Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(2,4-difluor-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(2,3-dicloro-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3-fluor-4-metóxi-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido {2-[3-(3-acetilamino-fenil)-3-benzil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido {2-[3-(3-acetilamino-fenil)-3-fenetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

15

Ácido {2-[3-(2-ciclopentiletil)-3-(3,4-difluor-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido {2-[3-(3,4-difluor-fenil)-3-(trans-4-metil-cicloexilmetil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido {2-[3-(3-acetilamino-4-fluor-fenil)-3-ciclopentilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

20

Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3-propionilamino-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3-isobutirilamino-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido {2-[3-(3-(ciclopentanocarbonil-amino)-fenil)-3-ciclopentilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

25

Ácido {2-[3-(trans-4-metil-cicloexilmetil)-3-(2,3,4-trifluor-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido {2-[3-cicloexilmetil-3-(2,3,4-trifluor-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(2,3-difluor-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

30

Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metóxi-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido {2-[3-(3-cloro-4-metóxi-fenil)-3-ciclopentilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético,

- Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(2,2-difluór-benzo[1,3]dioxol-5-il)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3-metanossulfonilamino-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- 5 Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(2,4,6-trifluór-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- Ácido {2-[3-(3-cloro-2-fluór-fenil)-3-ciclopentilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-fluór-3-metóxi-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(2,3-difluór-4-metóxi-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- 10 Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-isopropóxi-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3-fluór-2-metil-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- Ácido {2-[3-(3-cloro-2-metóxi-fenil)-3-ciclopentilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- Ácido {2-[3-(3-cloro-2-metil-fenil)-3-ciclopentilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- 15 Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(2-fluór-3-metil-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- Ácido {2-[3-[2-(3,4-difluór-fenil)-etil]-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- Ácido {2-[3-(4-transmetil-cicloexil)-3-[2-(3,4,5-trifluór-fenil)-etil]-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- 20 Ácido {2-[3-(4-transmetil-cicloexil)-3-[2-(2,4,5-trifluór-fenil)-etil]-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- Ácido {2-[3-(4-transmetil-cicloexil)-3-[2-(2,3,4-trifluór-fenil)-etil]-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- Ácido 2-{2-[3-[2-(2-cloro-benzilóxi)-etil]-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-2-metil-propiónico;
- 25 Ácido 2-{2-[3-[2-(2-fluór-benzilóxi)-etil]-3-(4-transmetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-2-metil-propiónico;
- Ácido {2-[3-(2-cloro-3-fluór-fenil)-3-ciclopentilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- Ácido {2-[3-(3-bromo-fenil)-3-ciclopentilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- 30 Ácido {2-[3-(4-bromo-2-fluór-fenil)-3-ciclopentilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- Ácido {2-[3-(2-bromo-fenil)-3-ciclopentilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3-metóxi-5-trifluormetil-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-

acético;

Ácido {2-[3-(3-acetil-fenil)-3-ciclopentilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

Ácido {2-[3-(1-acetil-2,3-diidro-1H-indol-6-il)-3-ciclopentilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;

5 Ácido {2-[3-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-acético;

Ácido {2-[3-[2-(2-metil-benzilóxi)-etil]-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-acético;

Ácido {2-[3-[2-(2-flúor-benzilóxi)-etil]-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-acético;

10 Ácido {2-[3-[2-(2-cloro-benzilóxi)-etil]-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-acético;

Ácido (2-{3-(4-metil-cicloexil)-3-[2-(2-trifluormetil-benzilóxi)-etil]-ureído}-tiazol-5-sulfonil)-acético;

15 Ácido {2-[3-[2-(4-flúor-2-trifluormetil-benzilóxi)-etil]-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-acético;

Ácido {2-[3-[2-(2-cloro-4-flúor-benzilóxi)-etil]-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-acético;

Ácido {2-[3-[2-(2,4-diflúor-benzilóxi)-etil]-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-acético;

20 Ácido 2-{2-[3-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-2-metil-propiónico;

Ácido 2-metil-2-{2-[3-[2-(2-metil-benzilóxi)-etil]-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-propiónico;

25 Ácido 2-{2-[3-[2-(2-flúor-benzilóxi)-etil]-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-2-metil-propiónico;

Ácido 2-{2-[3-[2-(2-cloro-benzilóxi)-etil]-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-2-metil-propiónico;

Ácido 2-metil-2-(2-{3-(4-metil-cicloexil)-3-[2-(2-trifluormetil-benzilóxi)-etil]-ureído}-tiazol-5-sulfonil)-propiónico;

30 Ácido 2-{2-[3-[2-(4-flúor-2-trifluormetil-benzilóxi)-etil]-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-2-metil-propiónico;

Ácido 2-{2-[3-[2-(2,4-diflúor-benzilóxi)-etil]-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfo-

nil}-2-metil-propionico;

Ácido {2-[3-(4-metil-cicloexil)-3-(3-fenóxi-propil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-acético;

Ácido 2-metil -2-{2-[3-(4-metil-cicloexil)-3-(3-fenóxi-propil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-propionico;

5 Ácido {2-[3-(4-metil-cicloexil)-3-fenetil-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-acético;

Ácido {2-[3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-acético;

Ácido {2-[3-[2-(3-flúor-4-metóxi-fenil)-etil]-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-acético;

10 Ácido {2-[3-[2-(4-etóxi-fenil)-etil]-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-acético;

Ácido 2-metil-2-{2-[3-(4-metil-cicloexil)-3-fenetil-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-propionico;

Ácido 2-{2-[3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-2-metil-propionico;

Ácido 2-{2-[3-[2-(3-flúor-4-metóxi-fenil)-etil]-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-

15 sulfonil}-2-metil-propionico;

Ácido 2-{2-[3-[2-(3-flúor-4-metóxi-fenil)-etil]-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-2-metil-propionico;

Ácido 3-{2-[3-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-2,2-dimetil-propionico;

20 Ácido 3-{2-[3-[2-(2-flúor-benzilóxi)-etil]-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-2,2-dimetil-propionico;

Ácido 2,2-dimetil-3-{2-[3-[2-(2-metil-benzilóxi)-etil]-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propionico;

Ácido 3-{2-[3-[2-(2-cloro-benzilóxi)-etil]-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-2,2-dimetil-propionico;

25

Ácido 2,2-dimetil-3-(2-{3-(4-metil-cicloexil)-3-[2-(2-trifluormetil-benzilóxi)-etil]-ureído}-tiazol-5-ilsulfanil)-propionico;

Ácido 2,2-dimetil-3-{2-[3-(4-metil-cicloexil)-3-(3-fenóxi-propil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propionico;

30 Ácido 3-{2-[3-[3-(2-cloro-fenóxi)-propil]-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-2,2-dimetil-propionico;

Ácido 3-{2-[3-[3-(3-cloro-fenóxi)-propil]-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-

- 2,2-dimetil-propionico;
- Ácido 3-{2-[3-[3-(4-cloro-fenóxi)-propil]-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-2,2-dimetil-propionico;
- Ácido 2,2-dimetil-3-{2-[3-(4-metil-cicloexil)-3-fenetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propionico;
- 5 Ácido 3-{2-[3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-2,2-dimetil-propionico;
- Ácido 3-{2-[3-[2-(4-etóxi-fenil)-etil]-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-2,2-dimetil-propionico;
- 10 Ácido 3-{2-[3-[2-(3-fluor-4-metóxi-fenil)-etil]-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-2,2-dimetil-propionico;
- Ácido {2-[3-(2-benzilsulfanil-etil)-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- Ácido 2-{2-[3-(2-benzilsulfanil-etil)-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-2-metil-propionico;
- 15 Ácido {2-[3-(2-benzilsulfanil-etil)-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-acético;
- Ácido 2-{2-[3-(2-benzilsulfanil-etil)-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-2-metil-propionico;
- Ácido 3-{2-[3-(2-benzilsulfanil-etil)-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-2,2-dimetil-propionico;
- 20 Ácido 3-{2-[3-(2-benzilsulfanil-etil)-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-2,2-dimetil-propionico;
- Ácido 2,2-dimetil-3-{2-[3-(4-metil-cicloexil)-3-(3-fenilsulfanil-propil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propionico;
- Ácido 2,2-dimetil-3-{2-[3-(4-metil-cicloexil)-3-(3-fenilsulfanil-propil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-propionico;
- 25 Ácido {2-[3-(4-metil-cicloexil)-3-(3-fenilsulfanil-propil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético;
- Ácido 2-metil-2-{2-[3-(4-metil-cicloexil)-3-(3-fenilsulfanil-propil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propionico;
- 30 Ácido {2-[3-(4-metil-cicloexil)-3-(3-fenilsulfanil-propil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-acético;
- Ácido 2-metil-2-{2-[3-(4-metil-cicloexil)-3-(3-fenilsulfanil-propil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-propionico;

ou um sal farmaceuticamente aceitável dele.

Em outra modalidade, a presente invenção provê uma composição farmacêutica compreendendo: um veículo farmaceuticamente aceitável e um composto da presente invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável dele.

5 Em outra modalidade, a presente invenção provê um novo método de tratamento de diabetes tipo 2 compreendendo: administrar a um indivíduo com necessidade dele uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção.

10 Em um aspecto a invenção provê um método de prevenção de hipoglicemia compreendendo administração de um composto de acordo com a presente invenção.

Em um aspecto a invenção provê o uso de um composto de acordo com a presente invenção para a preparação de um medicamento para a prevenção de hipoglicemia.

15 Em outro aspecto a invenção provê um composto conforme aqui descrito, o qual é um agente útil para o tratamento de uma indicação selecionada do grupo consistindo em hiperglicemia, IGT, síndrome de resistência à insulina, síndrome X, diabetes tipo 2, diabetes tipo 1, dislipidemia, hipertensão e obesidade.

20 Em outro aspecto a invenção provê um composto conforme aqui descrito para uso como um medicamento.

25 Em outro aspecto a invenção provê um composto conforme descrito aqui para tratamento de hiperglicemia, o tratamento de IGT, para tratamento de Síndrome X, para tratamento de diabetes tipo 2, para tratamento de diabetes tipo 1, para tratamento de dislipidemia, para tratamento de hiperlipidemia, para tratamento de hipertensão, para tratamento de obesidade, para diminuição de ingestão de comida, para regulação do apetite, para regulação do comportamento alimentar ou para aumento da secreção de enteroincretinas, tal como GLP-1.

30 Em outro aspecto a invenção provê uma composição farmacêutica compreendendo, como um ingrediente ativo, pelo menos um composto conforme aqui descrito junto com um ou mais veículos ou excipientes farmaceutica-

mente aceitáveis.

Em uma modalidade tal composição farmacêutica pode estar em forma de dosagem unitária, compreendendo de a partir de cerca de 0,05 mg a cerca de 1000 mg, de preferência de a partir de cerca de 0,1 mg a cerca de 500 mg e especialmente de preferência de a partir de cerca de 0,5 mg a cerca de 200 mg do composto de acordo com a presente invenção.

Em outro aspecto a invenção provê o uso de um composto de acordo com a invenção para aumento da atividade de glucocinase.

Em outro aspecto a invenção provê o uso de um composto de acordo com a invenção para a preparação de um medicamento para o tratamento de distúrbios metabólicos, para diminuição de glicose no sangue, para o tratamento de hiperglicemia, para o tratamento de IGT, para o tratamento de Síndrome X, para o tratamento de glicose em jejum alterada (IFG), para o tratamento de diabetes tipo 2, para o tratamento de diabetes tipo 1, para retardo da progressão de tolerância à glicose alterada (IGT) para diabetes tipo 2, para retardo da progressão de diabetes tipo 2 não-insulina dependente para diabetes tipo 2 insulina-dependente, para o tratamento de dislipidemia, para o tratamento de hiperlipidemia, para o tratamento de hipertensão, para diminuição de ingestão de comida, para regulação do apetite, para o tratamento de obesidade, para regulação do comportamento alimentar ou para aumento da secreção de enteroincretinas. Em outro aspecto da invenção provê o uso de um composto de acordo com a invenção para a preparação de um medicamento para o tratamento adjuvante de diabetes tipo 1 para prevenção do início de complicações diabéticas.

Em outro aspecto a invenção provê o uso de um composto de acordo com a invenção para a preparação de um medicamento para aumento do número e/ou o tamanho de células beta em um indivíduo mamífero, para tratamento de degeneração de célula beta, em particular apoptose de células beta, ou para tratamento de dispepsia funcional, em particular síndrome do intestino irritável. Em uma modalidade a invenção provê qualquer um dos usos acima em um regime que compreende tratamento com um agente diabético adicional.

Em um aspecto adicional a invenção provê o uso de um composto

de acordo com a invenção ou uma composição farmacêutica conforme descrito acima para o tratamento de distúrbios metabólicos, para diminuição de glicose no sangue, para o tratamento de hiperglicemia, para tratamento de IGT, para tratamento de Síndrome X, para o tratamento de glicose em jejum alterada (IFG), para o tratamento de diabetes tipo 2, para o tratamento de diabetes tipo 1, para retardo da progressão de tolerância à glicose alterada (IGT) para diabetes tipo 2, para retardo da progressão de diabetes tipo 2 não-insulina dependente para diabetes tipo 2 insulina-dependente, para o tratamento de dislipidemia, para o tratamento de hiperlipidemia, para o tratamento de hipertensão, para o tratamento ou profilaxia de obesidade, para diminuição de ingestão de comida, para regulação do apetite, , para regulação do comportamento alimentar ou para aumento da secreção de enteroincretinas.

Em um aspecto adicional a invenção provê o uso de um composto de acordo com a invenção ou uma composição farmacêutica conforme acima descrito para o tratamento adjuvante de diabetes tipo 1 para prevenção do início de complicações diabéticas.

Em um aspecto adicional a invenção provê o uso de um composto de acordo com a invenção ou uma composição farmacêutica conforme descrito acima para aumento do número e/ou o tamanho de células beta em um indivíduo mamífero, para tratamento de degeneração de célula beta, em particular apoptose de células beta, ou para tratamento de dispepsia funcional, em particular síndrome do intestino irritável.

Em outra modalidade a invenção provê o tratamento de uma condição/doença mediada por deficiência de glucocinase que é causada por uma mutação em glucocinase.

Em outra modalidade a invenção provê um método em que a condição/doença mediada por deficiência de glucocinase é Diabetes de Início na Maturidade no Jovem, Diabetes Mellitus Neonatal ou Diabetes Mellitus Neonatal Persistente.

Em outra modalidade a invenção provê um método para prevenção ou melhora do desenvolvimento de diabetes em indivíduos exibindo sintomas de Tolerância à Glicose Alterada, Diabetes Mellitus Gestacional, Síndrome do

Ovário Policístico, Síndrome de Cushing ou Síndrome Metabólica compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade de tal tratamento um composto de acordo com a invenção ou uma composição farmacêutica dele, em que a normalização da glicose no sangue acontece com risco reduzido de hipoglicemia.

5

Em outra modalidade a invenção provê um método para prevenção ou melhora de doenças microvasculares compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade de tal tratamento um composto de acordo com a invenção ou composição farmacêutica dele.

10

Em outra modalidade a invenção provê um método para prevenção de doenças macrovasculares em indivíduos exibindo sintomas de Tolerância à Glicose Alterada, Diabetes Mellitus Gestacional ou Síndrome Metabólica, compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade de tal tratamento um composto de acordo com a invenção ou composição farmacêutica dele, sozinho ou em combinação com fármacos de diminuição de lipídeo, em que normalização de glicose no sangue acontece com risco reduzido de hipoglicemia.

15

Em outra modalidade a invenção provê um método para a preservação de massa e função de célula beta compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade de tal tratamento um composto de acordo com a invenção ou composição farmacêutica dele, em que a normalização da glicose no sangue acontece com risco reduzido de hipoglicemia.

20

Em outra modalidade a invenção provê um método para prevenção de morte celular induzida por peptídeo beta amilóide compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade de tal tratamento um composto de acordo com a invenção ou composição farmacêutica dele, em que a normalização da glicose no sangue acontece com risco reduzido de hipoglicemia.

25

Em outra modalidade a invenção provê um método em que o indivíduo é um indivíduo veterinário.

Em outra modalidade a invenção provê um método em que um composto de acordo com a invenção é administrado como um aditivo de alimento.

30

Em outra modalidade a invenção provê um método para o tratamen-

to de condições hepáticas se beneficiando de normalização de glicose no sangue compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade de tal tratamento um composto de acordo com a invenção ou composição farmacêutica dele, em que a normalização da glicose no sangue acontece com risco reduzido de hipoglicemia.

5 Em outra modalidade a invenção provê um método para o tratamento de condições hepáticas se beneficiando de função do fígado aperfeiçoada compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade de tal tratamento um composto de acordo com a invenção ou uma composição farmacêutica dele.

10 Em outra modalidade a invenção provê um método para o tratamento de condições hiperglicêmicas que resultam de doenças críticas ou como uma consequência de intervenção terapêutica compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade de tal tratamento um composto de acordo com a invenção ou uma composição farmacêutica dele, em que a normalização de glicose no sangue acontece com risco reduzido de hipoglicemia.

15 Em outra modalidade a invenção provê um método para o tratamento de condições hepáticas que resultam de doenças críticas, tal como câncer, ou são uma consequência de terapia, por exemplo, terapia de câncer ou tratamento de HIV, compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade de tal tratamento um composto de acordo com a invenção ou uma composição farmacêutica dele.

20 Em outra modalidade a invenção provê um método de tratamento adjuvante para insulina em diabetes tipo 2 insulina-dependente ou como substituição para insulina compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade de tal tratamento um composto de acordo com a invenção ou composição farmacêutica dele, em que a normalização de glicose no sangue acontece com risco reduzido de hipoglicemia.

25 Em outra modalidade a invenção provê um método para o tratamento de lipodistrofia compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade de tal tratamento um composto de acordo com a invenção ou composição farmacêutica dele, em que a normalização de glicose no sangue acontece com

risco reduzido de hipoglicemia.

5 Em outra modalidade a invenção provê um método para o tratamento de hiperglicemia resultante de estresse físico severo sem sinais de falência do fígado compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade de tal tratamento um composto de acordo com a invenção ou composição farmacêutica dele, em que a normalização de glicose no sangue acontece com risco reduzido de hipoglicemia.

Em outra modalidade a invenção provê um método em que o estresse físico severo é trauma múltiplo ou cetoacidose diabética.

10 Em outra modalidade a invenção provê um método para prevenção de dano ao fígado apoptótico compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade de tal tratamento um composto de acordo com a invenção ou composição farmacêutica dele.

15 Em outra modalidade a invenção provê um método para prevenção de hipoglicemia compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade de tal tratamento um composto de acordo com a invenção ou composição farmacêutica dele, em que a normalização de glicose no sangue acontece com risco reduzido de hipoglicemia.

20 Em outra modalidade a invenção provê um método para aumento da massa e função de célula beta compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade de tal tratamento um composto de acordo com a invenção ou composição farmacêutica dele, em que a normalização de glicose no sangue acontece com risco reduzido de hipoglicemia.

25 Em outra modalidade a invenção provê um método de prevenção de diabetes tipo 1 compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade de tal tratamento um composto de acordo com a invenção ou composição farmacêutica dele, em que a normalização de glicose no sangue acontece com risco reduzido de hipoglicemia.

30 Em outra modalidade a invenção provê um método de preservação e/ou aumento de massa e função de célula beta em pacientes tendo sofrido transplante de ilhota pancreática compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade de tal tratamento um composto de acordo com a invenção ou

composição farmacêutica dele.

Em outra modalidade a invenção provê um método de melhora do controle de glicose durante e após cirurgia compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade de tal tratamento um composto de acordo com a invenção ou composição farmacêutica dele.

Em outra modalidade a invenção provê um método de melhora da função do fígado e/ou sobrevivência em pacientes sofrendo transplante de fígado compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade de tal tratamento um composto de acordo com a invenção ou composição farmacêutica dele. Em outra modalidade a invenção provê um método em que a administração acontece antes, durante ou após transplante, ou qualquer combinação deles.

Em outra modalidade a invenção provê um método de obtenção de normalização de glicose no sangue compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade de tal tratamento um composto de acordo com a invenção ou composição farmacêutica dele, em que normalização de glicose no sangue acontece com risco reduzido de hipoglicemia.

Em outra modalidade a invenção provê um método de prevenção ou melhora de complicações tardias diabéticas compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade de tal tratamento um composto de acordo com a invenção ou composição farmacêutica dele.

Em outra modalidade a invenção provê um método de tratamento de diabetes tipo 1 ou tipo 2 compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade de tal tratamento um composto de acordo com a invenção ou composição farmacêutica dele, em que o tratamento não resulta em um ganho de peso.

Em outra modalidade a invenção provê um método de prevenção de cetoacidose diabética compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade de tal tratamento um composto de acordo com a invenção ou composição farmacêutica dele.

TRATAMENTO DE COMBINAÇÃO

Em um aspecto adicional da presente invenção os presentes com-

postos são administrados em combinação com uma ou mais substâncias ativas adicionais em quaisquer razões adequadas. Tais agentes ativos adicionais podem ser selecionados de agentes antidiabéticos, agentes anti-hiperlipidêmicos, agentes antiobesidade, agentes anti-hipertensivos e agentes para o tratamento de complicações resultantes de ou associadas com diabetes.

Agentes antidiabéticos adequados incluem insulina, derivados de GLP-1 (peptídeo 1 tipo glucagon) tal como aqueles descritos no WO 98/08871 (Novo Nordisk A/S), que é aqui incorporado a título de referência, bem como agentes hipoglicêmicos oralmente ativos.

Agentes hipoglicêmicos oralmente ativos adequados incluem de preferência imidazolininas, sulfoniluréias, biguanidas, meglitinidas, oxadiazolidinodionas, tiazolidinodionas, sensibilizadores de insulina, inibidores de α -glicosidase, agentes agindo sobre o canal de potássio dependente de ATP das células β pancreáticas, por exemplo, abridores de canal de cálcio tal como aqueles descritos nos WO 97/26265, WO 99/03861 e WO 00/37474 (Novo Nordisk A/S) que são aqui incorporados a título de referência, abridores de canal de cálcio, tal como ormitiglinida, bloqueadores de canal de cálcio tal como nateglinida ou BTS-67582, antagonistas de glucagon tal como aqueles descritos nos WO 99/01423 e WO 00/39088 (Novo Nordisk A/S e Agouron Pharmaceuticals, Inc.), todos os quais são aqui incorporados a título de referência, agonistas de GLP-1 tal como aqueles descritos no WO 00/42026 (Novo Nordisk A/S e Agouron Pharmaceuticals, Inc.), que são aqui incorporados a título de referência, inibidores de DDP-IV (dipeptidil peptidase-IV), inibidores de PTPase (proteína tirosina fosfatase), inibidores de enzimas hepáticas envolvidas em estimulação de gluconeogênese e/ou glicogenólise, moduladores de absorção de glicose, inibidores de GSK-3 (cinase-3 glicogênio sintase), compostos de modificação do metabolismo de lipídeo tal como agentes anti-hiperlipidêmicos e agentes antilipidêmicos, compostos de diminuição da ingestão de alimento e agonistas de PPAR (receptor ativado por proliferador de peroxisoma) e RXR (receptor de retinóide X) tal como ALRT-268, LG-1268 ou LG-1069.

Em uma modalidade da presente invenção, os presentes compostos são administrados em combinação com uma sulfoniluréia, por exemplo, tolbu-

tamida, clorpropamida, tolazamida, glibenclamida, glipizida, glimepirida, glicazida ou gliburida.

Em uma modalidade da presente invenção, os presentes compostos são administrados em combinação com uma biguanida, por exemplo, metformina.

Em uma modalidade da presente invenção, os presentes compostos são administrados em combinação com uma meglitinida, por exemplo, repaglinida ou senaglinida/nateglinida.

Em uma modalidade da presente invenção, os presentes compostos são administrados em combinação com um sensibilizador de insulina tiazolidinodiona, por exemplo, troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, isaglitazona, darglitazona, englitazona, CS-011/CI-1037 ou T 174 ou os compostos descritos nos WO 97/41097 (DRF-2344), WO 97/41119, WO 97/41120, WO 00/41121 e WO 98/45292 (*Dr. Reddy's Research Foundation*), que são aqui incorporados a título de referência.

Em uma modalidade da presente invenção os presentes compostos podem ser administrados em combinação com um sensibilizador de insulina, por exemplo, tal como GI 262570, YM-440, MCC-555, JTT-501, AR-H039242, QURP-297, GW-409544, CRE-16336, AR-H049020, LY510929, MBX-102, CLX-0940, GW-501516 ou os compostos descritos nos WO 99/19313 (NN622/DRF-2725), WO 00/50414, WO 00/63191, WO 00/63192, WO 00/63193 (*Dr. Reddy's Research Foundation*) e WO 00/23425, WO 00/23415, WO 00/23451, WO 00/23445, WO 00/23417, WO 00/23416, WO 00/63153, WO 00/63196, WO 00/63209, WO 00/63190 e WO 00/63189 (Novo Nordisk A/S), que são aqui incorporados a título de referência.

Em uma modalidade da presente invenção, os presentes compostos são administrados em combinação com um inibidor de α -glicosidase, por exemplo, voglibose, emiglitato, miglitol ou acarbose. Em uma modalidade da presente invenção os presentes compostos são administrados em combinação com um inibidor de glicogênio fosforilase, por exemplo, os compostos descritos no WO 97/09040 (Novo Nordisk A/S).

Em uma modalidade da presente invenção, os presentes compostos

são administrados em combinação com um agente agindo sobre o canal de potássio dependente de ATP das células β pancreáticas, por exemplo, tolbutamina, glibenclamida, glipizida, glicazida, BTS-67582 ou repaglinida.

Em uma modalidade da presente invenção, os presentes compostos
5 são administrados em combinação com nateglinida.

Em uma modalidade da presente invenção, os presentes compostos são administrados em combinação com um agente anti-hiperlipidêmico ou um agente antilipidêmico, por exemplo, colestiramina, colestipol, clofibrato, gemfibrozil, lovastatin, pravastatin, simvastatin, probucol ou dextrotiroxina.

10 Ainda, os compostos de acordo com a invenção podem ser administrados em combinação com um ou mais agentes antiobesidade ou agentes reguladores do apetite.

Tais agentes podem ser selecionados do grupo consistindo em agonistas de CART (transcrito regulado por cocaína e anfetamina), antagonistas
15 de NPY (neuropeptídeo Y), agonistas de MC3 (melanocortina 3), agonistas de MC4 (melanocortina 4), antagonistas de orexina, agonistas de TNF (fator de necrose de tumor), agonistas de CRF (fator de liberação de corticotropina), antagonistas de CRF BP (proteína de ligação de fator de liberação de corticotropina), agonistas de urocortina, agonistas β 3 adrenérgicos tal como agonistas
20 de CL-316243, AJ-9677, GW-0604, LY362884, LY377267 ou AZ-40140, MSH (hormônio de estimulação de melanócito), antagonistas de MCH (hormônio de concentração de melanócito), agonistas de CCK (colecistoquinina), inibidores de reabsorção de serotonina (fluoxetina, seroxat ou citalopram), inibidores de reabsorção de serotonina e norepinefrina, agonistas de 5HT (serotonina), ago-
25 nistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormônio do crescimento, fatores de crescimento tal como prolactina ou lactogênio placentar, compostos de liberação de hormônio do crescimento, agonistas de TRH (hormônio de liberação de tireotropina), moduladores de UCP 2 ou 3 (proteína de não-acoplamento 2 ou 3), agonistas de leptina, agonistas de DA (dopamina) (bromocriptin, doprexin), inibidores de lipase/amilase, moduladores de PPAR, mo-
30 dadores de RXR, agonistas de TR β , agentes de estimulação do SNC adrenérgicos, inibidores de AGRP (proteína relacionada com agouti), antagonistas

de histamina H3 tal como aqueles descritos no WO 00/42023, WO 00/63208 e WO 00/64884, que são aqui incorporados a título de referência, exendin-4, agonistas de GLP-1, fator neutrófico ciliar e oxintomodulin. Agentes antiobesidade adicionais são bupropion (antidepressivo), topiramato (anticonvulsivo), ecopipam (antagonista de dopamina D1/D5) e naltrexona (antagonista opióide).

Em uma modalidade da presente invenção, o agente antiobesidade é leptina.

Em uma modalidade da presente invenção, o agente antiobesidade é um inibidor de reabsorção de serotonina ou norepinefrina, por exemplo, sibutramina.

Em uma modalidade da presente invenção, o agente antiobesidade é um inibidor de lipase, por exemplo, orlista.

Em uma modalidade da presente invenção, o agente antiobesidade é um agente de estimulação do SNC adrenérgico, por exemplo, dexanfetamina, anfetamina, fentermina, mazindol fendimetrazina, dietilpropion, fenfluramina ou dexfenfluramina.

Ainda, os presentes compostos podem ser administrados em combinação com um ou mais agentes anti-hipertensivos. Exemplos de agentes anti-hipertensivos são β -bloqueadores tal como alprenolol, atenolol, timolol, pindolol, propanolol e metoprolol, inibidores de ACE (enzima de conversão de angiotensina) tal como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, quinapril e ramipril, bloqueadores de canal de cálcio tal como nifedipina, felodipina, nicardipina, isradipina, nimodipina, diltiazem e verapamil, e α -bloqueadores tal como doxazosin, urapidil, prazosin e terazosin. Referência adicional pode ser feita a *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19ª Edição, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995. Em uma modalidade da presente invenção, os presentes compostos são administrados em combinação com insulina, derivados de insulina ou análogos de insulina.

Em uma modalidade da invenção, a insulina é um derivado de insulina que é selecionado do grupo consistindo em insulina humana B29-N^E-miristoil-des(B30), insulina humana B29-N^E-palmitoil-des(B30), insulina humana B29-N^E-miristoil, insulina humana B29-N^E-palmitoil, insulina humana B28-N^E-

miristoil Lys^{B28} Pro^{B29}, insulina humana B28-N^ε-palmitoil Lys^{B28} Pro^{B29}, insulina humana B30-N^ε-miristoil-Tr^{B29}Lys^{B30}, insulina humana B30-N^ε-palmitoil-Tr^{B29}Lys^{B30}, insulina humana B29-N^ε-(N-palmitoil-γ-glutamila)-des(B30), insulina humana B29-N^ε-(N-litocolil-γ-glutamila)-des(B30), insulina humana B29-N^ε-(ω-carboxieptadecanoil)-des(B30) e insulina humana B29-N^ε-(ω-carboxieptadecanoil).

Em outra modalidade da invenção o derivado de insulina é insulina humana B29-N^ε-miristoil-des(B30).

Em uma modalidade adicional da invenção a insulina é uma insulina estabilizada com ácido. A insulina estabilizada com ácido pode ser selecionada de análogos de insulina humana tendo uma das substituições de resíduo de aminoácido que seguem:

insulina A21G

A21G, B28QU, B29P

A21G, B28D

15 A21G, B28E

A21G, B3QU, B29E

A21G, desB27

A21G, B9E

A21G, B9D

20 A21G, B10E.

Em uma modalidade adicional da invenção a insulina é um análogo de insulina. O análogo de insulina pode ser selecionado do grupo consistindo em um análogo em que a posição B28 é Asp, Lys, Leu, Val ou Ala e a posição B29 é Lys ou Pro; e

25 insulina humana des(B28-B30), des(B27) ou des(B30).

Em outra modalidade o análogo é um análogo de insulina humana em que a posição B28 é Asp ou Lys, e a posição B29 é Lys ou Pro.

Em outra modalidade o análogo é insulina humana des(B30).

Em outra modalidade o análogo de insulina é um análogo de insulina humana em que a posição B28 é Asp.

Em outra modalidade o análogo é um análogo em que a posição B3

é Lys e a posição B29 é Glu ou Asp.

Em outra modalidade o derivado de GLP-1 a ser empregado em combinação com um composto da presente invenção refere-se a GLP-1 (1-37), exendin-4 (1-39), seus fragmentos insulíntrópicos, seus análogos insulíntrópicos e seus derivados insulíntrópicos. Fragmentos insulíntrópicos de GLP-1 (1-37) são peptídeos insulíntrópicos para os quais toda a seqüência pode ser encontrada na seqüência de GLP-1 (1-37) e em que pelo menos um aminoácido terminal foi deletado. Exemplos de fragmentos insulíntrópicos de GLP-1 (1-37) são GLP-1 (7-37) em que os resíduos de aminoácido nas posições 1-6 de GLP-1 (1-37) foram deletados e GLP-1 (7-36) em que os resíduos de aminoácido nas posições 1-6 e 37 de GLP-1 (1-37) foram deletados. Exemplos de fragmentos insulíntrópicos de exendin-4 (1-39) são exendin-4 (1-38) e exendin-4 (1-31). A propriedade insulíntrópica de um composto pode ser determinada através de ensaios *in vivo* ou *in vitro* bem-conhecidos na técnica. Por exemplo, o composto pode ser administrado a um animal e monitoramento da concentração de insulina ao longo do tempo. Análogos insulíntrópicos de GLP-1 (1-37) e exendin-4 (1-39) referem-se às respectivas moléculas em que um ou mais dos resíduos de aminoácido foram trocados com outros resíduos de aminoácido e/ou dos quais um ou mais resíduos de aminoácido foram deletados e/ou dos quais um ou mais resíduos de aminoácido foram adicionados contanto que o dito análogo ou seja insulíntrópico ou seja um pró-fármaco de um composto insulíntrópico. Exemplos de análogos insulíntrópicos de GLP-1 (1-37) são, por exemplo, Met⁸-GLP-1 (7-37) em que a alanina na posição 8 foi substituída por metionina e os resíduos de aminoácido nas posições 1 a 6 foram deletados, e Arg34-GLP1 (7-37) em que a valina na posição 34 foi substituída com arginina e os resíduos de aminoácido nas posições 1 a 6 foram deletados. Um exemplo de um análogo insulíntrópico de exendin-4 (1-39) é Ser²Asp³-exendin-4 (1-39) em que os resíduos de aminoácido nas posições 2 e 3 foram substituídos com serina e ácido aspártico, respectivamente (este análogo particular também sendo conhecido na técnica como exendin-3). Derivados insulíntrópicos de GLP-1, exendin-4 (1-39) e seus análogos são o que a pessoa versada na técnica considera ser derivados desses peptídeos, isto é, tendo

pelo menos um substituinte que não está presente na molécula de peptídeo de origem contanto que o dito derivado ou seja insulínótropico ou seja um pró-fármaco de um composto insulínótropico. Exemplos de substituintes são amidas, carboidratos, grupos alquila e substituintes lipofílicos. Exemplos de derivados insulínótropicos de GLP-1 (1-37), exendin-4 (1-39) e seus análogos são GLP-1 (7-36)-amida, Arg³⁴, Lys²⁶(N^ε-(γ-Glu(N^α-hexadecanoil))) -GLP-1(7-37) e Tyr³¹-exendin-4(1-31)-amida. Exemplos adicionais de GLP-1 (1-37), exendin-4 (1-39), fragmentos insulínótropicos dele são conforme descrito nos WO 98/08871, WO 99/43706, US 5424286 e WO 00/09666.

Em outro aspecto da presente invenção, os presentes compostos são administrados em combinação com mais de um dos compostos acima mencionados, por exemplo, em combinação com metformina e uma sulfoniluréia tal como gliburida; uma sulfoniluréia e acarbose; nateglinida e metformina; acarbose e metformina; uma sulfoniluréia, metformina e troglitazona; insulina e uma sulfoniluréia; insulina e metformina; insulina, metformina e uma sulfoniluréia; insulina e troglitazona; insulina e lovastatina; etc.

Deve ser compreendido que qualquer combinação adequada dos compostos de acordo com a invenção com dieta e/ou exercício, um ou mais dos compostos acima mencionados e opcionalmente uma ou mais das outras substâncias ativas são considerados estar dentro do escopo da presente invenção. Em uma modalidade da presente invenção, a composição farmacêutica de acordo com a presente invenção compreende, por exemplo, um composto da invenção em combinação com metformina e uma sulfoniluréia tal como gliburida; um composto da invenção em combinação com uma sulfoniluréia ou acarbose; nateglinida e metformina; acarbose e metformina; uma sulfoniluréia, metformina e troglitazona; insulina e uma sulfoniluréia; insulina e metformina; insulina, metformina e uma sulfoniluréia; insulina e troglitazona; insulina e lovastatina; etc.

COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

Os compostos da presente invenção podem ser administrados sozinhos ou em combinação com veículos ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis, em doses ou simples ou múltiplas. As composições farmacêuticas de

acordo com a invenção podem ser formuladas com veículos ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis bem como quaisquer outros adjuvantes e excipientes conhecidos de acordo com técnicas convencionais tal como aquelas descritas em Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 19ª Edição, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

As composições farmacêuticas podem ser especificamente formuladas para administração através de qualquer via adequada tal como oral, retal, nasal, pulmonar, tópica (incluindo bucal e sublingual), transdermal, intracisternal, intraperitoneal, vaginal e parenteral (incluindo subcutânea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradermal), a via oral sendo preferida. Será compreendido que a via preferida vai depender da condição geral e idade do indivíduo a ser tratado, da natureza da condição a ser tratada e do ingrediente ativo escolhido.

Composições farmacêuticas para administração oral incluem formas de dosagem sólidas tal como cápsulas duras ou moles, comprimidos, trociscos, drágeas, pílulas, pastilhas, pós e grânulos. Em que apropriado, elas podem ser preparadas com revestimentos tal como revestimentos entéricos ou elas podem ser formuladas de modo a proverem liberação controlada do ingrediente ativo tal como liberação sustentada ou prolongada de acordo com métodos bem-conhecidos na técnica.

Formas de dosagem líquidas para administração oral incluem soluções; emulsões, suspensões aquosas ou oleosas, xaropes e elixires.

Composições farmacêuticas para administração parenteral incluem soluções, dispersões, suspensões ou emulsões aquosas e não-aquosas estéreis bem como pós estéreis a serem reconstituídos em soluções ou dispersões injetáveis estéreis antes do uso. Formulações injetáveis depósito são também compreendidas como estando dentro do escopo da presente invenção.

Outras formas de administração adequadas incluem supositórios, *sprays*, ungüentos, cremes, géis, inalantes, emplastros dermais, implantes, etc.

Uma dosagem oral típica está na faixa de a partir de cerca de 0,001 a cerca de 100 mg/kg de peso do corpo por dia, de preferência de a partir de cerca de 0,01 a cerca de 50 mg/kg de peso do corpo por dia e com mais prefe-

rência de a partir de cerca de 0,05 a cerca de 10 mg/kg de peso do corpo por dia administrados em uma ou mais dosagens tal como 1 a 3 dosagens. A dosagem exata vai depender da frequência e modo de administração, do sexo, idade, peso e condição geral do indivíduo tratado, da natureza e severidade da
5 condição tratada e quaisquer doenças concomitantes a serem tratadas e outros fatores evidentes àqueles versados na técnica.

As formulações podem convenientemente ser apresentadas em forma de dosagem unitária através de métodos conhecidos daqueles versados na técnica. Uma forma de dosagem unitária típica para administração oral uma
10 ou mais vezes por dia tal como 1 a 3 vezes por dia pode conter de a partir de 0,05 a cerca de 1000 mg, de preferência de a partir de cerca de 0,1 a cerca de 500 mg e com mais preferência de a partir de cerca de 0,5 mg a cerca de 200 mg. Para vias parenterais tal como intravenosa, intratecal, intramuscular e administração similar, as doses tipicamente estão na ordem de cerca de metade
15 da dose empregada para administração oral.

Os compostos da presente invenção são geralmente utilizados como a substância livre ou como um sal farmaceuticamente aceitável dela. Exemplos são um sal de adição ácido de um composto tendo a utilidade de uma base livre e um sal de adição de base de um composto tendo a utilidade de um
20 ácido livre. O termo "sais farmaceuticamente aceitáveis" refere-se a sais não-tóxicos dos compostos da presente invenção que são geralmente preparados através de reação da base livre com um ácido orgânico ou inorgânico adequado ou através de reação do ácido com uma base orgânica ou inorgânica adequada. Quando um composto de acordo com a presente invenção contém uma
25 base livre tais sais são preparados de uma maneira convencional através de tratamento de uma solução ou suspensão do composto com um equivalente químico de um ácido farmaceuticamente aceitável. Quando um composto da presente invenção contém um ácido livre tais saiss são preparados de uma maneira convencional através de tratamento de uma solução ou suspensão do
30 composto com um equivalente químico de uma base farmaceuticamente aceitável. Sais fisiologicamente aceitáveis de um composto com um grupo hidróxi incluem o ânion do dito composto em combinação com um cátion adequado tal

como íon de sódio ou amônio. Outros sais que não são farmaceuticamente aceitáveis podem ser úteis na preparação de compostos da presente invenção e esses formam um aspecto adicional da presente invenção.

Para administração parenteral, soluções dos novos compostos da fórmula (I) em solução aquosa estéril, propileno glicol aquoso ou óleo de sésamo ou amendoim podem ser empregadas. Tais soluções aquosas devem ser adequadamente tamponadas se necessário e o diluente líquido primeiro tornado isotônico com solução salina ou glicose suficiente. As soluções aquosas são particularmente adequadas para administrações intravenosa, intramuscular, subcutânea e intraperitoneal. Os meios aquosos estéreis empregados já estão prontamente disponíveis através de técnicas padrão conhecidas daqueles versados na técnica.

Veículos farmacêuticos adequados incluem diluentes ou cargas sólidos inertes, solução aquosa estéril e vários solventes orgânicos. Exemplos de veículos sólidos são lactose, terra alba, sacarose, ciclodextrina, talco, gelatina, ágar, pectina, acácia, estearato de magnésio, ácido esteárico e alquil éteres de celulose inferiores. Exemplos de veículos líquidos são xarope, óleo de amendoim, óleo de oliva, fosfolipídeos, ácidos graxos, aminas de ácido graxo, polioxietileno e água. Similarmente, o veículo ou diluente pode incluir qualquer material de liberação sustentada conhecido na técnica, tal como monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila, sozinho ou misturado com uma cera. As composições farmacêuticas formadas combinando os compostos de presente invenção e os veículos farmaceuticamente aceitáveis são então prontamente administradas em uma variedade de formas de dosagem adequadas para as vias de administração descritas. As formulações podem ser convenientemente apresentadas em forma de dosagem unitária através de métodos conhecidos na técnica de farmácia.

Formulações da presente invenção adequadas para administração oral podem ser apresentadas como unidades separadas tal como cápsulas ou comprimidos, cada um contendo uma quantidade predeterminada do ingrediente ativo, e que pode incluir um excipiente adequado. Ainda, as formulações oralmente disponíveis podem estar na forma de um pó ou grânulo, uma solução

ou suspensão em um líquido aquoso ou não-aquoso, ou uma emulsão óleo-em-água ou água-em-óleo. Composições pretendidas para uso oral podem ser preparadas de acordo com qualquer método conhecido, e tais composições podem conter um ou mais agentes selecionados do grupo consistindo em a-

5 agentes adoçantes, agentes saborizantes, agentes de coloração e agentes de preservação a fim de prover preparações farmacêuticamente elegantes e palatáveis. Comprimidos podem conter o ingrediente ativo em mistura com excipientes farmacêuticamente aceitáveis não-tóxicos que são adequados para a fabricação de comprimidos. Esses excipientes podem ser, por exemplo, diluen-

10 tes inertes, tal como carbonato de cálcio, carbonato de sódio, lactose, fosfato de cálcio ou fosfato de sódio; agentes de granulação e desintegração, por exemplo, amido de milho ou ácido algínico; agentes de ligação, por exemplo, amido, gelatina ou acácia; e agentes lubrificantes, por exemplo, estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco. Os comprimidos podem ser não-revestidos

15 ou eles devem ser revestidos através de técnicas conhecidas retardar desintegração e absorção no trato gastrointestinal e então prover uma ação sustentada durante um período mais longo. Por exemplo, um material de retardo de tempo tal como monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila pode ser empregado. Eles podem ser também revestidos através das técnicas descritas

20 nas Patentes U.S. No. 4.356.108; 4.166.452; e 4.265.874, incorporadas aqui a título de referência, para formar comprimidos terapêuticos osmóticos para liberação controlada.

Formulações para uso oral podem ser também apresentadas como cápsulas de gelatina duras em que o ingrediente ativo é misturado com um di-

25 luente sólido inerte, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caulim, ou cápsulas de gelatina moles em que o ingrediente ativo é misturado com água ou um meio oleoso, por exemplo, óleo de amendoim, parafina líquida ou óleo de oliva.

Suspensões aquosas podem conter os compostos ativos em mistura com excipientes adequados para a fabricação de suspensões aquosas. Tais excipientes são agentes de suspensão, por exemplo, carboximetilcelulose de

30 sódio, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, alginato de sódio, polivinilpirroli-

dona, goma tragacanto e goma acácia; agentes dispersantes e umectantes podem ser fosfatídeo de ocorrência natural tal como lecitina, ou produtos de cem quensação de um óxido de alquilenos com ácidos graxos, por exemplo, estearato de polioxietileno, ou produtos de cem quensação de óxido de etileno com alcoóis alifáticos de cadeia longa, por exemplo, heptadecaetilenooxicetanol, ou produtos de cem quensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e um hexitol, tal como monooleato de polioxietileno sorbitol, ou produtos de cem quensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e anidridos de hexitol, por exemplo, monooleato de polietileno sorbitano. As suspensões aquosas podem também conter um ou mais agentes de coloração, um ou mais agentes de saborização e um ou mais agentes adoçantes, tal como sacarose ou sacarina. Suspensões oleosas podem ser formuladas através de suspensão do ingrediente ativo em um óleo vegetal, por exemplo, óleo de amendoim, óleo de oliva, óleo de sésamo ou óleo de coco, ou em um óleo mineral tal como uma parafina líquida. As suspensões oleosas podem conter um agente de espessamento, por exemplo, cera de abelha, parafina dura ou álcool cetílico. Agentes adoçantes tal como aqueles mostrados acima e agentes saborizantes podem ser adicionados para prover uma preparação oral palatável. Essas composições podem ser preservadas através da adição de um antioxidante tal como ácido ascórbico.

Pós e grânulos dispersáveis adequados para preparação de uma solução aquosa através da adição de água provêm o composto ativo em mistura com um agente de dispersão ou umectante, agente de suspensão e um ou mais conservantes. Agentes de dispersão ou umectantes e agentes de suspensão adequados são exemplificados por aqueles já mencionados acima. Excipientes adicionais, por exemplo, agentes adoçantes, saborizante e de coloração podem também estar presentes. As composições farmacêuticas da presente invenção podem também estar na forma de emulsões óleo-em-água. A fase oleosa pode ser um óleo vegetal, por exemplo, óleo de oliva ou óleo de amendoim, ou um óleo mineral, por exemplo, uma parafina líquida, ou uma mistura deles. Agentes emulsificantes adequados podem ser gomas de ocorrência natural, por exemplo, goma acácia ou goma tragacanto, fosfatídeos de ocorrência

natural, por exemplo, soja, lecitina e ésteres ou ésteres parciais derivados de ácidos graxos e anidridos de hexitol, por exemplo, monooleato sorbitano e produtos de cem quensação dos ditos ésteres parciais com óxido de etileno, por exemplo, monooleato de polioxietileno sorbitano. As emulsões podem também
5 conter agentes adoçantes e saborizantes.

Xaropes e elixires podem ser formulados com agentes adoçantes, por exemplo, glicerol, propileno glicol, sorbitol ou sacarose. Tais formulações podem também conter um demulcente, um conservante e agentes saborizantes e de coloração. As composições farmacêuticas podem estar na forma de uma
10 suspensão aquosa ou oleaginosa injetável estéril. Esta suspensão pode ser formulada de acordo com os métodos conhecidos usando agentes de dispersão ou umectantes e agentes de suspensão descritos acima adequados. A preparação injetável estéril pode também ser uma solução ou suspensão injetável estéril em um diluente ou solvente parenteralmente aceitável não-tóxico,
15 por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Dentre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados estão água, solução de Ringer e solução de cloreto de sódio isotônica. Ainda, óleos fixos, estéreis, são convenientemente empregados como solvente ou meio de suspensão. Para este propósito, qualquer óleo fixo suave pode ser empregado usando mono- ou diglicé-
20 rídeo sintéticos. Ainda, ácidos graxos tal como ácido oléico encontram uso na preparação de injetáveis.

As composições podem também estar na forma de supositórios para administração retal dos compostos da presente invenção. Essas composições podem ser preparadas misturando o fármaco com um excipiente não-
25 irritante adequado que é sólido em temperaturas comuns, mas líquido na temperatura retal e então vai derreter no reto para liberar o fármaco. Tais materiais incluem manteiga de cacau e polietileno glicóis, por exemplo.

Para uso tópico, cremes, ungüentos, geléias, soluções de suspensões, etc, contendo os compostos da presente invenção são compreendidos.
30 Para o propósito desta aplicação, aplicações típicas devem incluir enxaguatórios bucais e gargarejos.

Os compostos da presente invenção podem ser também adminis-

trados na forma de sistemas de aplicação de lipossoma, tal como vesículas unilamelares pequenas, vesículas unilamelares grandes e/ou vesículas multilamelares. Lipossomas podem ser formados de uma variedade de fosfolípidos, tal como colesterol, estearilamina ou fosfatidilcolinas.

- 5 Ainda, alguns dos compostos da presente invenção podem formar solvatos com água ou solventes orgânicos comuns. Tais solvatos são também compreendidos no escopo da presente invenção.

Deste modo, em uma modalidade adicional, é provida uma composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com a presente
10 invenção, ou um sal, solvato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável dele, e um ou mais veículos, excipientes ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis.

Se um veículo sólido for usado para administração oral, a preparação pode ser formada em comprimido, posta em uma cápsula de gelatina dura em forma de pó ou pélete ou ela pode estar na forma de um trocisco ou pastilha.
15 A quantidade de veículo sólido vai variar amplamente, mas será geralmente de a partir de cerca de 25 mg a cerca de 1 g. Se um veículo líquido foi usado, a preparação pode estar na forma de um xarope, emulsão, cápsula de gelatina mole ou líquido injetável estéril tal como uma suspensão ou solução líquida aquosa ou não-aquosa.

- 20 Um comprimido típico que pode ser preparado através de técnicas de formação de comprimido convencionais pode conter:

Núcleo:

	Composto ativo (como um composto livre ou seu sal)	5,0 mg
	Lactose Ph. Eur.	67,8 mg
25	Celulose, microcrist. (Avicel)	31,4 mg
	Amberlite® IRP88*	1,0 mg
	Estear de magnésio Ph. Eur.	q.s.
	Revestimento:	Hidroxipropil metil-
	celulose	aprox. 9 mg
30	Mywacett 9-40T**	aprox. 0,9 mg

*Polacrilina potássica NF, desintegrante de comprimido, Rohm e Haas.

**Monoglicerídeo acrilado usado como plastificante para revestimento de pelí-

cula.

Se desejado, a composição farmacêutica da presente invenção pode compreender um composto de acordo com a presente invenção em combinação com substâncias ativas adicionais tal como aquelas descritas acima.

- 5 A presente invenção também provê um método para a síntese de compostos úteis como intermediários na preparação de compostos de fórmula (I) junto com métodos para a preparação de compostos de fórmula (I). Os compostos podem ser preparados prontamente de acordo com os Esquemas de reação que seguem (em que todas as variáveis são conforme definido antes, a menos que então especificado) usando materiais de partida prontamente disponíveis, reagentes e procedimentos de síntese convencionais. Nessas reações, é também possível fazer uso de variantes que sejam conhecidas daqueles versados na técnica, mas não são mencionadas em mais detalhes.

MÉTODOS FARMACOLÓGICOS

15 Ensaio de atividade de glucocinase (I)

- Atividade de glucocinase é ensaiada espectrometricamente acoplada à glicose 6-fosfato desidrogenase para determinar a ativação do composto de glucocinase. O ensaio final contém Hepes a 50 mM, pH 7,1, KCl a 50 mM, MgCl₂ a 5 mM, ditiotritol a 2 mM, NADP a 0,6 mM, ATP a 1 mM, G-6-P desidrogenase a 0,195 µM (da Roche, 127 671), glucocinase recombinante humana a 15 nM. A glucocinase é glucocinase de fígado humano N-terminalmente truncada com um N-terminal His-tag ((His)₈-VEQILA.....Q466) e é expressa em *E. coli* como uma proteína solúvel com atividade enzimática comparável com GK extraída de fígado.

- 25 A purificação de glucocinase humana marcada com His (hGK) foi realizada como segue: o pélete de célula de 50 ml de cultura de *E. coli* foi suspenso em 5 ml de tampão de extração A (HEPES a 25 mM, pH 8,0, MgCl₂ a 1 mM, NaCl a 150 mM, mercaptoetanol a 2 mM) com adição de 0,25 mg/ml de lisozima e 50 µg/ml de azida de sódio. Após 5 minutos em temperatura ambiente 5 ml de tampão de extração B (NaCl a 1,5M, CaCl₂ a 100 mM, MgCl₂ a 100 mM, 0,02 mg/ml de DNase1, comprimido de inibidor de protease (Complete® 1697498): 1 comprimido *pr.* 20 ml de tampão) foram adicionados. O extrato foi

então centrifugado a 15.000 g por 30 minutos. O sobrenadante resultante foi carregado em uma Metal Chelate Affinity Chromatography (MCAC) Column de 1 ml carregada com Ni^{2+} . A coluna é lavada com 2 volumes de tampão A contendo imidazol a 20 mM e a hGK marcada com his ligada é subsequente-
5 eluída usando um gradiente de 20 minutos de imidazol a 20 a 500 mM em tampão A. Frações são examinadas usando SDS-gel-eletroforese, e frações contendo hGK (MW: 52 KDa) são agrupadas. Finalmente uma etapa de filtração em gel é usada para polimento final e troca de tampão. Frações contendo hGK são carregadas em uma coluna de filtração em gel Superdex 75 (16/60) e elu-
10 ídas com Tampão B (HEPES a 25 mM, pH 8,0, MgCl_2 a 1 mM, NaCl a 150 mM, Ditiotritol a 1 mM). A hGK purificada é examinada através de eletroforese de SDS-gel e espectrometria de massa MALDI e finalmente glicerol a 20% é adicionado antes do congelamento. O rendimento de 50 ml de cultura de *E. coli* é geralmente aproximadamente 2-3 mg de hGK com uma pureza de >90%.

15 O composto a ser testado é adicionado à cavidade em concentração de DMSO final de 2,5% em uma quantidade suficiente para dar uma concentração desejada de composto, por exemplo, 1, 5, 10, 25 ou 50 μM . A reação começa após glicose ser adicionada para uma concentração final de 2, 5, 10 ou 15 mM. O ensaio usa uma placa de UV de 96 cavidades e o volume de ensaio
20 final usado é 200 μl /cavidade. A placa é incubada a 25° C por 5 minutos e cinética é medida a 340 nm em SpectraMax a cada 30 segundos por 5 minutos. Resultados para cada composto são expressos como a ativação dobrada da atividade de glucocinase comparado com a ativação da enzima glucocinase em um ensaio sem composto após ter sido subtraído de um branco, que está sem
25 enzima glucocinase e sem composto. Os compostos em cada um dos Exemplos exibem ativação de glucocinase neste ensaio. Um composto, que em uma concentração de ou abaixo de 30 μM dá atividade de glucocinase 1,5 vez maior do que o resultado do ensaio sem composto, é considerado ser um ativador de glucocinase.

30 A sensibilidade à glicose dos compostos é medida em uma concentração de composto de 10 μM e em concentrações de glicose de 5 e 15 mM.

Ensaio de Atividade de Glucocinase (II)

Determinação de deposição de glicogênio em hepatócitos de rato isolados:

Hepatócitos são isolados de ratos alimentados *ad libitum* através de uma técnica de perfusão de duas etapas. Viabilidade celular, avaliada através de exclusão de azul tripano, é consistentemente maior do que 80%. As células são postas em placa em placas de 96 cavidades revestidas com colágeno em meio basal (Meio 199 (glicose a 5,5 mM) suplementado com dexametasona a 0,1 μ M, 10 unidades/ml de penicilina, 100 mg/ml de estreptomicina, L-glutamina a 2 mM e insulina a 1 nM) com FCS a 4% em uma densidade celular de 30.000 células/cavidade. O meio é substituído com meio basal 1 hora após ser posto em placa inicialmente a fim de remover células mortas. Meio é mudado após 24 horas para meio basal suplementado com glicose a 9,5 mM e insulina a 10 mM para induzir síntese de glicogênio, e experimentos são realizados no dia seguinte. Os hepatócitos são lavados duas vezes com tampão A preaquecido (37° C) (NaCl a 117,6 mM, KCl a 5,4 mM, Mg_2SO_4 a 0,82 mM, KH_2PO_4 a 1,5 mM, HEPES a 20 mM, $NaHCO_3$ a 9 mM, HSA p/v a 0,1% e $CaCl_2$ a 2,25 mM, pH 7,4 a 37° C) e incubados em 100 μ l de tampão A contendo glicose a 15 mM e concentrações altas do composto de teste, tal como, por exemplo, 1, 5, 10, 25, 50 ou 100 μ M, por 180 minutos. O teor de glicogênio é medido usando procedimentos padrão (Agius, L. e outros, *Biochem. J.* 266, 91-102 (1990). Um composto, que quando usado neste ensaio dá um aumento significativo em teor de glicogênio comparado com o resultado do ensaio sem composto, é considerado ter atividade neste ensaio.

Ensaio de Atividade de Glucocinase (III)

Estimulação de secreção de insulina por ativadores de glucocinase em células INS-1E

A linhagem de célula β responsiva à glicose INS-1E é cultivada conforme descrito por Asfari M. e outros, *Endocrinology*, 130, 167-178 (1992). As células são então semeadas em placas de cultura de célula de 96 cavidades e cultivadas para uma densidade de aproximadamente 5×10^4 por cavidade. Estimulação de secreção de insulina dependente de glicose é testada através de incubação por 2 horas em tampão Krebs Ringer Hepes em concentrações de

- glicose de a partir de 2,5 a 15 mM com ou sem adição de compostos de ativação de glucocinase em concentrações de, por exemplo, 1, 5, 10, 25, 50 ou 100 μ M, e os sobrenadantes coletados para medições de concentrações de insulina através de ELISA (n=4). Um composto, que quando usado neste ensaio dá um aumento
- 5 significativo em secreção de insulina em resposta à glicose comparado com o resultado do ensaio sem composto, é considerado ter atividade neste ensaio.

- Embora a invenção tenha sido descrita e ilustrada com referência a certas modalidades preferidas dela, aqueles versados na técnica vão compreender que várias mudanças, modificações e substituições podem ser feitas nela sem se afastar do espírito e escopo da presente invenção. Por exemplo, dosagens eficazes outras que não as dosagens preferidas conforme aqui mostrado podem ser aplicáveis como uma consequência de variações na responsividade do mamífero sendo tratado para doença(s) mediada(a) por deficiência de glucocinase. Da mesma maneira, as respostas farmacológicas específicas observadas podem variar de acordo com e dependendo do composto ativo particular selecionado ou se estão presentes veículos farmacêuticos, bem como o
- 10 tipo de formulação e modo de administração empregado, e tais variações ou diferenças esperadas nos resultados são compreendidas de acordo com os objetos e práticas da presente invenção.

20 Exemplos

As abreviações usadas nos Esquemas e Exemplos são como segue:

	d	= dias(s)
	g	= grama(s)
25	h	= hora(s)
	MHz	= mega hertz
	L	= litro(s)
	M	= molar
	mg	= millograma(s)
30	min	= minutos(s)
	mL	= mililitro(s)
	mM	= millimolar

	mmol	= millimol(es)
	mol	= mol(es)
	N	= normal
	ppm	= partes por milhão
5	i.v.	= intravenoso
	m/z	= razão de massa para carga
	mp	= ponto de fusão
	MS	= espectrometria de massa
	HPLC	= cromatografia líquida de alta pressão
10	HPLC-MS	= cromatografia líquida de alta pressão-espectrometria de massa
	RMN	= espectroscopia de ressonância magnética nuclear
	p.o.	= <i>per oral</i>
	R _t	= tempo de retenção
	rt	= temperatura ambiente
15	s.c.	= subcutânea
	TLC	= cromatografia de camada fina
	BuOQU	= <i>terc</i> -butóxido de potássio
	Boc	= <i>terc</i> -butiloxcarbonila
	CDI	= carbonildiimidazol
20	DBU	= 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-eno
	DCM (CH ₂ Cl ₂)	= diclorometano, cloreto de metileno
	DHOBt	= 3,4-Diidro-3-hidróxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazina
	DIC	= 1,3-Diisopropil carbodiimida
	DCC	= 1,3-Dicicloexil carbodiimida
25	DIEA	= <i>N,N</i> -diisopropiletilamina
	DIPEA	= <i>N,N</i> -diisopropiletilamina
	DMA	= <i>N,N</i> -dimetilacetamida
	DMAP	= 4-(<i>N,N</i> -dimetilamino)piridina
	DMF	= <i>N,N</i> -dimetilformamida
30	DMF	= <i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMPU	= <i>N,N'</i> -dimetilpropilenouréia, 1,3-dimetil-2-oxoexaidropirimidina
	EDAC	= cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida

	Et ₂ O	= éter de dietila
	EtOAc	= acetato de etila
	HMPA	= triamida do ácido hexametilfosfórico
	HOBt	= <i>N</i> -Hidroxibenzotriazol
5	HOAt	= 7-Aza-1-Hidroxibenzotriazol
	LAH, (LiAlH ₄)	= Hidreto de lítioalumínio
	LDA	= diisopropilamida de lítio
	MeCN	= acetonitrila
	MeOH	= metanol
10	NMP	= <i>N</i> -metilpirrolidin-2-ona
	NaH	= Hidreto de Sódio
	NH ₂ OH	= Hidroxilamina
	PiBroP	= Hexafluorofosfato de bromotrispirrolidinofosfônio
	TEA (Et ₃ N)	= trietilamina
15	TFA	= Ácido trifluoracético
	TF	= tetraidrofurano
	CDCl ₃	= deutério clorofórmio
	CD ₃ OD	= tetradeutério metanol
	DMSO- <i>d</i> ₆	= hexadeutério dimetilsulfóxido

20 HPLC-MS

A análise RP foi realizada em um sistema Agilent (desgaseificador 1100, bomba 1100, injetor 1100 e um DAD 1100) equipado com um sistema detector de MS Agilent Modelo SL (MW0-3000) e um sistema detector S.E.D.E.R.E. Modelo Sedex 75 ELS usando uma coluna Waters X-terra MS C18 (5 µm, 3,0 mm x 50 mm) com eluição de gradiente, solvente B 5% a 100% (TFA a 0,05% em acetonitrila) em solvente A (TFA a 0,05% em água) dentro de 675 minutos, 1,5 mL/min.

HPLC Preparativa

A purificação RP foi realizada em um sistema Gilson (3 bombas Gilson 306, detector DAD Gilson 170 e um manipulador de líquido Gilson 215) usando uma Waters X-terra RP (10 µm, 30 mm x 150 mm) com eluição de gradiente, solvente B de 5% a 95% (TFA em acetonitrila a 0,05%) em solvente A

(TFA a 0,05% em água) dentro de 15 minutos, 40 mL/min, detecção a 210 nm, temperatura ambiente. As frações agrupadas são ou evaporadas até secarem *in vacuo* ou evaporadas *in vacuo* até que a acetonitrila seja removida, e então congeladas e secas com congelamento.

5 RMN

Espectros de RMN de próton foram registrados em temperatura ambiente usando um Brucker Avance DPX 400 (400 MHz) com tetrametilsilano como um padrão interno. Mudanças químicas (δ) são dadas em ppm.

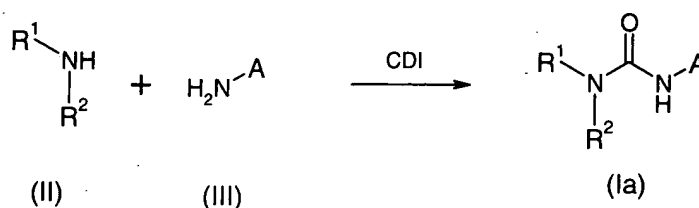
GERAL

- 10 Os exemplos e procedimentos gerais que seguem referem-se a compostos intermediários e produtos finais para a fórmula geral (I) no relatório e nos esquemas de síntese. A preparação dos compostos da fórmula geral (I) da presente invenção é descrita em detalhes usando os exemplos que seguem. Ocasionalmente, a reação pode não ser aplicável conforme descrito para cada
- 15 composto incluído no escopo descrito da invenção. Os compostos para os quais isto acontece serão prontamente reconhecidos por aqueles versados na técnica. Nesses casos as reações podem ser realizadas com sucesso através de modificações convencionais conhecidas daqueles versados na técnica, que são, através de proteção apropriada de grupos de interferência, através de mu-
- 20 dança para outros reagentes convencionais ou através de modificação de rotina de condições de reação. Alternativamente, outras reações descritas aqui ou de outro modo convencionais serão aplicáveis para preparação dos compostos correspem quentes da invenção. Em todos os métodos preparativos, todos os materiais de partida são conhecidos ou podem ser preparados por uma pessoa
- 25 versada na técnica em analogia com a preparação de compostos conhecidos similares ou através dos Procedimentos gerais A a K descritos aqui.

As estruturas dos compostos são confirmadas ou através de ressonância magnética nuclear (RMN) e/ou através de HPLS-MS.

Procedimento geral (A)

- 30 Compostos da fórmula (Ia) de acordo com a invenção em que R¹, R² e A são conforme definido para a fórmula (I) podem ser preparados conforme descrito abaixo:



Etapa 1.

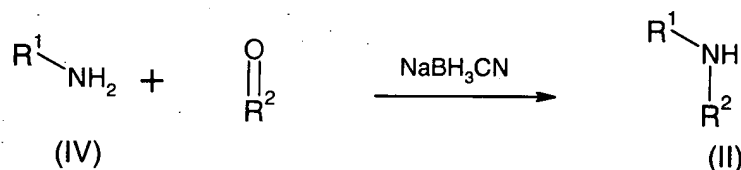
O aminoeterociclo (NH₂A) (III) em que A é conforme definido para a fórmula (I) pode ser convertido usando procedimentos de literatura padrão (por exemplo, WO 2004/002481) para um intermediário de acil imidazônio com carbonil diimidazol (CDI) ou um equivalente deste em um solvente tal como diclorometano, dicloroetano, tetraidrofurano ou DMF. Tratamento com R¹R²NH (II), em que R¹ e R² são conforme acima definido, dá o composto da fórmula (Ia). O aminoeterociclo (NH₂A) ou amina secundária (R¹R²NH) pode ser ou compostos comercialmente disponíveis ou compostos que podem ser preparados seguindo procedimentos descritos na literatura ou preparados conforme descrito no exemplo relevante e procedimentos gerais.

Etapa 2.

Em alguns casos seria mais conveniente gerar os substituintes finais em R¹, R² e A após a formação de uréia. Se em exemplos o substituinte A na fórmula (Ia) contiver uma funcionalidade éster este pode ser hidrolisado para o ácido carboxílico correspem quente usando condições padrão para hidrólise de ésteres. Bases adequadas para a hidrólise são NaOH e LiOH ou equivalentes desses em solventes tal como dioxano, THF, EtOH, MeOH e água ou misturas desses. As reações podem ser realizadas em temperatura ambiente ou em temperaturas elevadas.

Outros exemplos são descritos nos procedimentos gerais I e J.

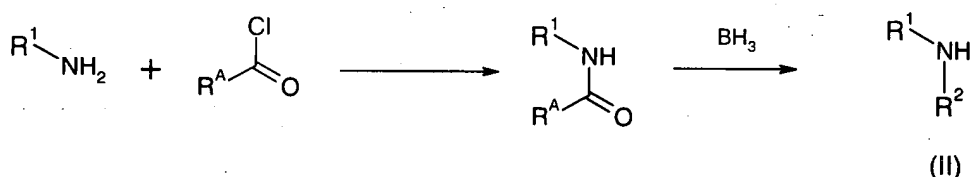
Procedimento geral (B)



As aminas desejadas R¹R²NH descritas no Procedimento geral (A) podem por exemplo ser preparadas através de uma aminação redutiva com

- uma amina primária e uma cetona ou um aldeído adequado. A reação pode ser realizada em THF-MeOH ou solventes similares na presença de peneiras moleculares (4Å) ou com AcOH a 10%, usando NaBH_3CN ou equivalentes adequados disto como agente de redução. A amina primária, cetona e aldeído podem ser ou compostos comercialmente disponíveis ou compostos que podem ser preparados seguindo procedimentos descritos na literatura ou preparados conforme descrito no exemplo relevante e procedimentos gerais.

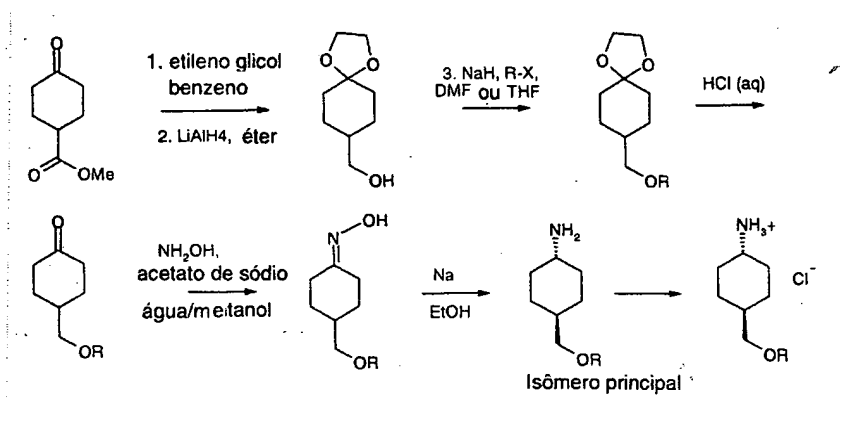
Procedimento geral (C)



- No caso das aminas primárias (R^1NH_2) não serem suficientemente reativas para sofrerem aminação reductiva (procedimento geral B), as aminas secundárias desejadas podem ser preparadas através de formação de uma amida secundária usando uma amina primária e um cloreto ácido ou um equivalente dele e redução subsequente da amida. A redução da amida pode ser realizada em THF ou solventes similares usando borano ou equivalentes adequados. A amina primária e o cloreto ácido podem ser ou compostos comercialmente disponíveis ou compostos que podem ser preparados seguindo procedimentos descritos na literatura ou preparados conforme descrito no exemplo relevante e procedimentos gerais.

Procedimento geral (D)

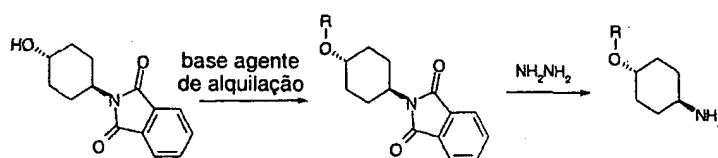
- 20 Preparação de transalcoximetilcicloexilamina e similar



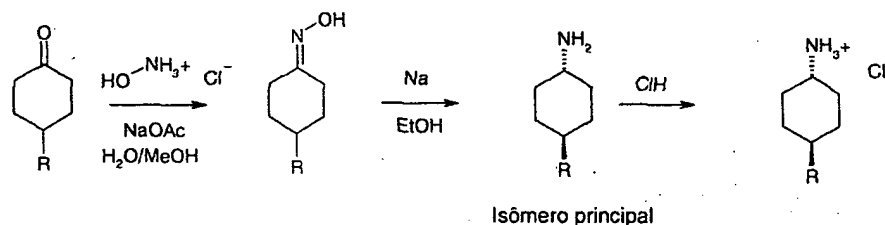
- O grupo carbonila de metil éster do ácido 4-oxo-ciclohexanona carboxílico pode ser protegido como cetal através de reação com etileno glicol em benzeno com remoção azeotrópica de água. O grupo éster pode ser então reduzido com hidreto de lítio alumínio em um solvente adequado tal como éter de dietila ou tetraidrofurano. O álcool pode ser alquilado usando hidreto de sódio e um haleto de alquila adequado (R-X, em que R é um radical apropriado definido de acordo com a invenção) em um solvente tal como tetraidrofurano ou DMF. Desproteção de cetal do produto sob condições ácidas padrão dá a cetona correspem quente, que pode ser convertida na oxima correspem quente quando do tratamento com hidroxilamina e uma base adequada (por exemplo, acetato de sódio). Redução da oxima usando sódio em etanol dá a trans-4-alcoximetil-cicloexilamina como o isômero principal, que, se necessário, pode ser purificada através de recristalização do sal de HCl correspem quente.

Procedimento geral (E)

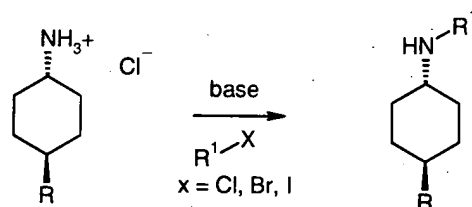
- 15 Preparação de trans-4-alcóxi-cicloexilamina e similar



- 2-(trans-4-hidróxi-cicloexil)-isoindol-1,3-diona (Glennon e outros, *J. Med. Chem.*, 1996, 39, 1, 314-322) pode ser alquilada com um agente de alquilação tal como haletos R (em que R é um radical definido de acordo com a invenção) ou um equivalente deste usando uma base tal como NaH, *terc*-butóxido de potássio, DBU ou similar em um solvente tal como DMF, NMP, DMSO, THF e temperaturas de a partir de -10 a 120° C. Desproteção da trans-4-alcóxi-cicloexil-isoindol-1,3-diona pode ser conseguida usando hidrazina em etanol em temperatura ambiente ou em temperaturas elevadas.

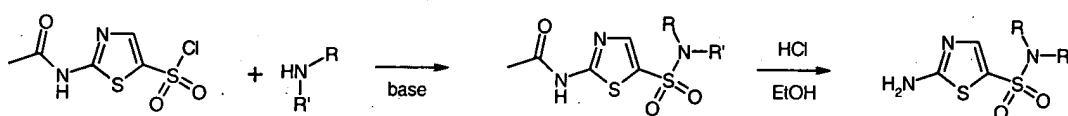
Procedimento geral (F)Preparação de trans-4-alkil-cicloexilaminas e similar

- 5 Uma cicloexanona 4-substituída (em que R é um radical definido de acordo com a invenção) pode ser convertida na oxima correspondente quando do tratamento com cloridrato de hidroxilamina e uma base adequada tal como acetato de sódio em uma mistura de solvente tal como água/MeOH em temperatura elevada. Redução da oxima usando sódio em etanol em temperaturas elevadas dá a trans-4-alkil/aril-cicloexilamina como um isômero principal, que, se necessário, pode ser purificada através de recristalização do sal de HCl correspondente.
- 10

Procedimento geral (G)Preparação de alquil-(trans-4-alkil-cicloexil)-amina e similar

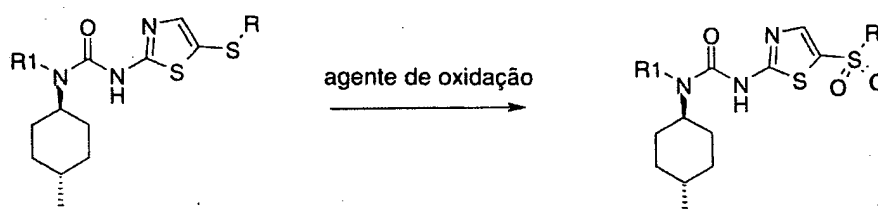
- 15 A uma mistura de 4-trans-cicloexilamina substituída (em que R é um radical definido de acordo com a invenção), cloridrato em DMF, NMP, MeCN ou um solvente similar foi adicionado carbonato de potássio, NaOH ou um equivalente de tal base. O haleto de alquila (em que R¹ é conforme definido de acordo com a invenção) foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida até o término da reação. O produto bruto pode ser usado como tal para reações subsequentes ou alternativamente ele pode ser purificado antes de reações adicionais.
- 20

Procedimento geral (H)Preparação de Amidas do ácido 2-amino-tiazol-5-sulfônico



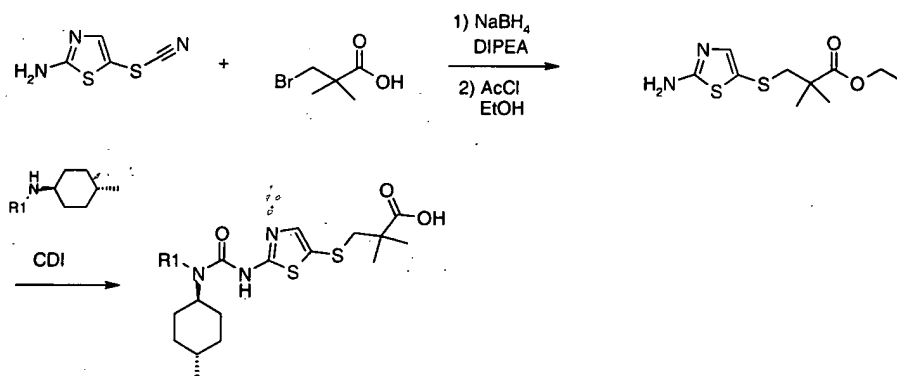
- Uma mistura de uma amina, um aminoácido protegido ou similar (em que R e R' são radicais definidos de acordo com a invenção) é reagida com cloreto de 2-acetilamino-tiazol-5-sulfonila preparado conforme descrito em *J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, 69, 2063) na presença de uma base tal como DIPEA em DCM. N-desacetilação do intermediário pode ser conseguida quando do aquecimento na presença de HCl em dioxano/EtOH para dar o sulfonamido-2-aminotiazol requerido.

Procedimento geral (I)



- Derivados de aminotiazol-uréia 5-tiossubstituída podem ser oxidados com um agente de oxidação tal como ácido m-cloroperbenzóico em DCM, com oxona e montmorilonita em água/DCM ou com peróxido de hidrogênio em AcOH (*J. Org. Chem.*, **1965**, 2688-2691) para dar os derivados sulfonila correspondentes.

Procedimento geral (J)

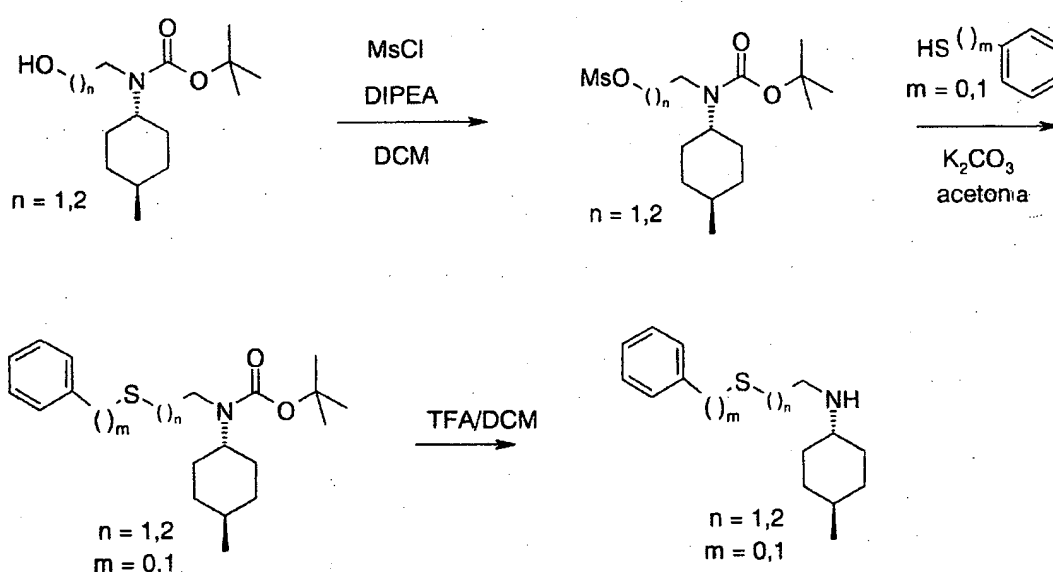


- Etil éster do ácido 3-(2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-2,2-dimetil-propionico pode ser preparado a partir de 5-tiocianato-tiazol-2-ilamina através de tra-

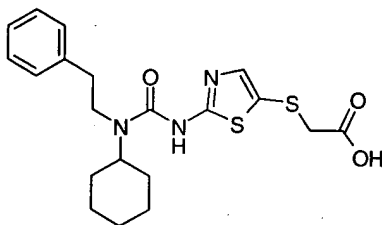
tamento com boroidreto de sódio em MeOH seguido por adição de ácido 3-bromo-2,2-dimetil-propiónico. Após desenvolvimento aquoso o intermediário ácido pode ser tratado com HCl em EtOH para dar o etil éster do ácido 3-(2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-2,2-dimetil-propiónico.

- 5 O aminotiazol éster pode ser acoplado ao derivado uréia final seguindo o procedimento geral (A).

Procedimento geral (K)



- Os derivados de hidroxipropila e hidroxietila, preparados conforme descrito na síntese do ácido {2-[3-[2-(4-flúor-2-trifluormetil-benzilóxi)-etil]-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético e ácido {2-[3-(4-*trans*metil-cicloexil)-3-(3-*o*-tolilóxi-propil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético, podem ser tratados com cloreto de mesila e DIPEA em DCM para se obter o mesilato correspondente. Este pode ser tratado com um tiol tal como tiofenol ou fenilmetanotiol em acetona usando carbonato de potássio como base. Após remoção do grupo Boc a amina secundária pode ser acoplada e hidrolisada usando os métodos descritos no procedimento geral (A) para dar a tiazol uréia final.
- 10
- 15

Exemplo 1**Ácido [2-(3-cicloexil-3-fenetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético**(Procedimentos gerais (A) e (B))(Aminação redutiva:5 **Preparação de: cicloexil fenetilamina.**

Fenetilamina (121 mg, 1,0 mmol) em uma mistura 2:1 de THF-MeOH (2 ml) foram adicionadas cicloexanona (98 mg, 1,0 mmol) e peneiras moleculares (4Å, 80 mg). A mistura de reação foi agitada por 1 hora antes de NaBH₃CN (126 mg, 2,0 mmols) ter sido adicionado. A mistura de reação foi agitada por 24 horas antes dela ser filtrada e o filtrado foi concentrado *in vacuo* para dar o intermediário cicloexil fenetilamina.

Acoplamento:Preparação de: Etil éster do ácido (2-aminotiazol-5-ilsulfanil)acético

5-Bromo-2-aminotiazol (25 g, 96 mmols) e K₂CO₃ (26,5 g, 192 mmols) foram suspensos em DMF (50 mL) e agitados a 0° C. Tioglicolato de etila (11,6 mL, 96 mmols) foi adicionado durante 10 minutos. A mistura de reação foi deixada atingir temperatura ambiente e agitada por mais 16 horas. Adição de água (100 mL) e EtOAc (150 mL). Separação da fase orgânica seguido por extração da fase aquosa com EtOAc (2x100 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com NaHCO₃ aquoso (2000 mL), salmoura (2x200 mL) e secas (MgSO₄), filtradas e evaporadas. O produto bruto foi dissolvido em uma pequena quantidade de DCM e purificado através de cromatografia instantânea (coluna de sílica ISCO 330 g, eluente A: heptano/B: TEA a 2% em EtOAc. Gradiente de a partir de B a 30% B -> B a 100%) para dar etil éster do ácido (2-aminotiazol-5-ilsulfanil)acético 50-65% puro como um óleo vermelho-marrom escuro.

^1H RMN (CDCl_3): δ 7,16 (s, 1H), 5,45 (s amplo, 2H), 4,26 (q, 2H), 3,39 (s, 2H), 1,28 (t, 3H).

Etil éster do ácido 2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético (218 mg, 1,0 mmol) em DCM (2 mL) foi adicionado em sequência CDI (162 mg, 1,0 mmol), DMAP (6 mg, 0,05 mmol) e DIPEA (129 mg, 1,0 mmol) e a mistura foi agitada por 1 hora antes dela ser adicionada ao intermediário cicloexil fenetilamina. A mistura de reação foi agitada por 16 horas antes dos voláteis serem removidos *in vacuo*.

Hidrólise:

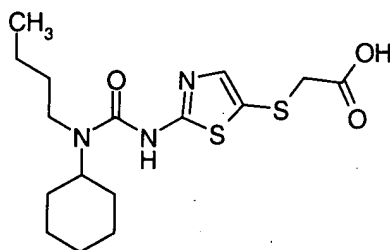
MeOH foi adicionado seguido por NaOH (0,50 mL, 10 N, 5 mmols) e agitado por 16 horas antes da mistura ser extinta com AcOH (0,286 mL, 5 mmols), com o que MeOH (0,5 mL) e DMSO (0,5 mL) foram adicionados. A mistura foi purificada em HPLC preparativa para dar 120 mg (29%) de ácido [2-(3-cicloexil-3-fenetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,42 (s, 1H), 7,35-7,25 (m, 4H), 7,24-7,19 (m, 1H), 4,10-3,95 (m, 1H), 3,5 (s, 2H), 3,45-3,35 (m, 2H), 2,85-2,75 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,65-1,40 (m, 5H), 1,40-1,25 (m, 2H), 1,18-1,05 (m, 1H).

HPLC-MS : m/z = 420 ($M+1$), R_t = 2,1 min

Exemplo 2

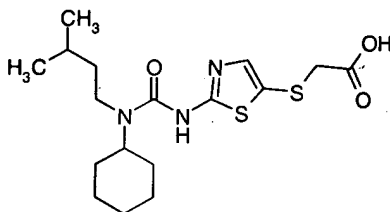
Ácido [2-(3-butil-3-cicloexil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético



Preparado conforme descrito para a síntese de ácido [2-(3-cicloexil-3-fenetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético, a partir de *n*-butilamina, cicloexano e etil éster do ácido 2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,42 (s, 1H), 4,02-3,90 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,25-3,15 (m, 2H), 1,8-1,0 (m, 14H), 0,89 (t, 3H).

HPLC-MS: m/z = 372, R_t = 2,0 min

Exemplo 3**Ácido {2-[3-cicloexil-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético**

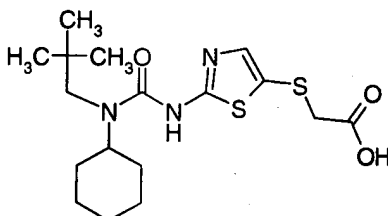
Preparado conforme descrito para a síntese de ácido [2-(3-cicloexil-3-fenetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético, a partir de 3-metil-butilamina, cicloexanona e etil éster do ácido 2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,40 (s, 1H), 4,02-3,90 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,28-3,18 (m, 2H), 1,80-1,00 (m, 13H), 0,90 (d, 6H).

HPLC-MS : m/z = 386, R_t = 2,1 min

Exemplo 4

10 **Ácido {2-[3-cicloexil-3-(2,2-dimetil-propil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético**



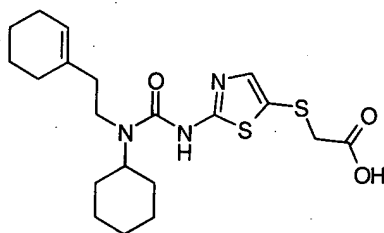
Preparado conforme descrito para a síntese de ácido [2-(3-cicloexil-3-fenetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético, a partir de 3,3-dimetil-propilamina, cicloexanona e etil éster do ácido 2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,40 (s, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,19 (s, 2H), 2,08-1,85 (m, 2H), 1,80-1,62 (m, 4H), 1,61-1,52 (m, 1H), 1,30-1,00 (m, 3H), 0,91 (s, 9H).

HPLC-MS : m/z = 386, R_t = 2,1 min

Exemplo 5

20 **Ácido {2-[3-(2-cicloex-1-enil-etil)-3-cicloexil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético**



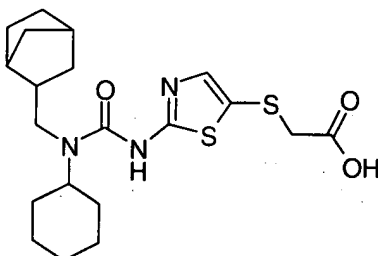
Preparado conforme descrito para a síntese de ácido [2-(3-cicloexil-3-fenetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético, a partir de 2-(1-cicloexenil)-etilamina, etil éster do ácido cicloexanona e 2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,41 (s, 1H), 4,42 (s amplo, 1H), 4,0-3,9 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,38-3,22 (m, 2H), 2,15-2,05 (m, 2H), 2,0-1,9 (m, 4H), 1,80-1,00 (m, 12H).

HPLC-MS : *m/z* = 424, *R*_t = 2,3 min

Exemplo 6

Ácido [2-(3-biciclo[2.2.1]hept-2-ilmetil-3-cicloexil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético



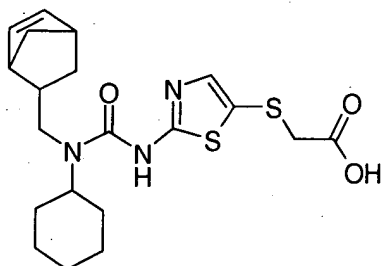
Preparado conforme descrito para a síntese de ácido [2-(3-cicloexil-3-fenetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético, a partir de *c*-biciclo[2.2.1]hept-2-ilmetilamina, cicloexanona e etil éster do ácido 2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,40 (s, 1H), 3,9-3,7 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,40-3,25 (d, 2H), 2,20-1,95 (m, 3H), 1,80-0,70 (m, 20H).

HPLC-MS : *m/z* = 424, *R*_t = 2,3 min

Exemplo 7

Ácido [2-(3-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilmetil-3-cicloexil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético



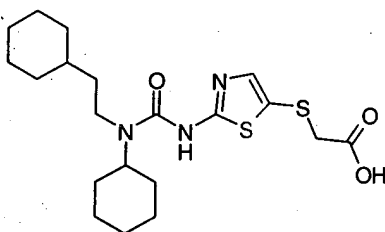
Preparado conforme descrito para a síntese de ácido [2-(3-cicloexil-3-fenetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético, a partir de *c*-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il-metilamina, cicloexanona e etil éster do ácido 2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) (mistura de dois isômeros) δ 7,40 (s, 1H), 6,24-6,19 (m, 0,7H), 6,10-6,03 (m, 1,3H), 3,95-3,70 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,10-2,88 (m, 2H), 2,80-2,70 (m, 2H), 2,35-2,25 (m, 1H), 1,87-1,00 (m, 11,3H), 0,65-0,55 (m, 0,7H).

HPLC-MS : *m/z* = 422, *R*_t = 2,2 min

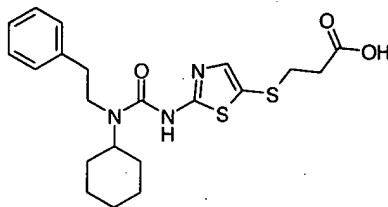
Exemplo 8

Ácido {2-[3-cicloexil-3-(2-cicloexil-etil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



Preparado conforme descrito para a síntese de ácido [2-(3-cicloexil-3-fenetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético, a partir de 2-cicloexileilamina, cicloexanona e etil éster do ácido 2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

HPLC-MS : *m/z* = 426 *R*_t = 2,4 min

Exemplo 9**Ácido 3-[2-(3-cicloexil-3-fenetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-propiónico****Preparação de etil éster do ácido 3-(2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-propiónico:**

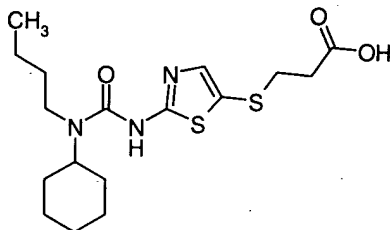
- 5 5-Bromo-2-aminotiazol (25 g, 96 mmols) em DMF (150 mL) foi adicionado K_2CO_3 (26,5 g, 192 mmols) e a mistura foi purgada com N_2 por 5 min. A mistura foi esfriada até a $0^\circ C$ em um banho de gelo ates de etil éster do ácido 3-mercaptopropiônico (12,9 g, 96 mmols) ter sido adicionado em gotas durante o curso de 30 minutos. A mistura de reação foi agitada por 16 horas
- 10 antes de água (400 mL) ter sido adicionada. A mistura aquosa foi extraída com Et_2O (1 x 500 mL, 2 x 250 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com NH_4Cl (3 x 150 mL), secas($MgSO_4$). O solvente foi removido *in vacuo* para dar um resíduo escuro que foi purificado através de cromatografia de coluna (SiO_2 , $EtOAc$ -heptano (1:1)). O solvente foi removido *in vacuo* para dar 11 g
- 15 (49%) do composto desejado.

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,1 (s, 1H), 5,2 (s amplo, 2H), 4,2 (q, 2H), 2,8 (t, 2H), 2,6 (t, 2H), 1,3 (t, 3H).

- Ácido 3-[2-(3-cicloexil-3-fenetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-propiónico foi preparado conforme descrito para a síntese de ácido [2-(3-cicloexil-3-fenetil-
- 20 ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético, a partir de 2-fenetilamina, cicloexanona e etil éster do ácido 2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-propiónico.

1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,41 (s, 1H), 7,45-7,15 (m, 5H), 4,10-3,95 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,5 (t, 2H), 1,8-1,0 (m, 10H).

HPLC-MS : m/z = 386, R_t = 2,1 min

Exemplo 10**Ácido 3-[2-(3-butil-3-cicloexil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-propiónico**

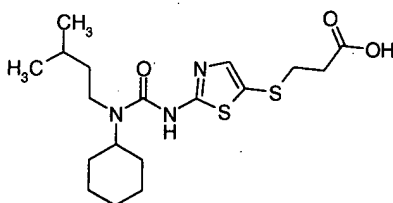
Preparado conforme descrito para a síntese de ácido [2-(3-cicloexil-3-fenetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético, a partir de de *n*-butilamina, cicloexanona e etil éster do ácido 2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-propiónico.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,40 (s, 1H), 4,05-3,90 (m, 1H), 3,2 (t, 2H), 2,83 (t, 2H), 2,50 (t, 2H), 1,80-1,00 (m, 14H), 0,89 (t, 3H).

HPLC-MS : m/z = 434, R_t = 2,2 min

Exemplo 1

10 **Ácido 3-{2-[3-cicloexil-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico**



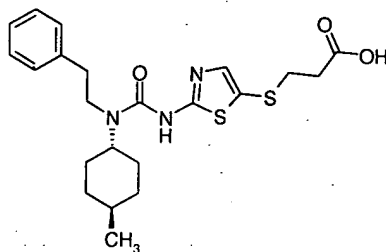
Preparado conforme descrito para a síntese de ácido [2-(3-cicloexil-3-fenetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético, a partir de de 3-metilbutilamina, cicloexanona e etil éster do ácido 2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-propiónico.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,40 (s, 1H), 4,04-3,92 (m, 1H), 3,28-3,18 (m, 2H), 2,83 (t, 2H), 2,50 (t, 2H), 1,80-1,00 (m, 13H), 0,90 (d, 6H).

HPLC-MS : m/z = 400, R_t = 2,2 min

Exemplo 2

Ácido 3-{2-[3-(*trans*-4-metil-cicloexil)-3-fenetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiônico

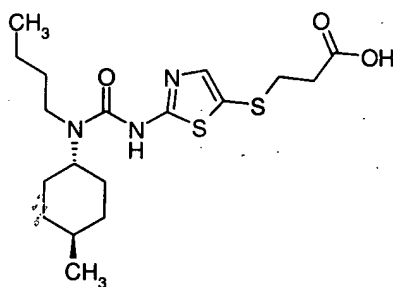


- Preparado conforme descrito para a síntese de ácido [2-(3-cicloexil-3-fenetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético, a partir de fenil acetaldéido, cloridrato de *trans*-4-metilcicloexilamina (preparado através do método descrito em *J. Med. Chem.* 1971, vol 14, p. 610) e etil éster do ácido 2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-propiônico. O cloridrato foi adicionado um equivalente de DIPEA antes da reação.
- ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,42 (s, 1H), 7,35-7,25 (m, 5H), 4,08-3,92 (m, 1H), 3,50-3,35 (m, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,82-2,72 (m, 2H), 1,80-0,95 (m, 9H), 0,88 (d, 3H).

HPLC-MS : m/z = 448, R_t = 2,3 min

Exemplo 3

- Ácido 3-{2-[3-butil-3-(*trans*-4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiônico**



- Preparado conforme descrito para a síntese de ácido [2-(3-cicloexil-3-fenetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético, a partir de butiraldeído, cloridrato de *trans*-4-metilcicloexilamina e etil éster do ácido 2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-propiônico. O cloridrato foi adicionado um equivalente de DIPEA antes da reação.

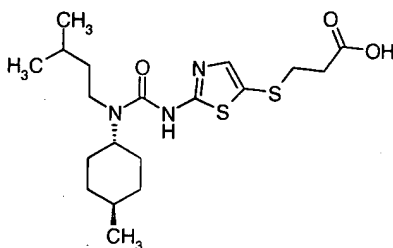
ção.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,40 (s, 1H), 4,02-3,90 (m, 2H), 3,25-3,15 (m, 2H), 2,83 (t, 2H), 2,50 (t, 2H), 1,75-0,95 (m, 13H), 0,92-0,82 (m, 6H).

HPLC-MS : m/z = 400, R_t = 2,3 min

5 Exemplo 4

Ácido 3-{2-[3-(3-metil-butil)-3-(*trans*-4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico



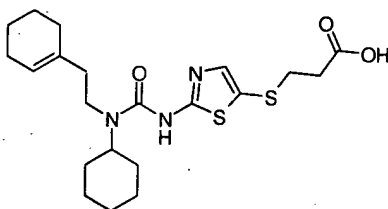
Preparado conforme descrito para a síntese de ácido [2-(3-cicloexil-3-fenetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético, a partir de de isovaleraldeído, cloridrato de *trans*-4-metilcicloexilamina e etil éster do ácido 2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-propiónico. O cloridrato foi adicionado um equivalente de DIPEA antes da reação.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 11,2 (s amplo, 1H), 7,28 (s, 1H), 3,25 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,00-1,00 (m, 13H), 0,95-0,87 (m, 9H).

15 HPLC-MS : m/z = 414, R_t = 2,4 min

Exemplo 5

Ácido 3-{2-[3-(2-cicloex-1-enil-etil)-3-cicloexil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico



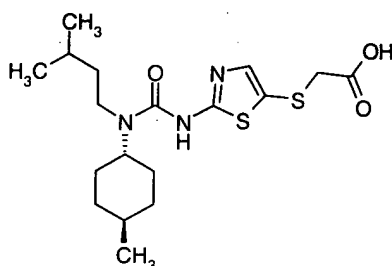
Preparado conforme descrito para a síntese de ácido [2-(3-cicloexil-3-fenetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético, a partir de cloridrato de 2-(1-cicloexenil)etilamina, cicloexanona e etil éster do ácido 2-amino-tiazol-5-

ilsulfanil)-propiónico. O cloridrato foi adicionado um equivalente de DIPEA antes da reação.

HPLC-MS : $m/z = 439$, $R_t = 2,5$ min

Exemplo 6

5 Ácido {2-[3-(3-metil-butil)-3-(*trans*-4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



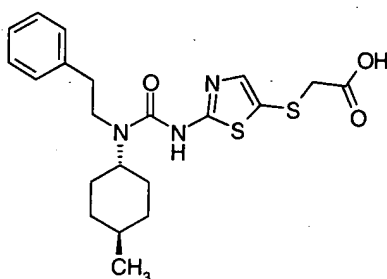
Preparado conforme descrito para a síntese de ácido [2-(3-cicloexil-3-fenetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético, a partir de cloridrato de 4-*trans*metil-cicloexilamina, isovaleraldeído e etil éster do ácido 2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético. O cloridrato foi adicionado um equivalente de DIPEA antes da reação.

10 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,40 (s, 1H), 4,00-3,95 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,25-3,18 (m, 2H), 1,73-1,65 (m, 2H), 1,65-1,44 (m, 5H), 1,40-1,25 (m, 3H), 1,14-1,00 (m, 2H), 0,92-0,84 (m, 9H).

HPLC-MS : $m/z = 435$, $R_t = 2,3$ min

15 Exemplo 7

Ácido {2-[3-(*trans*-4-metil-cicloexil)-3-fenetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



Preparado conforme descrito para a síntese de ácido [2-(3-cicloexil-3-fenetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético, a partir de cloridrato de 4-*trans*metil-cicloexilamina, fenilacetaldeído e etil éster do ácido 2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-

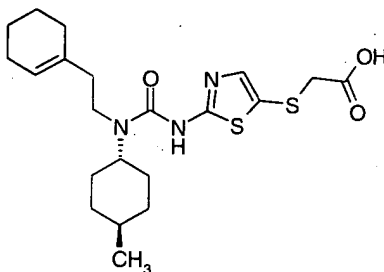
acético. O cloridrato foi adicionado um equivalente de DIPEA antes da reação.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12 (s amplo, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,35-7,25 (m, 4H), 7,23-7,18 (m, 1H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,45-3,35 (m, 2H), 2,82-2,75 (m, 2H), 1,72-1,65 (m, 2H), 1,62-1,50 (m, 4H), 1,40-1,30 (1H), 1,12-1,00 (m, 2H), 0,87 (d, 3H).

HPLC-MS : *m/z* = 400, *R*_t = 2,3 min

Exemplo 8

Ácido {2-[3-(2-cicloex-1-enil-etil)-3-(*trans*-4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



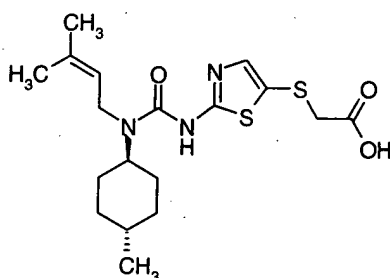
Preparado conforme descrito para a síntese de ácido [2-(3-cicloexil-3-fenetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético, a partir de cloridrato de 4-*trans*-metil-cicloexilamina, cicloexen-1-il-acetaldeído (preparado de acordo com o procedimento dado em Oppolzer, W. e outros, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 17, 3497-3509) e etil éster do ácido 2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético. O cloridrato foi adicionado um equivalente de DIPEA antes da reação.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,5 (s amplo, 1H), 7,40 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,12-2,05 (m, 2H), 1,98-1,92 (m, 4H), 1,72-1,65 (m, 2H), 1,64-1,45 (m, 9H), 1,40-1,25 (m, 2H), 1,15-1,00 (m, 2H), 0,88 (d, 3H).

HPLC-MS : *m/z* = 438, *R*_t = 2,4 min

Exemplo 9

Ácido {2-[3-(3-metil-but-2-enil)-3-(*trans*-4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



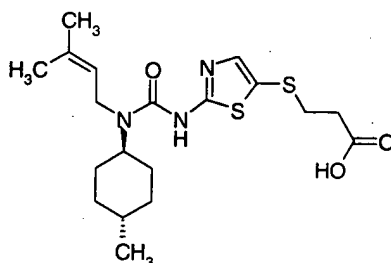
Preparado conforme descrito para a síntese de ácido [2-(3-cicloexil-3-fenetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético, a partir de cloridrato de 4-*trans*metil-cicloexilamina, 3-metil-but-2-enal e etil éster do ácido 2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético. O cloridrato foi adicionado um equivalente de DIPEA antes da reação.

- 5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,25 (s, 1H), 5,12-5,05 (m, 1H), 4,15-3,95 (m, 1H), 3,92 (d, 2H), 3,32 (s, 2H), 1,80-1,70 (m, 3H), 1,70 (s, 6H), 1,55-1,42 (m, 2H), 1,40-1,24 (m, 2H), 1,20-1,05 (m, 2H), 0,90 (d, 3H).

HPLC-MS : m/z = 398, R_t = 2,1 min

Exemplo 20

- 10 **Ácido 3-{2-[3-(3-metil-but-2-enil)-3-(*trans*-4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico**

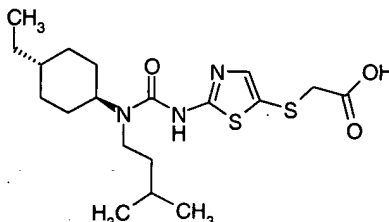


Preparado conforme descrito para a síntese de ácido [2-(3-cicloexil-3-fenetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético, a partir de cloridrato de 4-*trans*metil-cicloexilamina, etil éster do ácido 3-metil-but-2-enal e 2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-propiónico. O cloridrato foi adicionado um equivalente de DIPEA antes da reação.

- 15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,25 (s, 1H), 5,15-5,05 (m, 1H), 3,92 (d, 2H), 3,05-2,95 (m, 2H), 2,75-2,68 (t, 2H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,70 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,60-1,40 (m, 3H), 1,40-1,20 (m, 3H), 0,91 (d, 3H).
- 20 HPLC-MS : m/z = 412, R_t = 2,2 min

Exemplo 21**Ácido {2-[3-(4-transetil-cicloexil)-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético**

(Procedimentos gerais (F), (G), (B) e (A, etapa 2))

**5 Preparação de *trans*-4-alquil-cicloexilaminas:**

Sódio (45 g, 1,96 mol) foi lentamente adicionado a uma solução de 4-etilcicloexanona oxima (33 g, 0,23 mol) (preparada de acordo com a lit. R.O. Hutchins e outros, *J.Org. Chem.* **60** (1995) 7396-7405)) em etanol a 99,9% (500 mL) enquanto mantendo a temperatura abaixo de 65° C. A mistura de reação foi aquecida em temperatura de refluxo por 1 ½ hora e então agitada em temperatura ambiente por mais 16 horas. A mistura de água (500 mL) e etanol (100 mL) foi adicionada e a mistura foi extraída com éter de dietila (3 x 250 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (150 mL), secas em sulfato de magnésio anidro e evaporadas até secarem. O resíduo foi dissolvido em etanol (100 mL), o pH foi ajustado para aproximadamente 3 com ácido clorídrico a 4N (60 mL) e a solução foi evaporada até secar *in vacuo* para dar etilcicloexilamina bruta. O produto foi purificado através de recristalização a partir de etanol/acetonitrila (4:1) para dar 4-transetilcicloexilamina, cloridrato, como cristais brancos.

20 Preparação de alquil-(*trans*-4-alquil-cicloexil)-amina:

A uma mistura de 4-transetilcicloexilamina, cloridrato, (1,5 g, 9,2 mmols), DMF seco (40 mL) e carbonato de potássio (3,75 g, 27,2 mmols) foi adicionado 1-bromo-3-metilbutano (1,125 mL, 9,4 mmols). A mistura foi aquecida a 55° C por 24 horas, filtrada e evaporada até secar *in vacuo* após ajuste do pH para 3-4 através da adição de cloreto de hidrogênio em éter de dietila. O produto bruto de (4-transetilcicloexil)-(3-metilbutil)-amina, cloridrato, foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Acoplamento:

A uma solução de etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético (200 mg, 0,92 mmol) em THF seco (2 mL) foram adicionados CDI (152 mg, 0,92 mmol) e DMAP (50 mg, 0,046 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 ½ hora após o que 4-transetilcicloexilamina, cloridrato, (220 mg, 0,94 mmol) em THF (3 mL) e DIPEA (0,83 mL, 4,77 mmols) foram adicionados. Agitação foi continuada da noite para o dia em temperatura ambiente. A mistura de reação foi evaporada até secar *in vacuo* e purificada em sílica-gel (gradiente, de a partir de heptano:acetato de etila (9:1) para heptano:acetato de etila (4:6)) para dar 86 mg (rendimento: 21%) de {2-[3-(4-transetilcicloexil)-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acetato.

Hidrólise:

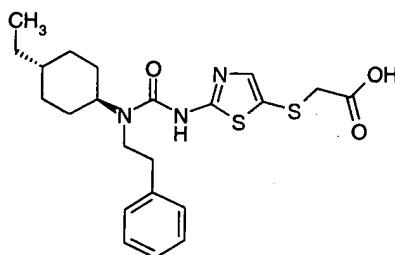
A uma solução de etil {2-[3-(4-transetilcicloexil)-3-(3-metil-butil)-ureído] - tiazol-5-ilsulfanil}-acetato (86 mg, 0,195 mmol) em dioxano (1 mL) foi adicionado hidróxido de sódio a 1N (0,75 mL). A mistura foi agitada por 4 horas em temperatura ambiente. Ácido clorídrico a 2N (0,38 mL) foi adicionado e a mistura foi evaporada parcialmente *in vacuo* para remover dioxano. O resíduo foi agitado com água e seco em *in vacuo* para dar o composto título como cristais brancos,

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,26 (s, 1H), 3,33 (s, 2H), 3,29-3,20 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 4H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,55-1,40 (m, 4H), 1,30-1,20 (m, 3H), 1,18-1,05 (m, 3H), 0,93 (d, 6H), 0,89 (t, 3H).

HPLC-MS: m/z = 415, R_t = 2,4 min

Exemplo 10

Ácido {2-[3-(4-transetil-cicloexil)-3-fenetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



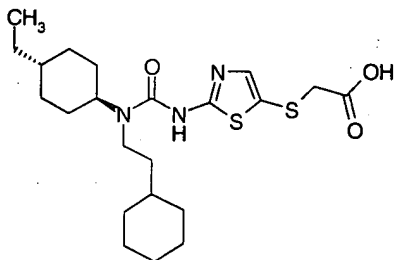
Preparado conforme descrito para a síntese de ácido{2-[3-(4-transetil-

cicloexil)-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético, a partir de cloridrato de 4-transetil-cicloexilamina, brometo de 2-fenetila e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,32-7,20 (m, 6H), 3,51 (m, 2H), 3,32 (s, 2H), 2,90 (m, 2H), 1,83 (m, 4H), 1,57-1,49 (m, 2H), 1,25 (m, 3H), 1,12 (m, 3H), 0,89 (t, 3H).
HPLC-MS: m/z = 448, R_t = 2,4 min

Exemplo 11

Ácido {2-[3-(2-cicloexil-etil)-3-(4-transetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético

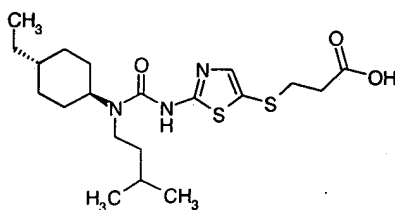


Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(4-transetil-cicloexil)-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético, a partir de cloridrato de 4-transetil-cicloexilamina, brometo de 2-cicloexiletila e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,26 (s, 1H), 3,32 (s, 2H), 3,28 (m, 2H), 1,84-1,64 (m, 10H), 1,47 (m, 4H), 1,34 (m, 1H), 1,25-1,10 (m, 9H), 0,95 (m, 2H), 0,89 (t, 3H).
HPLC-MS: m/z = 455, R_t = 2,7 min

Exemplo 12

Ácido 3-{2-[3-(4-transetil-cicloexil)-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico



Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(4-transetil-cicloexil)-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético, a partir de cloridrato

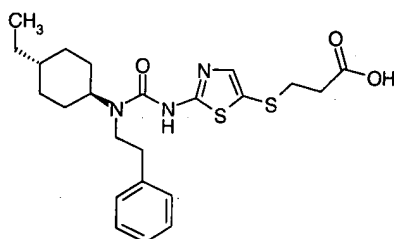
de 4-transetil-cicloexilamina, 1-bromo-3-metilbutano e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-propiónico.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25 (s, 1H), 3,22 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 1,86 (m, 4H), 1,61 (m, 2H), 1,45 (m, 4H), 1,25 (m, 4H), 1,12 (m, 2H), 0,97-0,89 (m, 9H).

HPLC-MS: m/z = 429, R_t = 2,5 min

Exemplo 13

Ácido 3-{2-[3-(4-transetil-cicloexil)-3-fenetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico



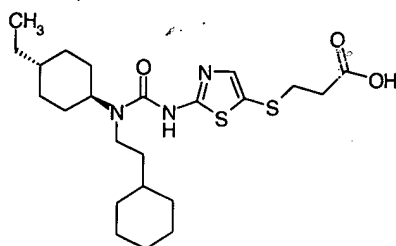
10 Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(4-transetil-cicloexil)-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético, a partir de cloridrato de 4-transetil-cicloexilamina, brometo de 2-fenetila e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-propiónico.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,27-7,18 (m, 6H), 3,43 (s amplo, 2H), 2,87 (m, 4H), 2,72 (m, 2H), 1,89 (m, 4H), 1,52-1,43 (m, 2H), 1,26-1,09 (m, 5H), 0,88 (m, 3H).

HPLC-MS: m/z = 463, R_t = 2,5 min

Exemplo 14

Ácido 3-{2-[3-(2-cicloexil-etil)-3-(4-transetil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico



20 Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(4-transetil-cicloexil)-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético, a partir de

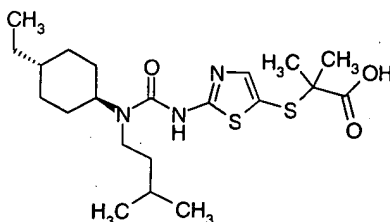
cloridrato de 4-transetil-cicloexilamina, brometo de 2-cicloexiletila e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-propiónico.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,25 (s, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 1,86 (m, 4H), 1,74-1,64 (m, 6H), 1,50-1,42 (m, 4H), 1,28-1,10 (m, 10H), 0,98-0,86 (m, 6H).

HPLC-MS: m/z = 469, R_t = 2,8 min

Exemplo 15

Ácido 2-{2-[3-(4-transetil-cicloexil)-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-2-metil-propiónico



10 Preparação de etil éster do ácido 2-(2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-2-metil-propiónico:

2-Aminotiazol (35 g, 350 mmols) e tiocianato de sódio (89 g, 1,08 mol) em MeOH (400 mL) foram agitados a -10°C . Bromo (18,0 mL, 350 mmols) dissolvido em MeOH (100 mL) saturado com NaBr foi lentamente adicionado mantendo a temperatura interna entre -10 e 0°C . Após a adição a msitura foi agitada a 0°C por 3 hora e a mistura de reação foi vertida em água gelada (1500 mL). NH_4OH aquoso foi adicionado para pH de cerca de 8,5 causando precipitação de cristais amarelo-claro que foram isolados através de filtragem, lavados com água gelada e secos em um forno a vacuo para dar 30 g (55%) de 5-tiocianato-tiazol-2-ilamina como cristais amarelo-claro.

Etapa 2:

Em uma atmosfera de nitrogênio 5-tiocianato-tiazol-2-ilamina (10 g, 64 mmols) dissolvida em MeOH (300 mL) foi adicionado 2,3-diídróxi-1,4-ditiolbutano (DTT, 9,8 g, 64 mmols) e agitado em temperatura ambiente por 1 $\frac{1}{2}$. Então etil éster do ácido 2-bromo-2-metil-propiónico (13,6 g, 70 mmols) e K_2CO_3 (10,5 g, 76 mmols) foram adicionados e a mistura de reação foi agitada por mais 16 horas. Adição de água (500 mL) e EtOAc (500 mL). Separação da

fase orgânica seguido por extração da fase aquosa com EtOAc (2x300 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (500 mL) e salmoura (2x400 mL) e secas (MgSO_4), filtradas e evaporadas¹. O produto bruto foi dissolvido em uma pequena quantidade de DCM e purificado através de cromatografia instantânea (heptano/EtOAc 2:1 -> 1:2). Frações contendo o produto foram agrupadas e evaporadas para um produto (cerca de 14 g) contendo impurezas de DDT. O produto bruto foi dissolvido em éter de dietila (100 mL) e lavado com água oito vezes. A fase de éter foi seca (MgSO_4), filtrada e evaporada para dar 8,45 g (54%) de etil éster do ácido 2-(2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-2-metil-propiónico 95% puro como cristais marrom-claro.

Ácido 2-{2-[3-(4-transetil-cicloexil)-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-2-metil-propiónico foi preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(4-transetil-cicloexil)-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético, a partir de cloridrato de 4-transetil-cicloexilamina, 1-bromo-3-metilbutano e etil éster do ácido 2-(2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-2-metil-propiónico.

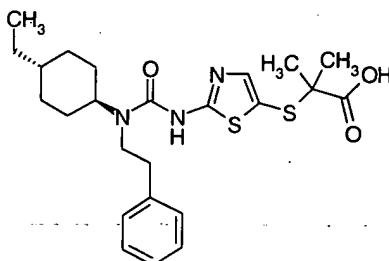
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,05 (s, 1H), 3,31 (m, 2H), 1,85 (m, 4H), 1,67 (m, 2H), 1,59 (s, 6H), 1,51 (m, 4H), 1,23 (m, 3H), 1,12 (m, 3H), 0,94 (d, 6H), 0,89 (t, 3H).

HPLC-MS: m/z = 442, R_t = 2,5 min

¹Como as impurezas DDT não são facilmente removidas através de cromatografia instantânea é recomendado que o produto bruto seja dissolvido em Et_2O e subsequente lavagem com água várias vezes e então purificado através de cromatografia instantânea.

Exemplo 16

Ácido 2-{2-[3-(4-transetil-cicloexil)-3-fenetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-2-metil-propiónico



Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(4-transetil-cicloexil)-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético, a partir de cloridrato de 4-transetil-cicloexilamina, brometo de 2-fenetila e etil éster do ácido 2-(2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-2-metil-propiónico.

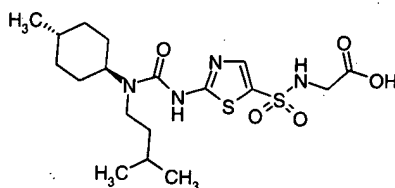
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,31-7,21 (m, 5H), 7,07 (s, 1H), 3,54 (s amplo, 2H), 2,94 (m, 2H), 1,87 (m, 4H), 1,59 (s, 6H), 1,54 (m, 2H), 1,25-1,20 (m, 4H), 1,13 (m amplo, 2H), 0,89 (t, 3H).

HPLC-MS: m/z = 477, R_t = 2,6 min

Exemplo 17

Ácido {2-[3-(3-metil-butil)-3-(trans-4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfonilamino}-acético

(Procedimentos gerais (H) (B) e (A etapa 2))

**Preparação de Amidas do ácido 2-amino-tiazol-5-sulfônico:**

Etapa 1: Uma mistura de cloridrato de etiléster de glicina (15 mmols), cloreto de 2-acetilamino-tiazol-5-sulfonila (12 mmols) (preparado conforme descrito em *J. Am. Chem. Soc* **69**, 2063, 1947), DIPEA (35 mmols) em DCM (50 mL) foi agitada em temperatura ambiente da noite para o dia. Adição de água e HCl a 1N para pH 2 resultou em precipitação. O precipitado foi isolado através de filtragem, lavado com água e seco para dar etil éster do ácido (2-

acetilamino-tiazol-5-sulfonilamino)-acético (64%) como cristais. Isto foi suspenso em EtOH (15 mL) e adicionado HCl a 4N em dioxano (15 mL) e aquecido por 4 horas a 80° C e então esfriado até a temperatura ambiente. Adição de NaHCO₃ aquoso para pH neutro. A fase orgânica foi isolada e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂, e as fases orgânicas combinadas foram secas e concentradas *in vacuo* para dar etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-sulfonilamino)-acético (80%) como cristais incolores.

Acoplamento:

Uma mistura equimolar de 1,1-carbonildiimidazol, etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-sulfonilamino)-acético e DMAP (5% em mol) em THF foi aquecida por 5 horas a 50-60° C e então esfriada até a temperatura ambiente. Então (3-metil-butil)-(4-metil-cicloexil)-amina (1 equivalente; preparada seguindo o procedimento descrito na preparação de ácido [2-(3-cicloexil-3-fenetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético) foi adicionada e a reação foi agitada da noite para o dia em temperatura ambiente. A mistura de reação foi extinta com água. A fase orgânica foi isolada e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂, e as fases orgânicas combinadas foram secas e concentradas *in vacuo*. O produto bruto foi dissolvido em MeCN e purificado usando HPLC para dar etil éster do ácido {2-[3-(3-metil-butil)-3-(*trans*-4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfonilamino}-acético como cristais.

Hidrólise:

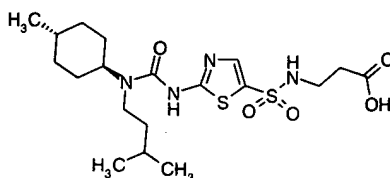
Etil éster do ácido {2-[3-(3-metil-butil)-3-(*trans*-4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfonilamino}-acético foi dissolvido em MeOH e tratado com 15 equivalentes de NaOH a 1N por 2 dias em temperatura ambiente. MeOH foi removido através de evaporação. Adição de HCl a 1N para pH <1 causou precipitação. O precipitado foi isolado através de filtração, lavado com água e seco para dar ácido {2-[3-(3-metil-butil)-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfonilamino}-acético como cristais.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃+2 dr DMSO) δ 7,80 (s, 1H), 6,68 (t amplo, 1H), 4,00 (s amplo, 1H), 3,74 (d, 2H), 3,29-3,23 (m, 2H), 1,80-1,08 (m, 12H), 0,95 (d, 6H), 0,91 (d, 3H).

HPLC-MS: m/z = 447, R_t = 2,13 min

Exemplo 30

Ácido 3-{2-[3-(3-metil-butil)-3-(*trans*-4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfonilamino}-propiónico



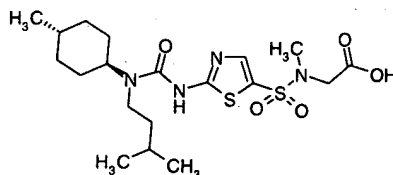
- Preparado conforme descrito para a preparação de ácido {2-[3-(3-metil-butil)-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfonilamino}-acético usando o amino éster apropriado na Etapa 1.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3+2dr DMSO) δ 7,80 (s, 1H), 6,38 (t amplo, 1H), 3,99 (s amplo, 1H), 3,28-3,21 (m, 4H), 2,55 (t, 2H), 1,80-1,07 (m, 12H), 0,97 (d, 6H), 0,92 (d, 3H).

- 10 HPLC-MS: m/z = 461, R_t = 2,13 min

Exemplo 18

Ácido (metil-{2-[3-(3-metil-butil)-3-(*trans*-4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-amino)-acético



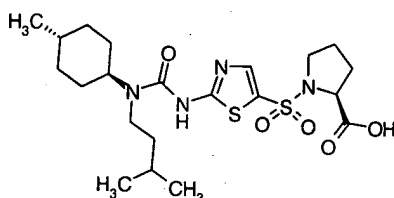
- Preparado conforme descrito para a preparação de ácido {2-[3-(3-metil-butil)-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfonilamino}-acético usando o amino éster apropriado na Etapa 1.

^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,89 (s, 1H), 3,97 (t amplo, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,26 (t amplo, 2H), 2,82 (s, 3H), 1,73-1,01 (m, 12H), 0,90 (d, 6H), 0,88 (d, 3H).

HPLC-MS: m/z = 461, R_t = 2,24 min

Exemplo 19

Ácido (S)-1-{2-[3-(3-metil-butil)-3-(*trans*-4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-pirrolidina-2-carboxílico



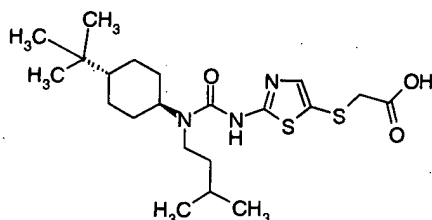
Preparado conforme descrito para a preparação de ácido {2-[3-(3-metil-butil)-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfonilamino}-acético usando o amino éster apropriado na Etapa 1.

¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,75 (s amplo, 1H), 11,4 (s amplo, 1H), 7,93 (s, 1H), 4,02 (dd, 1H), 3,97 (t amplo, 1H), 3,45-3,39 (m, 1H), 3,27-3,18 (m, 3H), 2,05-1,02 (m, 16H), 0,90 (d, 6H), 0,88 (d, 3H).

HPLC-MS: m/z = 487, R_t = 2,27 min

Exemplo 20

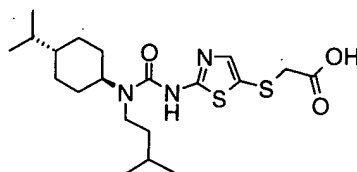
Ácido {2-[3-(4-*trans*-terc-butil-cicloexil)-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(4-transetil-cicloexil)-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético, a partir de cloridrato de 4-*trans*-terc-butil-cicloexilamina, 1-bromo-3-metilbutano e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,26 (s, 1H), 3,95 (s amplo, 1H), 3,32 (s 2H), 3,27 (m, 2H), 1,84 (m, 4H), 1,65 (m, 1H), 1,48 (m, 4H), 1,25 (m, 2H), 0,98 (m, 1H), 0,94 (d, 6H), 0,87 (s, 9H).

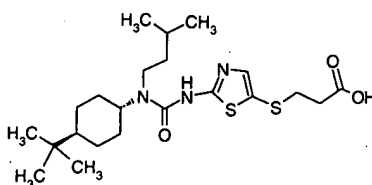
HPLC-MS: m/z = 442, R_t = 2,5 min

Exemplo 21**Ácido{2-[3-(4-transisopropil-cicloexil)-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético**

Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(4-transetil-cicloexil)-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético, a partir de cloridrato de 4-transisopropil-cicloexilamina, 1-bromo-3-metilbutano e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,22 (s, 1H), 4,02 (s amplo, 1H), 3,31 (s, 2H), 3,27 (m, 2H), 1,81 (m, 4H), 1,66 (m, 1H), 1,53-1,43 (m, 5H), 1,23 (m, 2H), 1,05 (m, 1H), 0,94 (d, 6H), 0,88 (d, 6H).

HPLC-MS: m/z = 428, R_t = 2,5 min

Exemplo 22**Ácido 3-{2-[3-(4-trans-terc-butil-cicloexil)-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico**

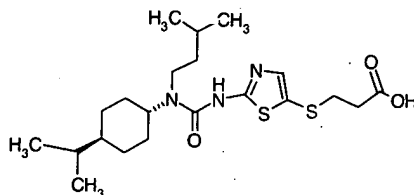
Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(4-transetil-cicloexil)-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético, a partir de cloridrato de 4-trans-terc-butil-cicloexilamina, 1-bromo-3-metilbutano e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-propiónico.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,25 (s, 1H), 3,65 (s amplo, 1H), 3,21 (m, 2H), 2,99 (m amplo, 2H), 2,72 (m, 2H), 1,88 (m, 4H), 1,62 (m, 1H), 1,44 (m, 3H), 1,31 (m, 1H), 0,98 (m, 2H), 0,93 (d, 6H), 0,89 (s, 9H).

HPLC-MS: m/z = 456, R_t = 2,6 min

Exemplo 23

Ácido 3-{2-[3-(4-transisopropil-cicloexil)-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico



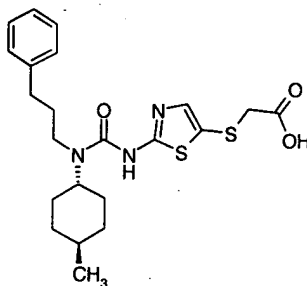
Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(4-transetil-cicloexil)-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético, a partir de cloridrato de 4-transisopropil-cicloexilamina, 1-bromo-3-metilbutano e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-propiónico.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25 (s, 1H), 3,65 (s amplo, 1H), 3,21 (m, 2H), 2,99 (m amplo, 2H), 2,73 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,82 (m, 3H), 1,61 (m, 2H), 1,45 (m, 4H), 1,27 (m, 1H), 1,04 (m, 1H), 0,93 (d, 6H), 0,89 (s, 9H),

HPLC-MS: m/z = 442, R_t = 2,5 min

Exemplo 24

Ácido {2-[3-(4-metil-cicloexil)-3-(3-fenil-propil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



Preparado conforme descrito para a síntese de ácido [2-(3-cicloexil-3-fenetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético usando 3-fenilpropionaldeído, *trans*-4-metil-cicloexilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

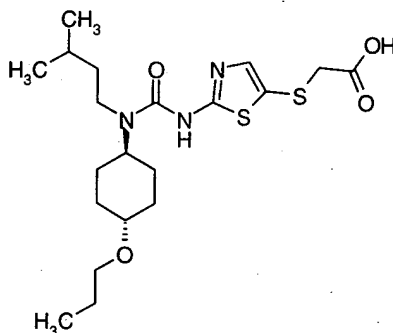
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,41 (s, 1H), 7,32-7,25 (m, 5H), 4,10-3,9 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,3-3,2 (m, 2H), 2,59 (t, 2H), 1,95-0,95 (m, 11H), 0,87 (d, 3H).

HPLC-MS: m/z = 448 (M+1)

Exemplo 38

Ácido {2-[3-(3-metil-butil)-3-(*trans*-4-propóxi-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético

(Procedimentos gerais (E), (A) e (B))



5 Síntese geral de intermediários de *trans*-4-alcóxi-cicloexilamina:

Trans 4-aminocicloexanol (25 g, 0,22 mol) dissolvido em água (350 mL) foram adicionados carbonato de potássio (3,0 g, 0,022 mol) e N-carbeto-xiftalimida (47,6 g, 0,22 mol) e a mistura de reação foi agitada por 16 horas. O precipitado branco foi filtrado, lavado com água e seco para dar 37,7 g 71% de *trans*-2-(4-hidroxícicloexil)-isoindol-1,3-diona (*J. Med. Chem.* **1996**, 39, 314-322).

A uma solução de *trans*-2-(4-hidroxícicloexil)-isoindol-1,3-diona (13 g, 53 mmols) em DMF seco (50 mL) foram adicionadas peneiras moleculares (4Å, 6 mL). A mistura foi agitada por 30 minutos em temperatura ambiente. NaH (5,3 g, 60% em óleo, 132,5 mmols) foi lavado com hexanos antes dele ser adicionado em porções à mistura de reação. A mistura foi agitada por 30 minutos antes de brometo de propila (48,1 mL, 530 mmols) ter sido adicionado. A mistura de reação foi agitada por 16 horas antes da mistura de reação ser filtrada. O filtrado foi adicionado água (100 mL) e extraída com Et₂O (250 mL). A fase orgânica foi lavada com salmoura (3 x 50 mL) e seca (MgSO₄) e o solvente foi removido *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna (sílica-gel, heptano-EtOAc (4:1). A primeira faixa foi coletada para dar 6,6 g de *trans*-2-(4-propiloxícicloexil)-isoindol-1,3-diona.

¹H-RMN (CDCl₃): 7,8 (s, 2H), 7,7 (s, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,45 (t, 2H), 3,35 (m, 1H), 2,3 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 1,6 (h, 2H), 1,37 (m, 2H), 0,92 (t, 3H).

Hidrato de hidrazina (1,76 g, 55 mmols) foi adicionado a uma solu-

ção de *trans*-2-(4-propiloxicicloexil)-isoindol-1,3-diona (7,90 g, 27,5 mmols) em EtOH absoluto (100 mL). A reação foi agitada a 50° C por 3 horas antes da mistura de reação ser filtrada. O solvente foi removido *in vacuo* e Et₂O (250 mL) foi adicionado após agitação por 30 minutos o sólido foi filtrado e os filtrado foram adicionados 150 mL de HCl a 1N, as fases foram separadas e a fase aquosa foi lavada com Et₂O (150 mL) antes de NaOH a 10N ser adicionado (até pH = 11-12). A fase aquosa foi extraída com EtOAc (200 mL + 2 x 100 mL) e as frações orgânicas foram coletadas e secas (MgSO₄) para dar 3,11 g (72%) de *trans*-4-propóxi-cicloexilamina.

- ¹H-RMN (CDCl₃): 3,4 (t, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,7 (m, 1H), 2,0 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,55 (h, 2H), 1,4-1,1 (m, 4H), 0,9 (t, 3H).

(Aminação reductiva, acoplamento e hidrólise):

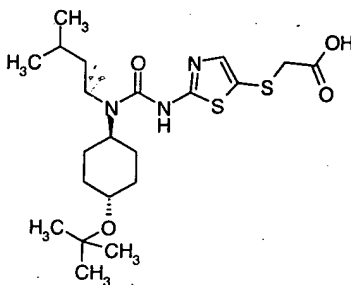
- Ácido {2-[3-(3-metil-butil)-3-(4-propóxi-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético foi preparado conforme descrito para a síntese de ácido [2-(3-cicloexil-3-fenetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético usando isovaleraldeído, *trans*-4-propóxi-cicloexilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

- ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,40 (s, 1H), 4,1-3,9 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,25-3,15 (m, 3H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,7-1,2 (m, 13H), 0,90 (d, 6H), 0,87 (t, 3H).

HPLC-MS: *m/z* = 444 (M+1)

Exemplo 25

Ácido {2-[3-(*trans*-4-*terc*-butóxi-cicloexil)-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



- Preparado conforme descrito para a síntese de ácido [2-(3-cicloexil-3-fenetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético usando isovaleraldeído, *trans*-4-*terc*-

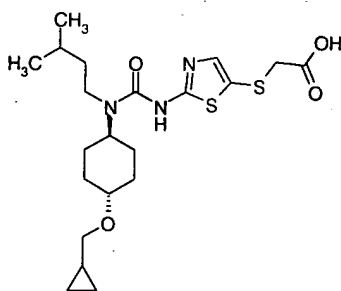
butóxi-cicloexilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,40 (s, 1H), 4,00-3,38 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,5-3,3 (m, 1H), 3,25-3,15 (m, 2H), 1,8-1,2 (m, 11H), 1,15 (s, 9H), 0,90 (d, 6H).

HPLC-MS: m/z = 458 (M+1)

5 Exemplo 40

Ácido {2-[3-(*trans*-4-ciclopropilmetoxi-cicloexil)-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



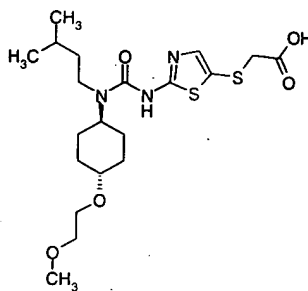
Preparado conforme descrito para a síntese de ácido [2-(3-cicloexil-3-fenetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético usando isovaleraldeído, *trans*-4-ciclopropilmetóxi-cicloexilamina (preparada de acordo com o método geral dado para a preparação de ácido {2-[3-(3-metil-butil)-3-(4-propóxi-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético) e (etil éster do ácido 2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,40 (s, 1H), 4,05-1,90 (m, 1H), 3,48 (s, 1H), 3,23 (d, 2H), 3,25-3,15 (m, 3H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,70-1,15 (m, 9H), 1,0-0,9 (m, 1H), 0,90 (d, 6H), 0,48-0,40 (m, 2H), 0,18-0,10 (m, 2H).

HPLC-MS: m/z = 456 (M+1)

Exemplo 26

Ácido {2-[3-[*trans*-4-(2-metóxi-etóxi)-cicloexil]-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



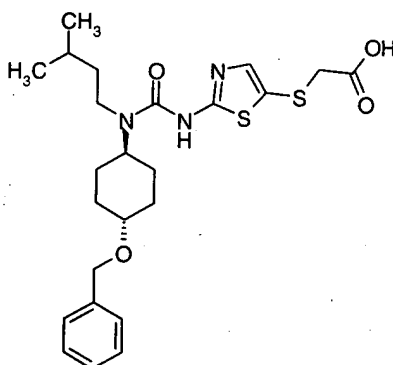
Preparado conforme descrito para a síntese de ácido [2-(3-cicloexil-3-fenetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético usando isovaleraldeído, *trans*-4-(2-metóxi-etóxi)-cicloexilamina (preparada de acordo com o método geral dado para a preparação de ácido {2-[3-(3-metil-butil)-3-(4-propóxi-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético) e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,40 (s, 1H), 4,05-3,85 (m, 1H), 3,05-3,38 (m, 4H), 3,49 (s, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,28-3,15 (m, 3H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,65-1,15 (m, 10H), 0,90 (d, 6H).

10 HPLC-MS: m/z = 460 (M+1)

Exemplo 27

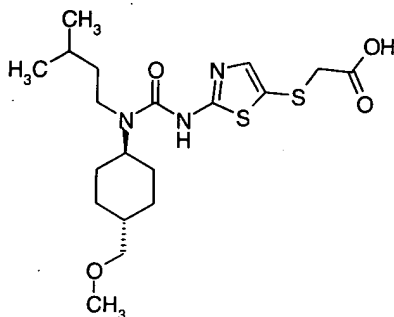
Ácido {2-[3-(*trans*-4-benzilóxi-cicloexil)-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



15 Preparado conforme descrito para a síntese de ácido [2-(3-cicloexil-3-fenetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético usando isovaleraldeído, *trans*-4-benzilóxi-cicloexilamina (preparada de acordo com o método geral dado para a preparação de ácido {2-[3-(3-metil-butil)-3-(4-propóxi-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético) e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,41 (s, 1H), 7,38-7,23 (m, 5H), 4,50 (s, 2H); 4,05-3,95 (m, 1H); 3,48 (s, 2H), 3,40-3,25 (s, 1H); 3,25-3,15 (m, 2H); 2,12-2,02 (m, 2H), 1,70-1,28 (m, 9H), 0,88 (d, 6H).

HPLC-MS: m/z = 492 (M+1)

Exemplo 28**Ácido {2-[3-(*trans*-4-metoximetil-cicloexil)-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético****(Procedimentos gerais (D), (A) e (B))****5 Preparação de *trans*-4-alquoximetil-cicloexil amina:**

Uma mistura de 4-carboximetilcicloexanona (21 g), etileno glicol (19 g) e benzeno (250 mL) foi aquecida em refluxo por 20 horas com remoção azeotrópica de água Dean Stark. Após esfriamento a solução foi lavada com solução de bicarbonato de sódio, seca em sulfato de magnésio e concentrada.

- 10 O cetal bruto foi então tomado em éter de dietila (250 mL) e hidreto de alumínio lítio (7 g) foi adicionado. A mistura foi agitada da noite para o dia e então água (20 mL), hidróxido de sódio a 10% (30 mL) e água (30 mL) foram adicionados cuidadosamente. Sulfato de sódio foi então adicionado e a mistura agitada por 20 minutos. O material insolúvel foi removido através de filtração e a fase orgânica concentrada *in vacuo* para dar (1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-metanol (21 g).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,20-1,80, (m, 10H), 3,45 (d, 2H), 3,95 (s, 4H).

- A (1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-metanol (10 g) em tetraidrofurano (300 mL) em um banho gelado foi adicionado hidreto de sódio (3,6 g de 60% em óleo mineral) e a mistura agitada por 30 minutos. Iodeto de metila 7,8 mL em THF (20 mL) foi adicionado em gotas e a reação foi deixada aquecer lentamente até a temperatura ambiente da noite para o dia. Água (20 mL) foi adicionada e a mistura de reação parcialmente concentrada, então dividida entre água (100 mL) e éter de dietila (300 mL). A fase orgânica foi isolada, seca e concentrada *in vacuo*. O bruto foi então tomado em tetraidrofurano (250 mL) e 40 mL de HCl

aquoso a 3N foram adicionados. A reação foi agitada por 2 horas em temperatura ambiente, parcialmente concentrada e então o produto bruto foi extraído com éter de dietila, seco, concentrado e purificado através de cromatografia instantânea (4 hexano:1 acetato de etila) para dar 4-metoximetil-cicloexanona
 5 4,9 g.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,40-1,55 (m, 2H), 1,98-2,15 (m, 3H), 2,20-2,45 (m, 4H), (d, 2H), 3,36 (d, 4H), 3,31 (s, 3H).

Uma mistura de 4-metoximetil-cicloexanona (5 g), cloridrato de hidroxilamina (4,7 g) e acetato de sódio (5,6 g) em água (125 mL) e metanol (25
 10 mL) foi aquecida para 60°C por 18 horas. Éter foi adicionado e a fase orgânica isolada, lavada com bicarbonato de sódio saturado, seca em sulfato de magnésio e concentrada *in vacuo*. Etanol foi adicionado e então sódio (8 g) foi adicionado em porções. A mistura foi então aquecida até 65° C por 1,5 hora, esfriada em um banho gelado e água (10 mL) foi cuidadosamente adicionada. A reação
 15 foi parcialmente concentrada, água (30 mL) foi adicionada e a fase aquosa foi extraída com éter de dietila e concentrada para dar o produto bruto. Adição de HCl a 6N deu o sal de HCl corresponsa quente que foi recristalizado a partir de acetonitrila para dar cloridrato de *trans*-4-metoximetil-cicloexilamina (3 g).

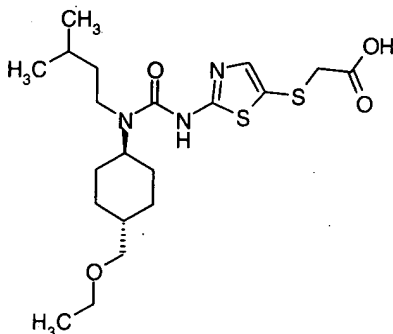
^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,90-1,15 (m, 2H), 1,20-1,37 (m, 2H), 1,38-
 20 1,54 (m, 1H), 1,73 (d, 2H), 1,95 (d, 2H), 2,80-2,95 (m, 1H), 3,12 (d, 2H), 3,22 (s, 3H), 8,21 (s, 3H).

(Aminação redutiva, acoplamento e hidrólise):

Ácido {2-[3-(*trans*-4-metoximetil-cicloexil)-3-(3-metil-butil)-ureído]-
 tiazol-5-ilsulfanil}-acético foi preparado conforme descrito para a síntese de á-
 25 cido [2-(3-cicloexil-3-fenetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético usando *trans*-4-metoximetil-cicloexilamina, isovaleraldeído e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,40 (s, 1H), 4,02-3,95 (m, 1H), 3,48 (s, 2H),
 3,28-3,17 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,13 (d, 2H), 1,80-1,30 (m, 10H), 1,15-0,98 (m,
 30 2H), 0,90 (d, 6H).

HPLC-MS: m/z = 430 ($M+1$)

Exemplo 29**Ácido {2-[3-(*trans*-4-etoximetil-cicloexil)-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético**

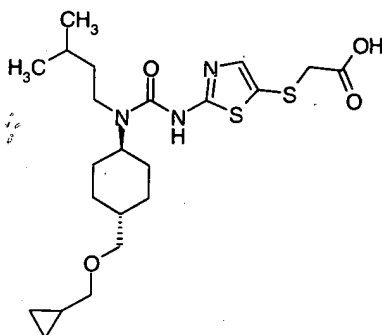
Preparado conforme descrito para a síntese de ácido [2-(3-cicloexil-

- 5 3-fenetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético usando isovaleraldeído, *trans*-4-etoximetil-cicloexilamina (preparada de acordo com o método geral dado para a preparação de ácido {2-[3-(4-metoximetil-cicloexil)-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético) e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.
- 10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,40 (s, 1H), 4,10-3,90 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,38 (q, 2H), 3,26-3,15 (m, 2H), 3,18 (d, 2H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,70-1,30 (m, 9H), 1,10 (t, 3H), 0,90 (d, 6H).

HPLC-MS: *m/z* = 444 (M+1)

Exemplo 30

- 15 **Ácido{2-[3-(*trans*-4-ciclopropilmetoximetil-cicloexil)-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético**



Preparado conforme descrito para a síntese de ácido [2-(3-cicloexil-3-fenetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético usando isovaleraldeído, *trans*-4-

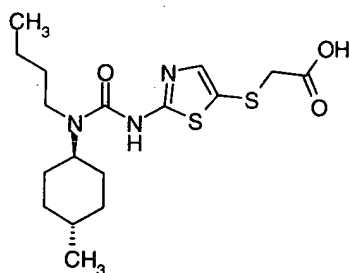
ciclopropil-metoximetil-cicloexilamina (preparada de acordo com o método geral dado para a preparação de ácido {2-[3-(4-metoximetil-cicloexil)-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético) e (etil éster do ácido 2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

- 5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,40 (s, 1H), 4,05-3,90 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,25-3,50 (m, 6H) 1,85-0,95 (m, 13H), 0,90 (d, 6H), 0,50-0,40 (m, 2H), 0,20-0,10 (m, 2H).

HPLC-MS: m/z = 470 (M+1)

Exemplo 31

- 10 **Ácido** {2-[3-butil-3-(*trans*-4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



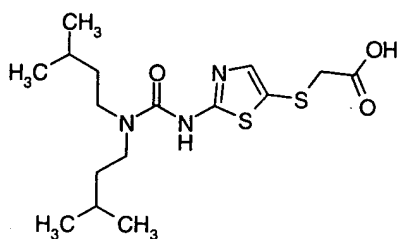
Preparado conforme descrito para a síntese de ácido [2-(3-cicloexil-3-fenetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético usando butiraldeído, *trans*-4-metil-cicloexilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

- 15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,40 (s, 1H), 4,00-3,88 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,25-3,15 (m, 2H), 1,75-0,95 (m, 13H), 0,93-0,81 (m, 6H).

HPLC-MS: m/z = 386 (M+1)

Exemplo 32

Ácido {2-[3,3-bis-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



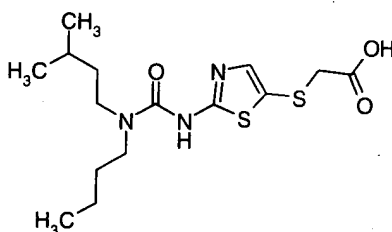
3-fenetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético usando isovaleraldeído, 3-metilbutilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,40 (s, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,40-3,20 (m, 4H), 1,60-1,49 (m, 2H), 1,42-1,33 (m, 4H), 0,90 (d, 12H).

5 HPLC-MS: m/z = 374 (M+1)

Exemplo 33

Ácido{2-[3-butil-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



Preparado conforme descrito para a síntese de ácido [2-(3-cicloexil-3-fenetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético usando isovaleraldeído, butilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

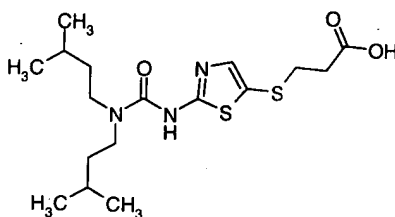
10

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,41 (s, 1H), 3,48 (s, 2H); 3,35-3,2 (m, 4H), 1,60-1,20 (m, 7H), 0,92-0,82 (m, 9H).

HPLC-MS: m/z = 360 (M+1)

Exemplo 34

15 **Ácido 3-{2-[3,3-bis-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico**



Preparado conforme descrito para a síntese de ácido [2-(3-cicloexil-3-fenetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético usando isovaleraldeído, 3-metilbutilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-propiónico.

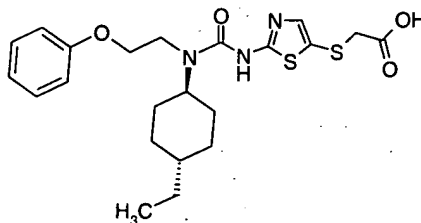
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,39 (s, 1H), 3,40-3,28 (m, 4H), 2,84 (t, 2H), 2,50 (t, 2H), 1,61-1,49 (m, 2H), 1,42-1,32 (m, 4H), 0,89 (d, 6H).

20

HPLC-MS: m/z = 388 (M+1)

Exemplo 50

Ácido 2-[3-(4-transetil-cicloexil)-3-(2-fenóxi-etil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil]-acético



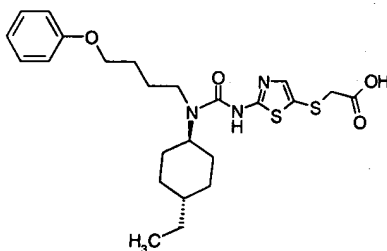
Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(4-transetil-cicloexil)-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil]-acético, cloridrato de 4-transetil-cicloexilamina, 2-bromoetoxibenzeno e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,30-7,25 (m, 3H), 6,97-6,88 (m, 3H), 4,11 (m, 3H), 3,71 (m, 2H), 3,27 (s, 2H), 1,84 (m, 4H), 1,56 (m, 2H), 1,25-1,10 (m, 7H), 0,88 (m, 4H).

HPLC-MS: *m/z* = 464 (M+1)

Exemplo 51

Ácido {2-[3-(4-transetil-cicloexil)-3-(4-fenóxi-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil]-acético



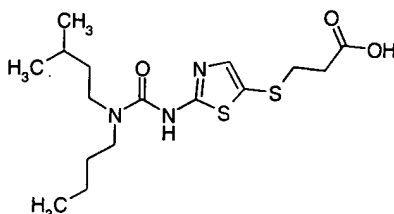
Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(4-transetil-cicloexil)-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil]-acético, cloridrato de 4-transetil-cicloexilamina, 4-bromobutoxibenzeno e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,30-7,23 (m, 3H), 6,95-6,85 (m, 3H), 3,99 (m, 3H), 3,33 (m, 2H), 3,30 (s, 2H), 1,87-1,75 (m, 8H), 1,50 (m, 2H), 1,23 (m, 2H), 1,08 (m, 2H), 0,88 (t, 3H).

HPLC-MS: $m/z = 514$ (M+1)

Exemplo 35

Ácido 3-{2-[3-butil-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico



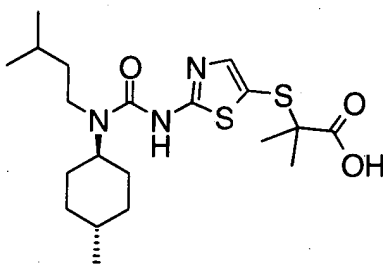
- 5 Preparado conforme descrito para a síntese de ácido [2-(3-cicloexil-3-fenetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético usando isovaleraldeído, butilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-propiónico.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 7,39 (s, 1H), 3,80-3,25 (m, 4H), 2,84 (t, 2H), 2,50 (t, 2H), 1,60-1,20 (7H), 0,95-0,84 (m, 9H).

- 10 HPLC-MS: $m/z = 374$ (M+1)

Exemplo 36

Ácido 2-metil-2-{2-[3-(3-metil-butil)-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico



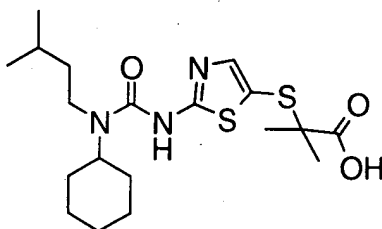
- 15 Preparado conforme descrito para a síntese de ácido [2-(3-cicloexil-3-fenetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético, a partir de 4-*trans*metil-cicloexilamina, isovaleraldeído e etil éster do ácido 2-(2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-2-metil-propiónico.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,40 (s, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 1,75-1,25 (m, 10H), 1,39 (s, 6H), 1,15-1,00 (m, 2H), 0,90 (d, 6H), 0,87 (d, 3H).

- 20 HPLC-MS: $m/z = 428$

Exemplo 37

Ácido 2-{2-[3-cicloexil-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-2-metil-propiónico



Preparado conforme descrito para a síntese de ácido [2-(3-cicloexil-

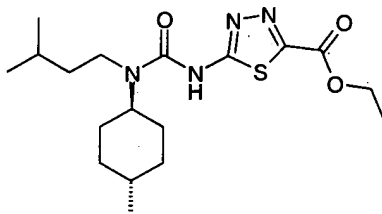
- 5 3-fenetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético, a partir de cicloexanona, 3-metilbutilamina e etil éster do ácido 2-(2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-2-metil-propiónico.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,40 (s, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 1,80-1,00 (m, 13H), 1,40 (s, 6H).

HPLC-MS: m/z = 415

10 **Exemplo 38**

Etil éster do ácido 5-[3-(3-metil-butil)-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxílico



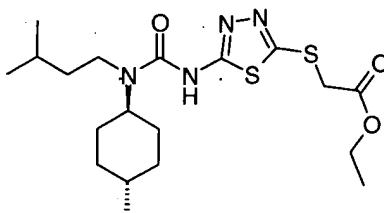
Preparado conforme descrito para a síntese de ácido [2-(3-cicloexil-

- 15 3-fenetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético, a partir de 4-*trans*metil-cicloexilamina, isovaleraldeído e etil éster do ácido 5-amino-[1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico.

HPLC-MS: m/z = 383

Exemplo 39

Etil éster do ácido {5-[3-(3-metil-butil)-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil}-acético

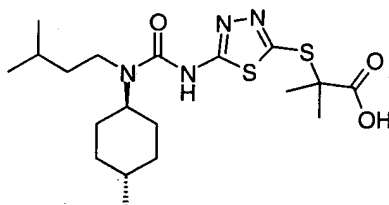


Preparado conforme descrito para a síntese de ácido [2-(3-cicloexil-3-fenetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético, a partir de 4-*trans*metil-cicloexilamina, isovaleraldeído e etil éster do ácido (5-amino-[1,3,4]tiadiazol-2-ilsulfanil)-acético.

HPLC-MS: $m/z = 429$

Exemplo 40

Ácido 2-metil-2-{5-[3-(3-metil-butil)-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil}-propiónico

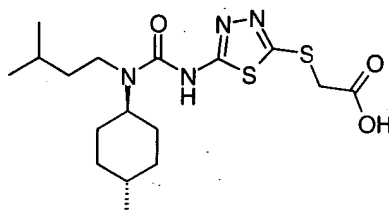


Preparado conforme descrito para a síntese de ácido [2-(3-cicloexil-3-fenetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético, a partir de 4-*trans*metil-cicloexilamina, isovaleraldeído e etil éster do ácido (2-(2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-2-metil-propiónico).

HPLC-MS: $m/z = 429$

Exemplo 41

Ácido {5-[3-(3-metil-butil)-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil}-acético

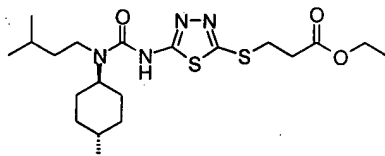


- Preparado através da hidrólise de etil éster do ácido {5-[3-(3-metil-butil)-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil}-acético descrita para a síntese de ácido [2-(3-cicloexil-3-fenetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético.

HPLC-MS: $m/z = 401$

Exemplo 42

- Etil éster do ácido 3-{5-[3-(3-metil-butil)-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil}-propiónico**

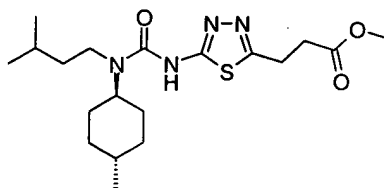


- Preparado conforme descrito para a síntese de ácido [2-(3-cicloexil-3-fenetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético, a partir de 4-*trans*metil-cicloexilamina, isovaleraldeído e etil éster do ácido 3-(5-amino-[1,3,4]tiadiazol-2-ilsulfanil)-propiónico

HPLC-MS: $m/z = 443$

Exemplo 60

Metil éster do ácido 3-{5-[3-(3-metil-butil)-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-propiónico

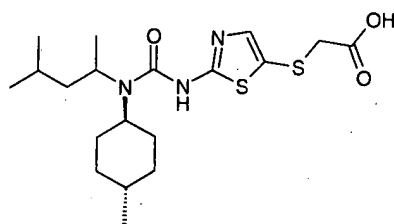


Preparado conforme descrito para a síntese de ácido [2-(3-cicloexil-3-fenetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético, a partir de 4-*transmetil*-cicloexilamina, isovaleraldeído e metil éster do ácido 3-(5-amino-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-propiónico.

5 HPLC-MS: $m/z = 397$

Exemplo 43

Ácido {2-[3-(1,3-dimetil-butil)-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



10 Preparado conforme descrito para a síntese de ácido [2-(3-cicloexil-3-fenetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético a partir de (1,3-dimetil-butil)-(4-*transmetil*-cicloexil)-amina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,38 (s, 1H), 3,68-3,55 (m, 1H), 3,50-3,20 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 1,80-0,95 (m, 15H), 0,92-0,80 (m, 9H).

15 HPLC-MS: $m/z = 415$

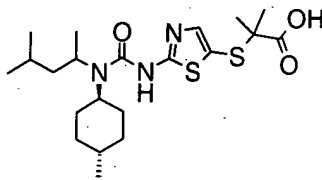
Preparação de (1,3-dimetil-butil)-(4-*transmetil*-cicloexil)-amina:

Cloridrato de 4-*transmetil*-cicloexilamina (3,74, 24,96 mmols) em MeOH anidro (40 mL) foi adicionado NaOH (1,0 g, 24,96 mmols) seguido por isobutilmetilcetona (2,5 g, 24,96 mmols) e a mistura de reação foi agitada por 20 30 minutos antes de ácido acético glacial (15 mL) e Pd/C (10%, 375 mg) terem sido adicionados. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente sob H_2 (1 atm) por 18 horas antes de mais isobutilmetilcetona (1,25 g, 12,48 mmols) ter sido adicionada. A reação foi então deixada agitar sob H_2 por 72 horas antes dela ser filtrada em uma almofada de celite. O filtrado foi concen- 25 trado *in vacuo*, dissolvido em éter de dietila e lavado duas vezes com bicarbonato de sódio saturado (50 mL). A fase orgânica foi acidificada através da adição de HCl a 1N em éter de dietila (25 mL). O produto precipitado foi coletado

através de filtragem para dar 2,9 g de (1,3-dimetil-butil)-(4-*transmetil*-cicloexil)-amina.

Exemplo 44

Ácido 2-{2-[3-(1,3-dimetil-butil)-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-2-metil-propiónico



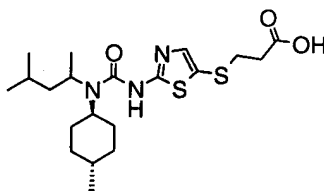
Preparado conforme descrito para a síntese de ácido [2-(3-cicloexil-3-fenetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético a partir de (1,3-dimetil-butil)-(4-*transmetil*-cicloexil)-amina e etil éster do ácido (2-(2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-2-metil-propiónico.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,35 (s, 1H), 3,60-3,10 (m, 2H), 1,72-0,95 (m, 15H), 1,38 (s, 6H), 0,92-0,82 (m, 9H).

HPLC-MS: *m/z* = 443

Exemplo 45

Ácido 3-{2-[3-(1,3-dimetil-butil)-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico



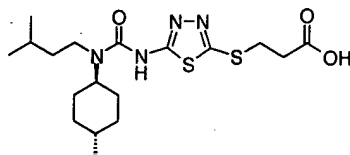
Preparado conforme descrito para a síntese de ácido [2-(3-cicloexil-3-fenetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético a partir de (1,3-dimetil-butil)-(4-*transmetil*-cicloexil)-amina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-propiónico.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,35 (s, 1H), 2,83 (t, 2H), 2,49 (t, 2H), 1,75-0,95 (m, 15H), 0,91-0,82 (m, 9H).

HPLC-MS: *m/z* = 429

Exemplo 46

Ácido 3-{5-[3-(3-metil-butil)-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil}-propiónico

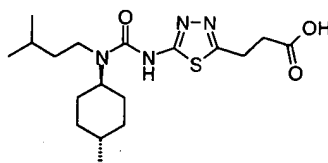


Preparado através de hidrólise de etil éster do ácido 3-{5-[3-(3-metil-butil)-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil}-propiónico conforme descrito para a preparação de ácido [2-(3-cicloexil-3-fenetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético.

HPLC-MS: $m/z = 415$.

Exemplo 47

Ácido 3-{5-[3-(3-metil-butil)-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-propiónico

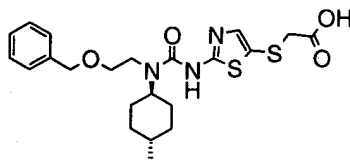


Preparado através de hidrólise de metil éster do ácido 3-{5-[3-(3-metil-butil)-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-propiónico conforme descrito para a preparação de ácido [2-(3-cicloexil-3-fenetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético.

HPLC-MS: $m/z = 383$.

Exemplo 48

Ácido {2-[3-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



(0,69 mL, 4,0 mmols) em DCM (5 mL) esfriada em um banho gelado foi adicionado cloreto de mesila (0,19 mL, 2,5 mmols). A mistura de reação foi agitada por 15 minutos antes do banho gelado ser removido. Após agitação por mais 45 minutos a mistura de reação foi lavada com HCl aquoso (0,1N, 5 mL). A fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 5 mL) e as fases orgânicas combinadas foram secas (MgSO₄), filtradas e concentradas *in vacuo*.

O resíduo foi dissolvido em acetonitrila (5 mL) antes de DIPEA (0,34 mL, 2,0 mmols) e 4-*trans*metil-cicloexilamina (226 mg, 2,0 mmols) terem sido adicionados. A mistura de reação foi refluxada por 18 horas antes dos voláteis terem sido removidos *in vacuo*.

O resíduo foi dissolvido em tetraidrofurano (2 mL) e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético (655 mg, 3,0 mmols), carbonil diimidazol (487 mg, 3,0 mmols) e 4-(dimetilamino)piridina (12 mg, 0,1 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi agitada por 2 horas antes dos voláteis terem sido removidos *in vacuo*.

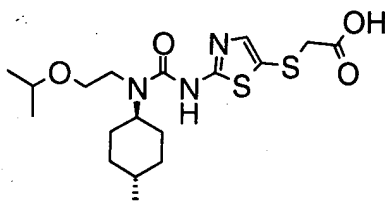
O resíduo foi dissolvido em metanol (2,5 mL) e NaOH (2N, 5 mL, 10 mmols) foi adicionado. A mistura foi agitada por 2 horas antes de HCl (1 mL, conc.) ter sido adicionado. O solvente foi removido *in vacuo* antes de tetraidrofurano (5 mL) ter sido adicionado e a mistura foi filtrada. O filtrado foi purificado em HPLC preparativa para dar 230 mg de ácido {2-[3-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,41 (s, 1H), 7,35-7,23 (m, 5H), 4,53 (s, 2H), 3,92 (m, 1H), 3,57-3,44 (m, 6H), 1,73-1,45 (m, 6H), 1,35-1,25 (m, 1H), 1,10-0,95 (m, 1H), 0,86 (d, 3H)

HPLC-MS: *m/z* = 465

Exemplo 49

Ácido {2-[3-(2-isopropóxi-etil)-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



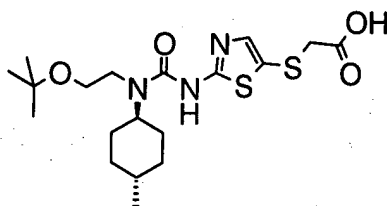
Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 2-isopropoxietanol, 4-*transmetil*-cicloexilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,40 (s, 1H), 4,0-3,84 (m, 1H), 3,70-3,20 (m, 7H), 1,80-0,93 (m, 18H) (com o sinal distinto que segue: 1,12 (d, 6H)), 0,86 (d, 3H).

HPLC-MS: *m/z* = 417

Exemplo 50

Ácido {2-[3-(2-*terc*-butóxi-etil)-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



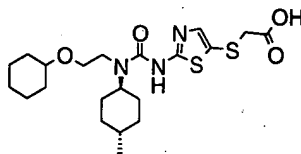
Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 2-*terc*-butoxietanol, 4-*transmetil*-cicloexilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,41 (s, 1H), 3,92 (t, 1H), 3,53-3,33 (m, 6H), 1,75-1,25 (m, 7H), 1,19 (s, 9H), 1,10-0,95 (m, 2H), 0,87 (d, 3H).

HPLC-MS: *m/z* = 431

Exemplo 51

Ácido {2-[3-(2-cicloexiloxi-etil)-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético

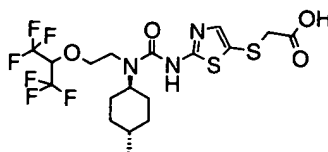


Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 2-cicloexiloxietanol, 4-*transmetil*-cicloexilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

HPLC-MS: $m/z = 457$

Exemplo 70

Ácido (2-{3-(4-*transmetil*-cicloexil)-3-[2-(2,2,2-trifluór-1-trifluormetil-etóxi)-etil]-ureído}-tiazol-5-ilsulfanil)-acético

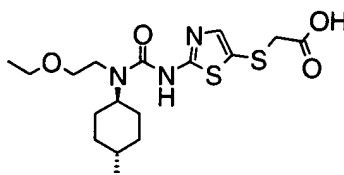


Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 2-(2,2,2-trifluór-1-trifluormetil-etóxi)-etanol, 4-*transmetil*-cicloexilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

HPLC-MS: $m/z = 525$

Exemplo 52

Ácido {2-[3-(2-etóxi-etil)-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



20

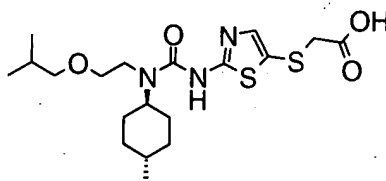
Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(2-ben-

zilóxi-etil)-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 2-etoxietanol, 4-*transmetil*-cicloexilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

HPLC-MS: $m/z = 403$

5 Exemplo 53

Ácido {2-[3-(2-*isobutóxi*-etil)-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético

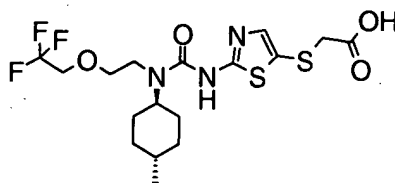


Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 2-isobutoxietanol, 4-*transmetil*-cicloexilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

HPLC-MS: $m/z = 431$

Exemplo 54

Ácido (2-{3-(4-*transmetil*-cicloexil)-3-[2-(2,2,2-trifluór-etóxi)-etil]-ureído}-tiazol-5-ilsulfanil)-acético

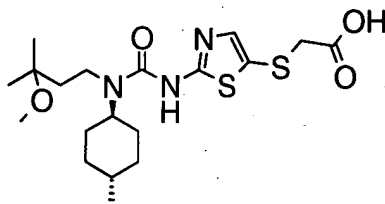


Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 2-(2,2,2-trifluoretoxietanol, 4-*transmetil*-cicloexilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

HPLC-MS: $m/z = 457$

Exemplo 55

Ácido {2-[3-(3-metóxi-3-metil-butil)-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



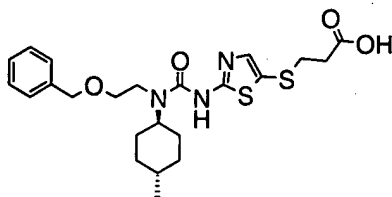
Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 3-metóxi-3-metilbutan-1-ol, 4-*trans*metil-cicloexilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,41 (s, 1H), 4,04-3,91 (m, 1H), 3,47 (s, 2H), 3,47-3,27 (m, 4H), 3,26-3,16 (m, 3H), 1,75-0,95 (m, 15H), (com sinal distinto que segue: 1.13 (s, 6H)), 0,87 (d, 3H).

HPLC-MS: *m/z* = 431

Exemplo 56

Ácido 3-{2-[3-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico

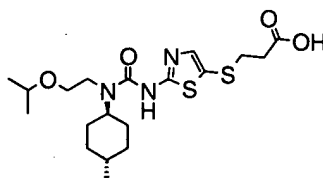


Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 2-benziloxietanol, 4-*trans*metil-cicloexilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-propiónico.

HPLC-MS: *m/z* = 479

Exemplo 57

Ácido 3-{2-[3-(2-*isopropóxi*-etil)-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico

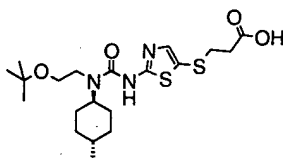


Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 2-*isopropoxietanol*, 4-*transmetil*-cicloexilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-propiónico.

HPLC-MS: $m/z = 431$

Exemplo 58

Ácido 3-{2-[3-(2-*terc-butóxi*-etil)-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico

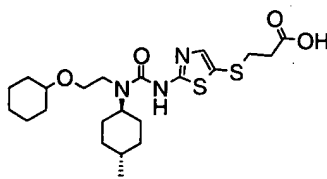


Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 2-*terc-butoxietanol*, 4-*transmetil*-cicloexilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-propiónico.

HPLC-MS: $m/z = 445$

Exemplo 59

Ácido 3-{2-[3-(2-cicloexilóxi-etil)-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico

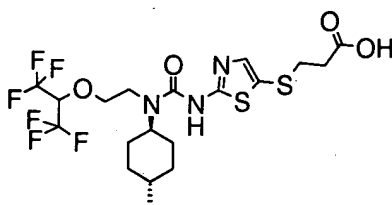


Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 2-cicloexiloxietanol, 4-*transmetil*-cicloexilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-propiónico.

5 HPLC-MS: $m/z = 471$

Exemplo 60

Ácido 3-(2-{3-(4-*transmetil*-cicloexil)-3-[2-(2,2,2-trifluór-1-trifluormetil-etóxi)-etil]-ureído}-tiazol-5-ilsulfanil)-propiónico

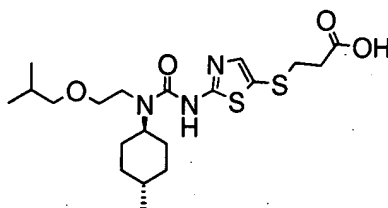


10 Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 2-(2,2,2-trifluór-1-trifluormetil-etóxi)-etanol, 4-*transmetil*-cicloexilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-propiónico.

HPLC-MS: $m/z = 539$

Exemplo 80

15 **Ácido 3-{2-[3-(2-*iso*-butóxi-etil)-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico**

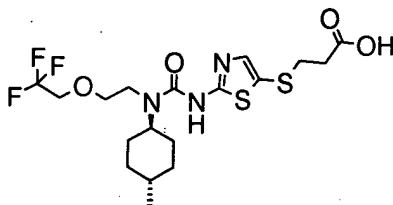


20 Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 2-isobutoxietanol, 4-*transmetil*-cicloexilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-propiónico.

HPLC-MS: $m/z = 444$

Exemplo 61

Ácido 3-(2-{3-(4-*trans*metil-cicloexil)-3-[2-(2,2,2-trifluór-etóxi)-etil]-ureído}-tiazol-5-ilsulfanil)-propiónico

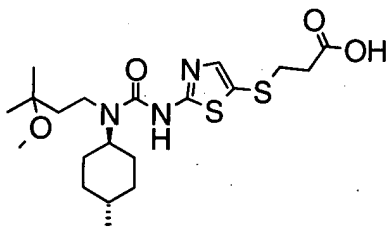


- Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 2-(2,2,2-trifluoretoxi-etanol, 4-*trans*metil-cicloexilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-propiónico.

HPLC-MS: $m/z = 471$

Exemplo 62

- Ácido 3-{2-[3-(3-metóxi-3-metil-butil)-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico**

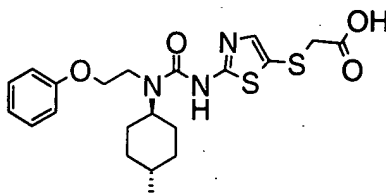


- Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 3-metóxi-3-metilbutan-1-ol, 4-*trans*metil-cicloexilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-propiónico.

HPLC-MS: $m/z = 445$

Exemplo 63

Ácido {2-[3-(4-*trans*metil-cicloexil)-3-(2-fenóxi-etil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético

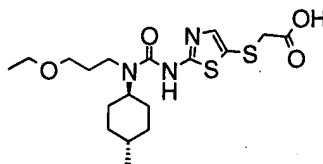


- Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 2-fenoxietanol, 4-*trans*metil-cicloexilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

HPLC-MS: $m/z = 451$

Exemplo 64

- 10 **Ácido {2-[3-(3-etóxi-propil)-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético**

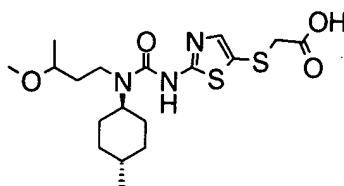


- Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 3-etoxipropanol, 4-*trans*metil-cicloexilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

HPLC-MS: $m/z = 417$

Exemplo 65

Ácido {2-[3-(3-metóxi-butil)-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético

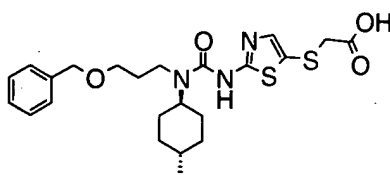


Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 3-metóxi-butan-1-ol, 4-*transmetil*-cicloexilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

5 HPLC-MS: $m/z = 417$

Exemplo 66

Ácido {2-[3-(3-benzilóxi-propil)-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético

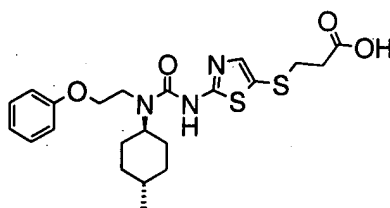


10 Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 3-benziloxipropanol, 4-*transmetil*-cicloexilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

HPLC-MS: $m/z = 479$

Exemplo 67

15 Ácido 3-{2-[3-(4-*transmetil*-cicloexil)-3-(2-fenóxi-etil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico

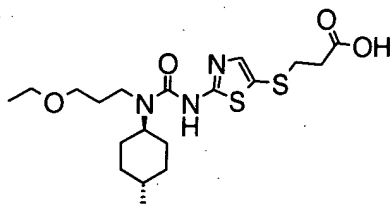


20 Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 2-fenoxietanol, 4-*transmetil*-cicloexilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-propiónico.

HPLC-MS: $m/z = 465$

Exemplo 68

Ácido 3-{2-[3-(3-etóxi-propil)-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico

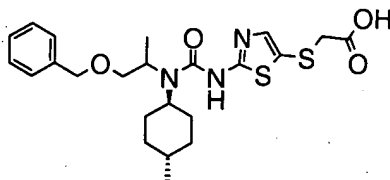


Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 2-etoxipropanol, 4-*transmetil*-cicloexilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-propiónico.

HPLC-MS: $m/z = 431$

Exemplo 69

Ácido {2-[3-(2-benzilóxi-1-metil-etil)-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



Benziloxiacetona (0,50 g, 3,0 mmols) e 4-*transmetil*-cicloexilamina (0,313 g, 2,79 mmols) em THF-MeOH (50 mL, 2:1) e AcOH (5 mL) foi adicionado cianoboroidreto de sódio (0,26 g, 4,15 mmols) em pequenas porções durante 15 minutos. A mistura de reação foi agitada por 16 horas antes do solvente ser removido *in vacuo*. O resíduo foi dividido entre Et₂O (150 mL) e NaOH aquoso (10 M, 50 mL). A fase aquosa foi extraída duas vezes com Et₂O (100 mL) e os extratos combinados foram secos (MgSO₄), filtrados e secos *in vacuo* para dar (2-benzilóxi-1-metil-etil)-(4-*transmetil*-cicloexil)-amina.

Ácido {2-[3-(2-benzilóxi-1-metil-etil)-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético foi então preparado usando o procedimento descrito para a síntese de ácido [2-(3-cicloexil-3-fenetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético a partir de (2-benzilóxi-1-metil-etil)-(4-*transmetil*-cicloexil)-amina e etil éster do

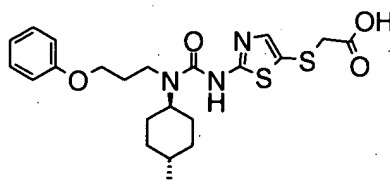
ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.40 (s, 1H), 7.37-7.22m, 5H), 4.5 (s, 2H), 4.0-3.4 (m, 4H), 1.90-1.48 (m, 6H), 1.39-1.22 (m, 4H), 1.15-0.97 (2H), 0.87 (d, 3H).

HPLC-MS: m/z = 478

5 Exemplo 90

Ácido {2-[3-(4-*trans*metil-cicloexil)-3-(3-fenóxi-propil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético

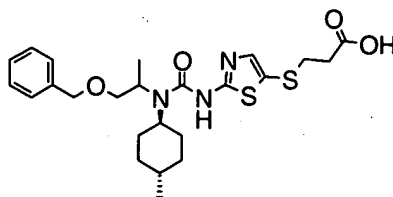


Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 3-fenoxipropanol, 4-*trans*metil-cicloexilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

HPLC-MS: m/z = 464

Exemplo 70

Ácido 3-{2-[3-(2-benzilóxi-1-metil-etil)-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico

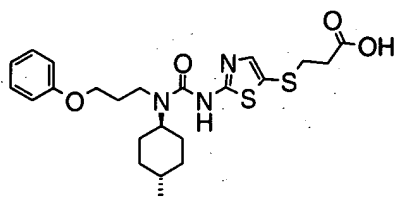


Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(2-benzilóxi-1-metil-etil)-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando benziloacetona, 4-*trans*metil-cicloexilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-propiónico.

HPLC-MS: m/z = 492

Exemplo 71

Ácido 3-{2-[3-(4-*trans*metil-cicloexil)-3-(3-fenóxi-propil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico

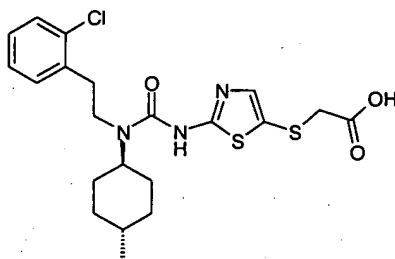


- Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 3-fenoxipropanol, 4-*trans*metil-cicloexilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-propiónico.

HPLC-MS: $m/z = 478$

Exemplo 72

- Ácido {2-[3-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético**



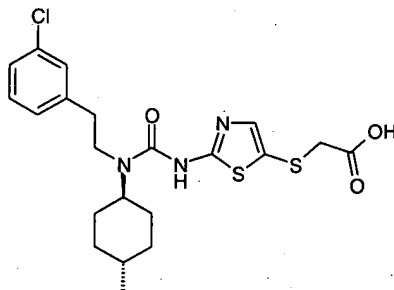
- Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 2-(2-cloro-fenil)-etanol, 4-*trans*metil-cicloexilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,46-7,22 (m, 5H), 4,05-3,92 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,49-3,30 (m, 2H), 3,93 (t, 2H), 1,72-1,62 (m, 2H), 1,60-1,44 (m, 4H), 1,38-1,22 (m, 1H), 1,12-1,00 (m, 2H), 0,87 (d, 3H).

HPLC-MS: $m/z = 468$

Exemplo 73

Ácido {2-[3-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



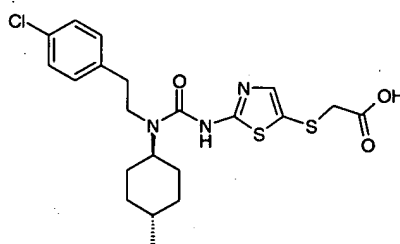
Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 2-(3-cloro-fenil)-etanol, 4-*trans*metil-cicloexilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,43 (s, 1H), 7,42-7,22 (m, 4H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,49-3,30 (m, 2H), 2,79 (t, 2H), 1,75-1,55 (m, 2H), 1,63-1,50 (m, 4H), 1,15-1,00 (m, 2H), 0,88 (d, 3H).

HPLC-MS: *m/z* = 468

Exemplo 74

Ácido {2-[3-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 2-(4-cloro-fenil)-etanol, 4-*trans*metil-cicloexilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

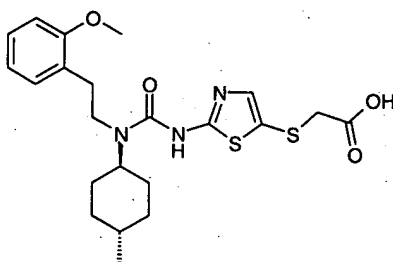
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,43 (s, 1H), 7,38-7,28 (m, 4H), 4,07-3,92 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,46-3,35 (m, 2H), 2,79 (t, 2H), 1,72-1,65 (m, 2H), 1,60-1,50

(m, 4H), 1,40-1,28 (m, 1H), 1,12-0,90 (m, 2H) 0,87 (d, 3H).

HPLC-MS: $m/z = 469$

Exemplo 75

5 Ácido {2-[3-[2-(2-metóxi-fenil)-etil]-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



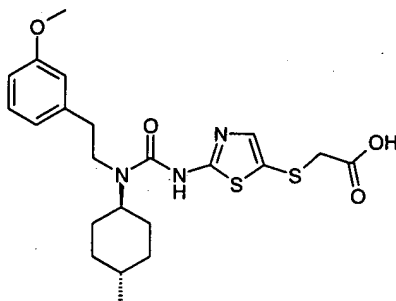
Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 2-(2-metóxi-fenil)-etanol, 4-*transmetil*-cicloexilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

- 10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,45 (s, 1H), 7,28-7,18 (m, 2H), 7,01-6,98 (m, 1H), 6,92-6,85 (m, 1H), 4,08-3,93 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,40-3,30 (m, 2H), 2,80-2,74 (m, 2H), 1,73-1,68 (m, 2H), 1,62-1,52 (m, 4H), 1,40-1,25 (m, 1H), 1,12-1,00 (m, 2H), 0,89 (d, 3H).

HPLC-MS: $m/z = 464$

15 Exemplo 76

Ácido {2-[3-[2-(3-metóxi-fenil)-etil]-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 2-(3-

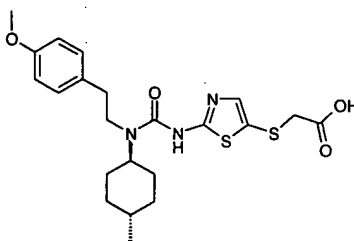
metóxi-fenil)-etanol, 4-*transmetil*-cicloexilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,29-7,19 (m, 2H), 6,90-6,82 (m, 2H), 6,79-6,72 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,57-3,45 (m, 2H), 3,32 (s, 2H), 2,92-2,83 (m, 2H), 1,87-1,73 (m, 4H), 1,62-1,48 (m, 2H), 1,42-1,29 (m, 1H), 1,28-1,09 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

HPLC-MS: *m/z* = 464

Exemplo 77

10 **Ácido {2-[3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético**



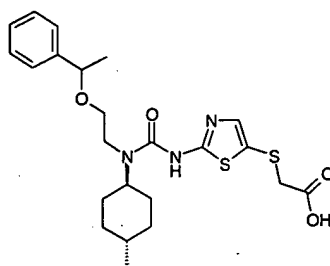
Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 2-(4-metóxi-fenil)-etanol, 4-*transmetil*-cicloexilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38 (s, 1H), 7,22 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 4,20-3,90 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,55-3,42 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 2,90-2,80 (m, 2H), 1,85-1,72 (m, 4H), 1,62-1,48 (m, 2H), 1,40-1,05 (m, 3H), 0,92 (d, 3H).

HPLC-MS: *m/z* = 464

Exemplo 78

20 **Ácido (2-{3-(4-*transmetil*-cicloexil)-3-[2-(1-fenil-etóxi)-etil]-ureído}-tiazol-5-ilsulfanil)-acético**



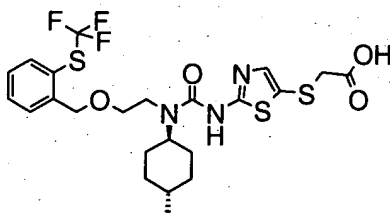
Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 2-(1-fenil-etóxi)-etanol, 4-*transmetil*-cicloexilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

- 5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,39 (s, 1H), 7,37-7,22 (m, 4H), 4,43 (q, 1H), 4,20-4,00 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 4H), 3,38 (s, 2H), 1,78-1,56 (m, 4H), 1,48 (d, 3H), 1,43-1,00 (m, 5H), 0,87 (d, 3H).

HPLC-MS: $m/z = 478$

Exemplo 100

- 10 **Ácido (2-{3-(4-*transmetil*-cicloexil)-3-[2-(2-trifluormetilsulfanil-benzilóxi)-etil]-ureído}-tiazol-5-ilsulfanil)-acético**



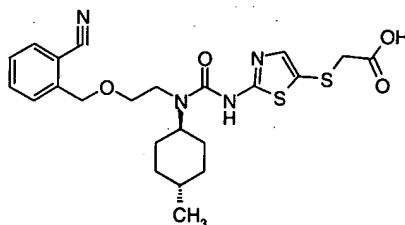
Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-[2-(4-flúor-2-trifluormetil-benzilóxi)-etil]-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 2-trifluormetiltio-benzilbrometo, *terc-butil* éster do ácido (2-hidróxi-etil)-(4-*transmetil*-cicloexil)-carbâmico e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

- 15 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,73-7,68 (m, 1H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,59-7,53 (m, 1H), 7,49-7,43 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,99-3,87 (m, 1H), 3,63-3,57 (m, 2H), 3,54-3,47 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 1,71-1,46 (m, 6H), 1,36-1,23 (m, 1H), 1,10-0,96 (m, 2H), 0,86 (d, 3H).

HPLC-MS: $m/z = 564$

Exemplo 79

Ácido {2-[3-[2-(2-ciano-benzilóxi)-etil]-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



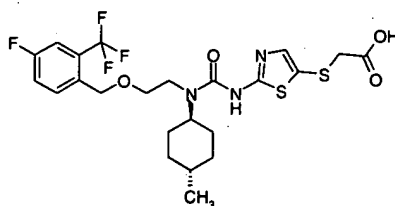
Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-[2-(4-flúor-2-trifluormetil-benzilóxi)-etil]-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 2-ciano-benzilbrometo, *terc-buti* éster do ácido (2-hidróxi-etil)-(4-*trans*metil-cicloexil)-carbâmico e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,85-7,81 (m, 1H), 7,70-7,59 (m, 2H), 7,53-7,46 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,99-3,87 (m, 1H), 3,65-3,58 (m, 2H), 3,54-3,46 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 1,72-1,46 (m, 6H), 1,36-1,23 (m, 1H), 1,10-0,95 (m, 2H), 0,86 (d, 3H).

HPLC-MS: *m/z* = 489

Exemplo 80

Ácido {2-[3-[2-(4-flúor-2-trifluormetil-benzilóxi)-etil]-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



Uma solução em refluxo de cloridrato de 4-*trans*metil-cicloexilamina (13,9 g, 93 mmols) e carbonato de potássio (25,6 g, 186 mmols) em acetonitrila (100 mL) foi adicionada uma solução de 2-(benzilóxi)-etilbrometo (20 g, 93 mmols) em acetonitrila (50 mL) durante o curso de 30 minutos. A mistura foi refluxada por 2 horas antes dela ser deixada atingir a temperatura ambiente com o que uma solução de *di-terc*-butil-dicarbonato (1M, THF, 93 mL) foi adi-

cionada. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas antes dos voláteis terem sido removidos *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em éter de dietila (150 mL) e lavado com água (2 x 100 mL), seco (MgSO₄), filtrado e concentrado *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de cromatografia instantânea (SiO₂, heptano para EtOAc a 10% em heptano) para dar 23,7 g de *terc*-butil éster do ácido (2-benzilóxi-etil)-(4-*transmetil*-cicloexil)-carbâmico.

Este foi dissolvido em etanol absoluto (250 mL) e Pd/C (10%, 2,0 g) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada sob H₂ em temperatura ambiente por 4 horas antes dela ser filtrada em uma almofada de Celite e subsequentemente concentrada *in vacuo* para dar 17,5 g de *terc*-butil éster do ácido (2-hidróxi-etil)-(4-*transmetil*-cicloexil)-carbâmico.

Terc-butil ester do ácido (2-hidróxi-etil)-(4-*transmetil*-cicloexil)-carbâmico (500 mg, 1,94 mmol) e 4-flúor-2-trifluormetil-benzilbrometo (500 mg, 2,33 mmols) em DMF (10 mL) foi adicionado NaH (60% em óleo mineral, 155 mg, 3,89 mmols) e a mistura de reação foi agitada por 2 horas em temperatura ambiente. A mistura de reação foi dividida (atenção!) entre hexano (50 mL) e água (50 mL). A fase aquosa foi extraída duas vezes com hexano (50 mL) e as frações orgânicas combinadas foram secas (MgSO₄) e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi agitado em uma mistura de diclorometano (5 mL) e ácido trifluoracético (5 mL) por 2 horas antes dos voláteis terem sido removidos *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa para dar 500 mg de [2-(4-flúor-2-trifluormetil-benzilóxi)-etil]-(4-*transmetil*-cicloexil)-amina.

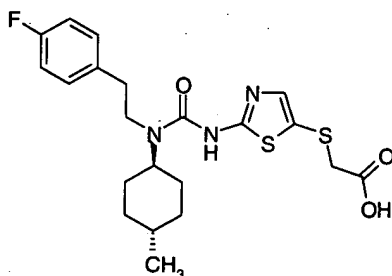
Ácido {2-[3-[2-(4-flúor-2-trifluormetil-benzilóxi)-etil]-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético foi preparado conforme descrito para a síntese de ácido [2-(3-cicloexil-3-fenetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético a partir de [2-(4-flúor-2-trifluormetil-benzilóxi)-etil]-(4-*transmetil*-cicloexil)-amina e etil éster do ácido 5-amino-[1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,78-7,22 (m, 1H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,55-7,48 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,00-3,87 (m, 1H), 3,62-3,55 (m, 2H), 3,54-3,48 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 1,72-1,45 (m, 6H), 1,38-1,18 (m, 1H), 1,10-0,95 (m, 2H), 0,87 (d, 3H).

HPLC-MS: *m/z* = 550

Exemplo 81

Ácido {2-[3-[2-(4-flúor-fenil)-etil]-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



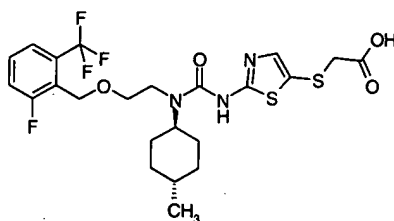
Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 2-(4-flúor-fenil)-etanol, 4-*transmetil*-cicloexilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,28-7,22 (m, 3H), 7,02-6,95 (m, 2H), 4,15-3,80 (m, 1H), 3,52-3,40 (m, 2H), 3,33 (s, 2H), 2,92-2,83 (m, 2H), 1,83-1,72 (m, 4H), 1,60-1,43 (m, 2H), 1,43-1,10 (m, 3H), 0,92 (d, 3H).

HPLC-MS: *m/z* = 452

Exemplo 82

Ácido {2-[3-[2-(2-flúor-6-trifluormetil-benzilóxi)-etil]-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético

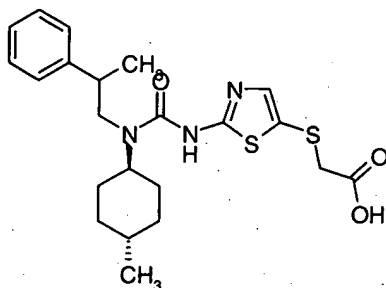


Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-[2-(4-flúor-2-trifluormetil-benzilóxi)-etil]-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 2-flúor-6-trifluormetil-benzilbrometo, *terc-butil* éster do ácido (2-hidróxi-etil)-(4-*transmetil*-cicloexil)-carbâmico e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

HPLC-MS: *m/z* = 550

Exemplo 83

Ácido {2-[3-(4-*trans*metil-cicloexil)-3-(2-fenil-propil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



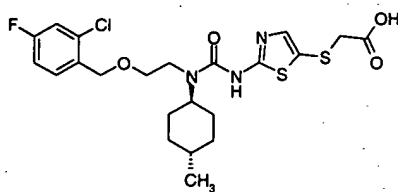
Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 2-fenil-propan-1-ol, 4-*trans*metil-cicloexilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,32-7,12 (m, 6H), 3,85-3,70 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 3,35 (s, 2H), 3,30-3,08 (m, 2H), 1,80-1,00 (m, 12H, com o sinal distinto que segue; 1,31 (d, 3H)), 0,88 (d, 3H).

HPLC-MS: *m/z* = 448

Exemplo 84

Ácido {2-[3-[2-(2-cloro-4-flúor-benzilóxi)-etil]-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-[2-(4-flúor-2-trifluormetil-benzilóxi)-etil]-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 2-cloro-4-flúor-benzilbrometo, *terc*-butil éster do ácido (2-hidróxi-etil)-(4-*trans*metil-cicloexil)-carbâmico e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

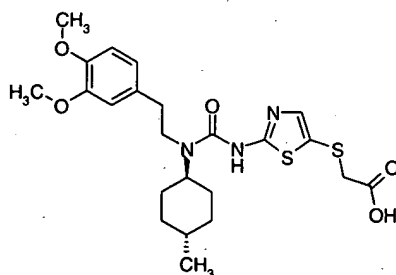
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,83-7,76 (m, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,48-7,40 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,24-4,12 (m, 1H), 3,88-3,80 (m, 2H), 3,78-

3,72 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 1,98-1,47 (m, 8H), 1,37-1,20 (m, 2H), 1,11 (d, 3H).

HPLC-MS: m/z = 517

Exemplo 85

Ácido {2-[3-[2-(3,4-dimetóxi-fenil)-etil]-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



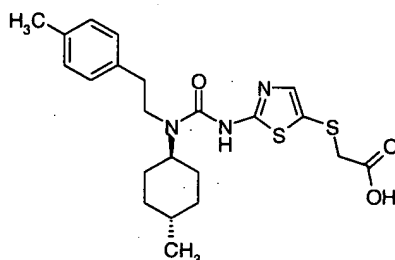
Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 3,4-dimetóxi-fenil-etanol, 4-*transmetil*-cicloexilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,27 (s, 1H), 6,82-6,76 (m, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,54-3,44 (m, 2H), 3,32 (s, 2H), 2,89-2,80 (m, 2H), 1,85-1,72 (m, 4H), 1,62-1,48 (m, 2H), 1,42-1,10 (m, 3H), 0,92 (d, 3H).

HPLC-MS: m/z = 494

Exemplo 86

Ácido {2-[3-(4-*transmetil*-cicloexil)-3-(2-*p*-tolil-etil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



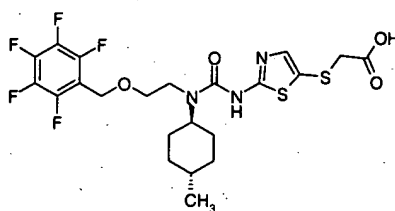
Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 4-metil-fenil-etanol, 4-*transmetil*-cicloexilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,26 (s, 1H), 7,18 (d, 2H); 7,11 (d, 2H), 4,3-3,8 (m, 1H), 3,52-3,43 (m, 2H), 3,32 (s, 2H), 2,90-2,82 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,87-1,72 (m, 4H), 1,62-1,47 (m, 2H), 1,42-1,10 (m, 3H), 0,92 (d, 3H).

HPLC-MS: m/z = 448

5 Exemplo 87

Ácido {2-[3-(4-*trans*metil-cicloexil)-3-(2-pentafluorfenilmetóxi-etil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético

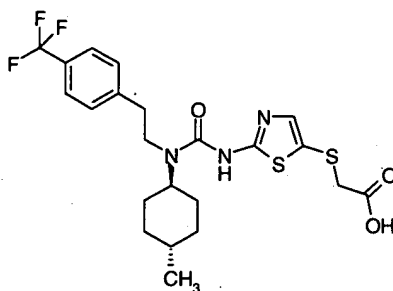


Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(2-(4-flúor-2-trifluormetil-benzilóxi)-etil)-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 1,2,3,4,5-pentafluor-benzilbrometo, *terc-butil* éster do ácido (2-hidróxi-etil)-(4-*trans*metil-cicloexil)-carbâmico e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

HPLC-MS: m/z = 554

Exemplo 88

Ácido (2-{3-(4-*trans*metil-cicloexil)-3-[2-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-ureído}-tiazol-5-ilsulfanil)-acético



Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 4-trifluormetil-fenil-etanol, 4-*trans*metil-cicloexilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

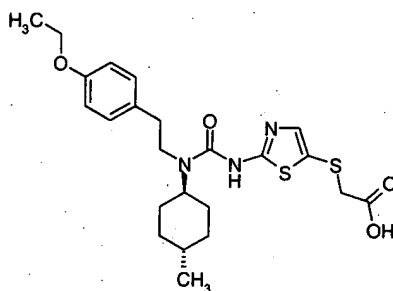
^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,67 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,43 (s, 1H), 4,05-

3,92 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,50-3,42 (m, 2H), 2,92-2,85 (m, 2H), 1,73-1,65 (m, 2H), 1,62-1,50 (m, 4H), 1,40-1,25 (m, 1H), 1,13-0,98 (m, 2H), 0,87 (d, 3H).

HPLC-MS: m/z = 502

Exemplo 89

- 5 **Ácido {2-[3-[2-(4-etóxi-fenil)-etil]-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético**



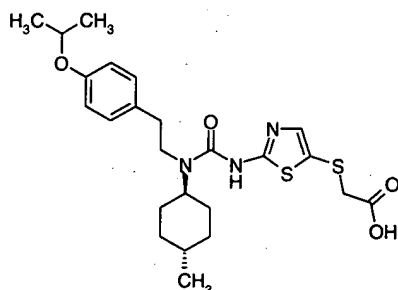
Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 2-(4-etóxi-fenil)-etanol, 4-*trans*metil-cicloexilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,42 (s, 1H), 7,18 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 4,03-3,92 (m, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,42-3,40 (m, 2H), 2,75-2,67 (m, 2H), 1,73-1,63 (m, 2H), 1,62-1,59 (m, 4H), 1,39-1,28 (m, 4H), 1,12-1,00 (m, 2H), 0,87 (d, 3H).

HPLC-MS: m/z = 478

15 Exemplo 90

- Ácido {2-[3-[2-(4-isopropóxi-fenil)-etil]-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético**



Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando

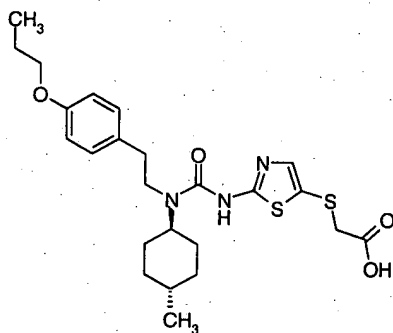
2-(4-isopropóxi-fenil)-etanol, 4-*transmetil*-cicloexilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,43 (s, 1H), 7,17 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 4,57 (h, 1H), 4,02-3,90 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,49-3,30 (m, 2H), 2,73-2,65 (m, 2H), 1,73-1,63 (m, 2H), 1,62-1,48 (m, 4H), 1,39-1,29 (m, 1H), 1,25 (d, 6H), 1,12-1,00 (m, 2H), 0,87 (d, 3H).

HPLC-MS: *m/z* = 492

Exemplo 91

10 **Ácido (2-{3-(4-*transmetil*-cicloexil)-3-[2-(4-propóxi-fenil)-etil]-ureído}-tiazol-5-ilsulfanil)-acético**



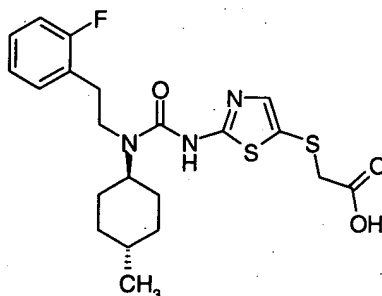
Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 2-(4-propóxi-fenil)-etanol, 4-*transmetil*-cicloexilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,43 (s, 1H), 7,18 (d, 2H), 6,87 (d, 2H), 4,05-3,93 (m, 1H), 3,88 (t, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,42-3,30 (m, 2H), 2,75-2,67 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 4H), 1,62-1,48 (m, 4H), 1,40-1,28 (m, 1H), 1,13-1,00 (m, 2H), 0,98 (t, 3H), 0,87 (d, 3H).

HPLC-MS: *m/z* = 492

Exemplo 92

Ácido {2-[3-[2-(2-flúor-fenil)-etil]-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



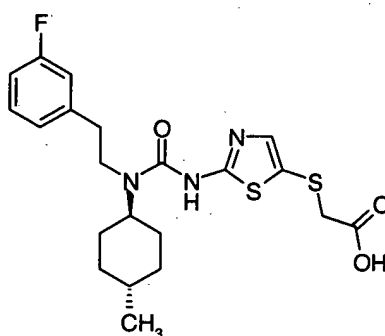
Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 2-(2-flúor-fenil)-etanol, 4-*trans*metil-cicloexilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,43 (s, 1H), 7,40-7,32 (m, 1H), 7,32-7,22 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 2H), 4,06-3,94 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,47-3,38 (m, 2H), 2,88-2,80 (m, 2H), 1,73-1,62 (m, 2H), 1,62-1,42 (m, 4H), 1,38-1,22 (m, 1H), 1,13-0,97 (m, 2H), 0,88 (d, 3H).

HPLC-MS: *m/z* = 452

Exemplo 93

Ácido {2-[3-[2-(3-flúor-fenil)-etil]-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 2-(3-flúor-fenil)-etanol, 4-*trans*metil-cicloexilamina e etil éster do ácido (2-

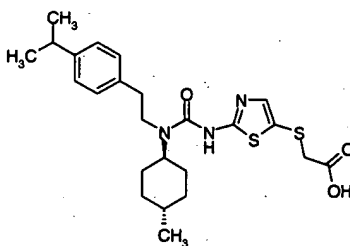
amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,42 (s, 1H), 7,38-7,30 (m, 1H), 7,19-7,10 (m, 2H), 7,08-7,00 (m, 1H), 4,05-3,93 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,48-3,39 (m, 2H), 2,83-2,77 (m, 2H), 1,73-1,65 (m, 2H), 1,62-1,50 (m, 4H), 1,42-1,29 (m, 1H), 1,15-0,98 (m, 2H), 0,88 (d, 3H).

HPLC-MS: *m/z* = 452

Exemplo 94

Ácido {2-[3-[2-(4-isopropil-fenil)-etil]-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



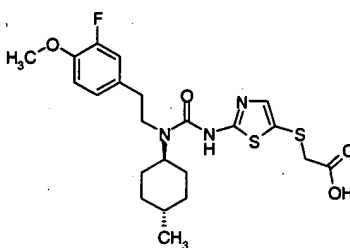
10 Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 2-(3-isopropil-fenil)-etanol, 4-*transmetil*-cicloexilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,43 (s, 1H) 7,22-7,15 (m, 4H), 4,03-3,90 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,45-3,35 (m, 2H), 2,85 (h, 1H), 2,78-2,70 (m, 2H), 1,72-1,64 (m, 2H), 1,63-1,48 (m, 4H), 1,39-1,26 (m, 1H), 1,18 (d, 6H), 1,13-0,98 (m, 2H), 0,87 (d, 3H).

HPLC-MS: *m/z* = 476

Exemplo 95

20 **Ácido {2-[3-[2-(3-flúor-4-metóxi-fenil)-etil]-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético**



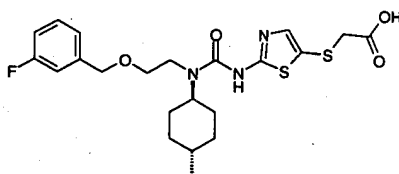
Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 2-(3-flúor-4-metóxi-fenil)-etanol, 4-*transmetil*-cicloexilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

- 5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,43 (s, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,12-7,00 (m, 2H), 4,04-3,93 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,43-3,32 (m, 2H), 2,78-2,68 (m, 2H), 1,73-1,64 (m, 2H), 1,63-1,50 (m, 4H), 1,42-1,28 (m, 1H), 1,12-0,98 (m, 2H), 0,87 (d, 3H).

HPLC-MS: m/z = 489

10 Exemplo 96

Ácido {2-[3-[2-(3-flúor-benzilóxi)-etil]-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-[2-(4-flúor-2-trifluormetil-benzilóxi)-etil]-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-

- 15 ilsulfanil}-acético usando 3-flúor-benzilbrometo, *terc-butil* éster do ácido (2-hidróxi-etil)-(4-*transmetil*-cicloexil)-carbâmico e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

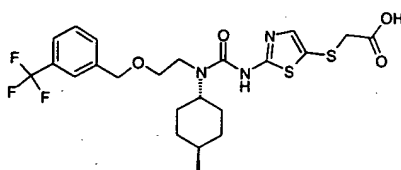
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,40 (s, 1H), 7,39-7,33 (m, 1H), 7,18-7,05 (m, 3H), 4,55 (s, 2H), 3,99-3,85 (m, 1H), 3,60-3,45 (m, 6H com o sinal distinto que segue (3,49 (s, 2H))).

- 20

HPLC-MS: m/z = 482

Exemplo 97

Ácido (2-{3-(4-*transmetil*-cicloexil)-3-[2-(3-trifluormetil-benzilóxi)-etil]-ureído}-tiazol-5-ilsulfanil)-acético

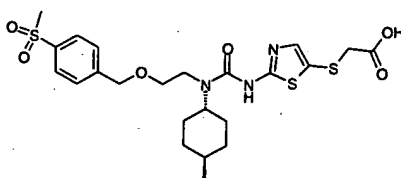


- Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-[2-(4-flúor-2-trifluormetil-benzilóxi)-etil]-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 3-trifluormetil-benzilbrometo, *terc-butil* éster do ácido (2-hidróxi-etil)-(4-*transmetil*-cicloexil)-carbâmico e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,70-7,52 (m, 4H), 7,39 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,98-3,86 m, 1H), 3,62-3,55 (m, 2H), 3,55-3,48 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 1,72-1,62 (m, 2H), 1,62-1,47 (m, 4H), 1,40-1,22 (m, 1H), 1,11-0,96 (m, 2H), 0,87 (d, 3H).
HPLC-MS: m/z = 532

10 Exemplo 98

Ácido {2-[3-[2-(4-metanossulfonil-benzilóxi)-etil]-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético

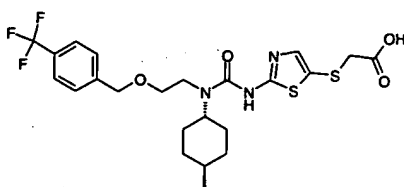


- Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-[2-(4-flúor-2-trifluormetil-benzilóxi)-etil]-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 4-metilsulfonil-benzilbrometo, *terc-butil* éster do ácido (2-hidróxi-etil)-(4-*transmetil*-cicloexil)-carbâmico e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

HPLC-MS: m/z = 532

Exemplo 99

- Ácido (2-{3-(4-*transmetil*-cicloexil)-3-[2-(4-trifluormetil-benzilóxi)-etil]-ureído}-tiazol-5-ilsulfanil)-acético**



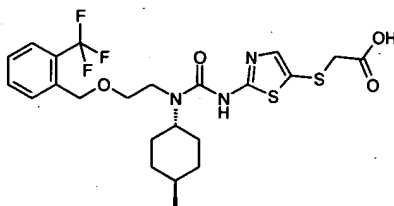
Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-[2-(4-flúor-2-trifluormetil-benzilóxi)-etil]-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-

ilsulfanil}-acético usando 4-trifluormetil-benzilbrometo, *terc*-butil éster do ácido (2-hidróxi-etil)-(4-*transmetil*-cicloexil)-carbâmico e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

HPLC-MS: $m/z = 532$

5 Exemplo 100

Ácido (2-{3-(4-*transmetil*-cicloexil)-3-[2-(2-trifluormetil-benzilóxi)-etil]-ureído}-tiazol-5-ilsulfanil)-acético



Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-[2-(4-flúor-2-trifluormetil-benzilóxi)-etil]-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-

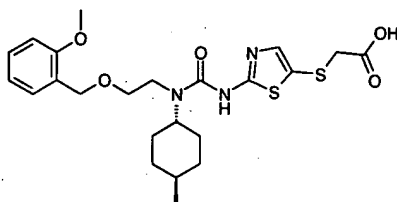
10 ilsulfanil}-acético usando 2-trifluormetil-benzilbrometo, *terc*-butil éster do ácido (2-hidróxi-etil)-(4-*transmetil*-cicloexil)-carbâmico e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,74-7,18 (m, 2H), 7,68-7,58 (m, 1H),, 7,53-7,47 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,00-3,88 (m, 1H), 3,65-3,57 (m, 2H) 3,57-3,49 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 1,72-1,63 (m, 2H), 1,62-1,47 (m, 4H), 1,38-1,20 (m, 1H), 1,10-0,97 (m, 2H), 0,87 (sd, 3H).

HPLC-MS: $m/z = 532$

Exemplo 101

Ácido {2-[3-[2-(2-metóxi-benzilóxi)-etil]-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-[2-(4-flúor-2-trifluormetil-benzilóxi)-etil]-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-

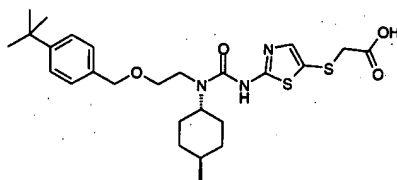
ilsulfanil}-acético usando 2-metóxi-benzilbrometo, *terc*-butil éster do ácido (2-hidróxi-etil)-(4-*transmetil*-cicloexil)-carbâmico e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,40 (s, 1H), 7,28-7,20 (m, 1H), 6,92-6,87 (m, 2H), 6,85-6,80 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,98-3,85 (m, 1H), 3,8-3,4 (m, 9H, com os sinais distintos que seguem; 3,72 (s) e 3,50 (s)), 1,72-1,62 (m, 2H), 1,62-1,42 (m, 4H), 1,38-1,20 (m, 1H), 1,10-0,93 (m, 2H), 0,88 (d, 3H).

HPLC-MS: *m/z* = 494

Exemplo 102

10 **Ácido {2-[3-[2-(4-*terc*-butil-benzilóxi)-etil]-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético**

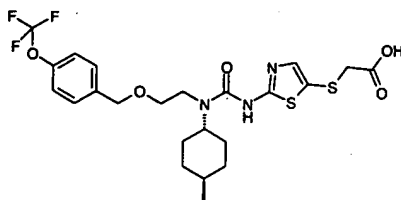


Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-[2-(4-flúor-2-trifluormetil-benzilóxi)-etil]-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 4-*terc*-butil-benzilbrometo, *terc*-butil éster do ácido (2-hidróxi-etil)-(4-*transmetil*-cicloexil)-carbâmico e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

HPLC-MS: *m/z* = 520

Exemplo 103

20 **Ácido (2-{3-(4-*transmetil*-cicloexil)-3-[2-(4-trifluormetóxi-benzilóxi)-etil]-ureído}-tiazol-5-ilsulfanil)-acético**



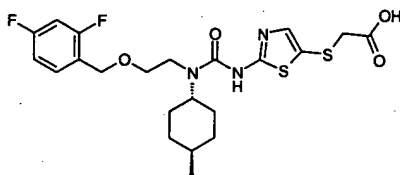
Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-[2-(4-flúor-2-trifluormetil-benzilóxi)-etil]-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 4-trifluormetóxi-benzilbrometo, *terc*-butil éster do ácido

(2-hidróxi-etil)-(4-*transmetil*-cicloexil)-carbâmico e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

HPLC-MS: $m/z = 548$

Exemplo 104

- 5 **Ácido {2-[3-[2-(2,4-diflúor-benzilóxi)-etil]-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético**

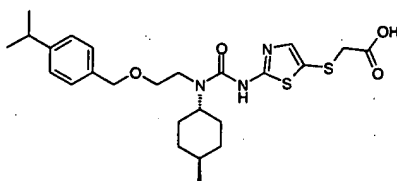


- 10 Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-[2-(4-flúor-2-trifluormetil-benzilóxi)-etil]-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 2,4-diflúor-benzilbrometo, éster do ácido (2-hidróxi-etil)-(4-*transmetil*-cicloexil)-carbâmico *terc*-butil e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

HPLC-MS: $m/z = 500$

Exemplo 105

- 15 **Ácido {2-[3-[2-(4-isopropil-benzilóxi)-etil]-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético**



- 20 Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-[2-(4-flúor-2-trifluormetil-benzilóxi)-etil]-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 3-isopropil-benzilbrometo, *terc*-butil éster do ácido (2-hidróxi-etil)-(4-*transmetil*-cicloexil)-carbâmico e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

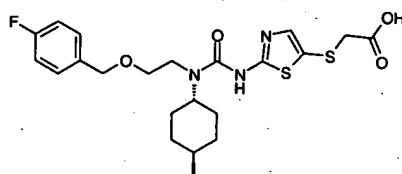
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,40 (s, 1H), 7,28-7,13 (m, 4H), 4,49 (s, 2H), 3,98-3,35 (M, 1H), 3,6-3,3 (m, 4H com o sinal distinto que segue; 3,50 (s, 2H), 2,87 (h, 1H), 1,72-1,60 (m, 2H), 1,60-1,39 (m, 4H), 1,37-1,22 (m, 1H), 1,19 (d,

6H), 1,10-0,94 (m, 2H), 0,85 (d, 3H).

HPLC-MS: m/z = 506

Exemplo 106

5 **Ácido {2-[3-[2-(4-flúor-benzilóxi)-etil]-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético**

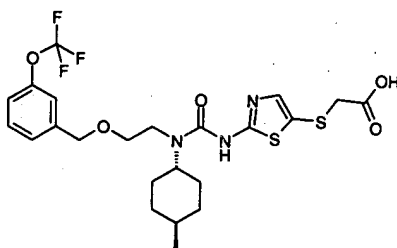


Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-[2-(4-flúor-2-trifluormetil-benzilóxi)-etil]-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 4-flúor-benzilbrometo, *terc*-butil éster do ácido (2-hidróxi-etil)-(4-*transmetil*-cicloexil)-carbâmico e etil éster do ácido (2-amino-
10 tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

HPLC-MS: m/z = 482

Exemplo 107

Ácido (2-{3-(4-*transmetil*-cicloexil)-3-[2-(3-trifluormetóxi-benzilóxi)-etil]-ureído}-tiazol-5-ilsulfanil)-acético



15 Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-[2-(4-flúor-2-trifluormetil-benzilóxi)-etil]-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 3-trifluormetil-benzilbrometo, *terc*-butil éster do ácido (2-hidróxi-etil)-(4-*transmetil*-cicloexil)-carbâmico e etil éster do ácido (2-amino-
20 tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

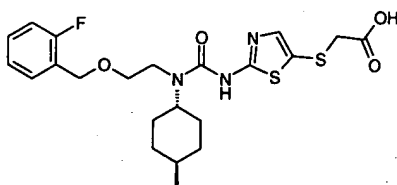
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,50-6,17 (m, 5H, com o sinal distinto que segue; 7,40 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,99-3,85 (m, 1H), 3,60-3,55 (m, 2H), 3,55-3,45 (m, 4H com o sinal distinto que segue; 3,49 (s, 2H), 1,72-1,63 (m, 2H), 1,63-

1,45 (m, 4H), 1,39-1,22 (m, 1H), 1,10-0,95 (m, 2H), 0,78 (d, 3H).

HPLC-MS: m/z = 548

Exemplo 108

5 **Ácido {2-[3-[2-(2-flúor-benzilóxi)-etil]-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético**



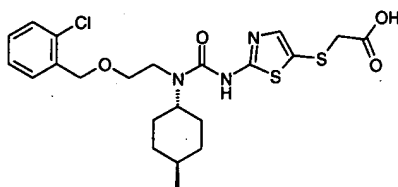
Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-[2-(4-flúor-2-trifluormetil-benzilóxi)-etil]-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 2-flúor-benzilbrometo, *terc*-butil éster do ácido (2-hidróxi-etil)-(4-*trans*metil-cicloexil)-carbâmico e etil éster do ácido (2-amino-10 tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,48-7,30 (m, 3H, com o sinal distinto que segue; 7,40 (s, 1H)), 7,21-7,13 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,98-3,83 (m, 1H), 3,60-3,54 (m, 4H, com o sinal distinto que segue 3,49 (s, 2H)), 1,72-1,63 (m, 2H), 1,62-1,38 (m, 4H), 1,38-1,20 (m, 1H), 1,10-0,94 (m, 2H), 0,87 (d, 3H).

15 HPLC-MS: m/z = 482

Exemplo 109

Ácido {2-[3-[2-(2-cloro-benzilóxi)-etil]-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



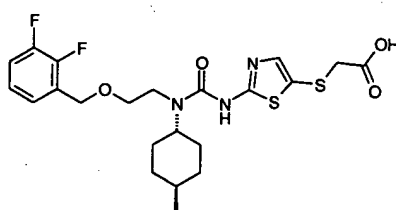
20 Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-[2-(4-flúor-2-trifluormetil-benzilóxi)-etil]-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 2-cloro-benzilbrometo, *terc*-butil éster do ácido (2-hidróxi-etil)-(4-*trans*metil-cicloexil)-carbâmico e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

^1H RMN (400 MHz, , DMSO- d_6) δ 7,52-7,49(m, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,34-7,28 (m, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,00-3,87 (m, 1H), 3,64-3,58 (m, 2H), 3,50-3,50 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 1,73-1,46 (m, 6H), 1,40-1,20 (m, 1H), 1,12-0,95 (m, 2H), 0,87 (d, 3H).

5 HPLC-MS: m/z = 499

Exemplo 110

Ácido {2-[3-[2-(2,3-diflúor-benzilóxi)-etil]-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



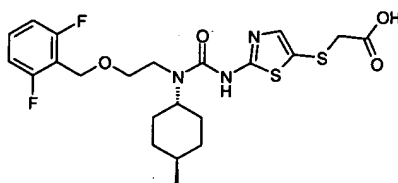
10 Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-[2-(4-flúor-2-trifluormetil-benzilóxi)-etil]-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 2,3-diflúor-benzilbrometo, *tert*-butil éster do ácido (2-hidróxi-etil)-(4-*trans*metil-cicloexil)-carbâmico e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,42-7,12 (m, 4H), 4,62 (s, 2H), 3,98-3,85 (m, 1H), 3,62-3,30 (m, 6H) com o sinal distinto que segue: 3,47 (s)), 1,73-1,62 (m, 2H), 1,62-1,20 (m, 5H), 1,12-0,95 (m, 2H), 0,88 (d, 3H).

HPLC-MS: m/z = 500

Exemplo 111

20 **Ácido {2-[3-[2-(2,6-diflúor-benzilóxi)-etil]-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético**



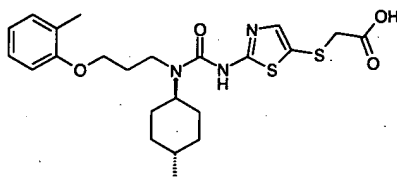
Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-[2-(4-flúor-2-trifluormetil-benzilóxi)-etil]-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 2,6-diflúor-benzilbrometo, *tert*-butil éster do ácido (2-

hidróxi-etil)-(4-*transmetil*-cicloexil)-carbâmico e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

HPLC-MS: $m/z = 500$

Exemplo 112

5 Ácido {2-[3-(4-*transmetil*-cicloexil)-3-(3-*o*-tolilóxi-propil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



4-*Transmetil*-cicloexilamina (6,65 g, 44,4 mmols) e carbonato de potássio (12,3 g, 88,8 mmols) em acetonitrila (50 mL) foram aquecidos para refluxo antes de uma solução de (3-bromo-propoximetil)-benzeno (10,2 g, 44,4 mmols) em acetonitrila (25 mL) durante um período de 30 minutos. A mistura de reação foi refluxada por 2 horas antes do solvente ser removido *in vacuo*. O resíduo foi dividido entre éter de dietila (100 mL) e hidróxido de sódio aquoso (1N, 50 mL). A fase orgânica foi seca (MgSO_4), filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado usando cromatografia de coluna (SiO_2 , heptano-acetato de etila 1:1) para dar 8,4 g de (3-benzilóxi-propil)-(4-metil-cicloexil)-amina. A isto foi adicionada uma solução de bis-*terc-butil*-dicarbonato (32 mmols, 1N em THF) e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas antes do solvente ter sido removido *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em éter de dietila (150 mL) e lavado com água (2 x 100 mL). A fase orgânica foi seca (MgSO_4), filtrada e concentrada *in vacuo* para dar 10,6 g de *terc*-butil éster do ácido (3-benzilóxi-propil)-(4-metil-cicloexil)-carbâmico. Este foi subsequente-mente dissolvido em etanol (100 mL) e Pd/C (10%, 1 g) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada sob H_2 (1 atm) por 4 horas. A mistura de reação foi filtrada em uma almofada de celite e concentrada *in vacuo* para dar 7,9 g de *terc*-butil éster do ácido (3-hidróxi-propil)-(4-metil-cicloexil)-carbâmico.

2-metil-fenol (147 mg, 1,36 mmol), trifenilfosfina poliestireno (0,67 g, 3 mmols/g) e dietil azadicarboxilato (DEAD) (261 mg, 1,5 mmol) em THF foram agitados em temperatura ambiente por 16 horas antes do sólido ter sido filtra-

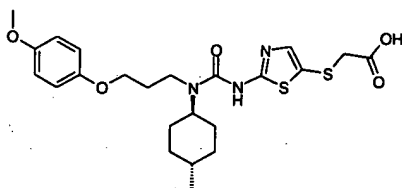
do. Ácido trifluoracético (1,5 mL) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada por 1 hora antes de hidróxido de sódio (10%, 5 mL) ter sido adicionado. A mistura foi extraída com éter de dietila (3 x 5 mL), a fase orgânica seca em MgSO_4 , filtrada e o solvente foi removido *in vacuo* para dar (4-*transmetil*-cicloexil)-(3-*o*-tolilóxi-propil)-amina.

Ácido {2-[3-(4-*transmetil*-cicloexil)-3-(3-*o*-tolilóxi-propil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético foi preparado a partir de (4-*transmetil*-cicloexil)-(3-*o*-tolilóxi-propil)-amina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético usando o procedimento descrito para a síntese de ácido [2-(3-cicloexil-3-fenetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético.

HPLC-MS: $m/z = 478$

Exemplo 113

Ácido {2-[3-[3-(4-metóxi-fenóxi)-propil]-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético

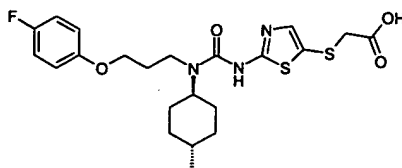


Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(4-*transmetil*-cicloexil)-3-(3-*o*-tolilóxi-propil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando *tert*-butil éster do ácido (3-hidróxi-propil)-(4-metil-cicloexil)-carbâmico, 4-metóxi-fenol e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

HPLC-MS: $m/z = 494$

Exemplo 114

Ácido {2-[3-[3-(4-flúor-fenóxi)-propil]-3-(4-*transmetil*-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



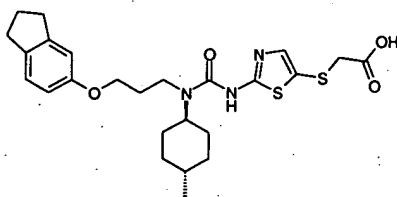
Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(4-

transmetil-cicloexil)-3-(3-*o*-tolilóxi-propil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando *terc*-butil éster do ácido (3-hidróxi-propil)-(4-metil-cicloexil)-carbâmico, 4-flúor-fenol e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

HPLC-MS: $m/z = 482$

5 Exemplo 115

Ácido {2-[3-[3-(indan-5-ilóxi)-propil]-3-(4-*transmetil-cicloexil*)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético

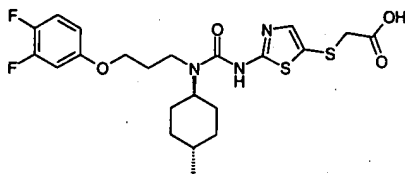


Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(4-*transmetil-cicloexil*)-3-(3-*o*-tolilóxi-propil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando *terc*-butil éster do ácido (3-hidróxi-propil)-(4-metil-cicloexil)-carbâmico, indan-5-ol e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

HPLC-MS: $m/z = 504$

Exemplo 116

Ácido {2-[3-[3-(3,4-difluór-fenóxi)-propil]-3-(4-*transmetil-cicloexil*)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético

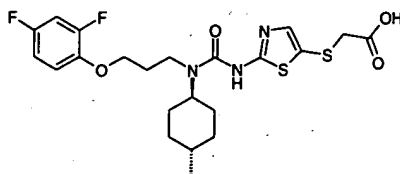


Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(4-*transmetil-cicloexil*)-3-(3-*o*-tolilóxi-propil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando *terc*-butil éster do ácido (3-hidróxi-propil)-(4-metil-cicloexil)-carbâmico, 3,4-difluorfenol e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

HPLC-MS: $m/z = 500$

Exemplo 117

Ácido {2-[3-[3-(2,4-difluór-fenóxi)-propil]-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético

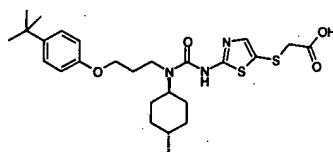


Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(4-*trans*metil-cicloexil)-3-(3-*o*-tolilóxi-propil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando *tert*-butil éster do ácido (3-hidróxi-propil)-(4-metil-cicloexil)-carbâmico, 2,4-difluorfenol e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

HPLC-MS: $m/z = 500$

Exemplo 118

Ácido {2-[3-[3-(4-*tert*-butil-fenóxi)-propil]-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético

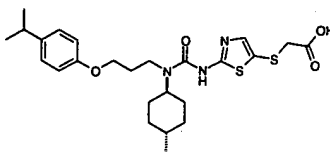


Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(4-*trans*metil-cicloexil)-3-(3-*o*-tolilóxi-propil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando *tert*-butil éster do ácido (3-hidróxi-propil)-(4-metil-cicloexil)-carbâmico, 4-*tert*-butilfenol e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

HPLC-MS: $m/z = 520$

Exemplo 119

Ácido {2-[3-[3-(4-isopropil-fenóxi)-propil]-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



20

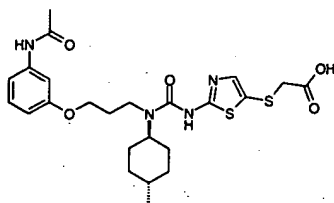
Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(4-

transmetil-cicloexil)-3-(3-*o*-tolilóxi-propil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando *terc*-butil éster do ácido (3-hidróxi-propil)-(4-metil-cicloexil)-carbâmico, 4-*iso*-propilfenol e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

HPLC-MS: $m/z = 506$

5 Exemplo 120

Ácido {2-[3-[3-(3-acetilamino-fenóxi)-propil]-3-(4-*transmetil-cicloexil*)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético

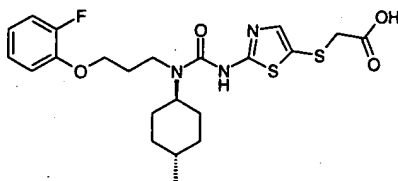


Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(4-*transmetil-cicloexil*)-3-(3-*o*-tolilóxi-propil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando *terc*-butil éster do ácido (3-hidróxi-propil)-(4-metil-cicloexil)-carbâmico, 3-acetilaminofenol e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

HPLC-MS: $m/z = 521$

Exemplo 121

Ácido {2-[3-[3-(2-flúor-fenóxi)-propil]-3-(4-*transmetil-cicloexil*)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



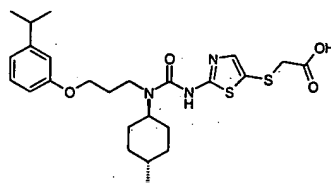
Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(4-*transmetil-cicloexil*)-3-(3-*o*-tolilóxi-propil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando *terc*-butil éster do ácido (3-hidróxi-propil)-(4-metil-cicloexil)-carbâmico, 2-fluorfenol e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,42 (s amplo, 1H), 7,25-7,09 (m, 3H), 6,97-6,90 (m, 1H), 4,09 (t, 2H), 4,05-3,93 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,42-3,32 (m, 2H), 2,02-1,90 (m, 2H), 1,73-1,44 (m, 6H), 1,35-1,21 (m, 1H), 1,12-0,97 (m, 2H), 0,87 (d, 3H).

HPLC-MS: $m/z = 482$

Exemplo 122

Ácido {2-[3-[3-(3-isopropil-fenóxi)-propil]-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético

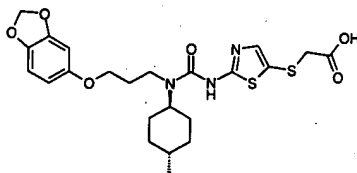


- 5 Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(4-*trans*metil-cicloexil)-3-(3-*o*-tolilóxi-propil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando *tert*-butil éster do ácido (3-hidróxi-propil)-(4-metil-cicloexil)-carbâmico, 2-*iso*-propoxifenol e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

HPLC-MS: $m/z = 506$

10 Exemplo 123

Ácido {2-[3-[3-(benzo[1,3]dioxol-5-ilóxi)-propil]-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético

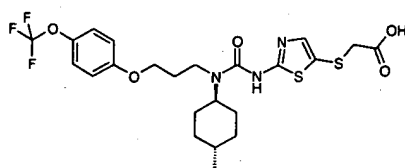


- 15 Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(4-*trans*metil-cicloexil)-3-(3-*o*-tolilóxi-propil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando *tert*-butil éster do ácido (3-hidróxi-propil)-(4-metil-cicloexil)-carbâmico, benzo[1,3]dioxol-5-ol e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

HPLC-MS: $m/z = 508$

Exemplo 124

- 20 **Ácido (2-{3-(4-*trans*metil-cicloexil)-3-[3-(4-trifluormetóxi-fenóxi)-propil]-ureído}-tiazol-5-ilsulfanil)-acético**

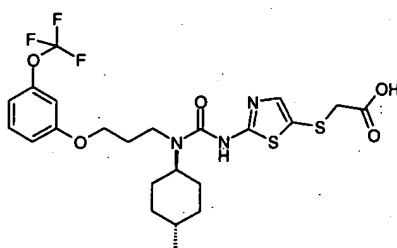


Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(4-*trans*metil-cicloexil)-3-(3-*o*-tolilóxi-propil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando *tert*-butil éster do ácido (3-hidróxi-propil)-(4-metil-cicloexil)-carbâmico, 4-trifluormetoxifenol e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

5 HPLC-MS: $m/z = 548$

Exemplo 125

Ácido (2-{3-(4-*trans*metil-cicloexil)-3-[3-(3-trifluormetóxi-fenóxi)-propil]-ureído}-tiazol-5-ilsulfanil)-acético

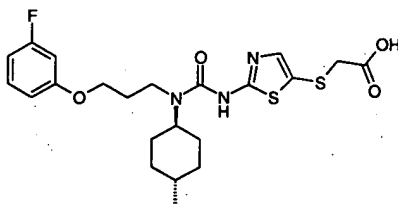


Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(4-*trans*metil-cicloexil)-3-(3-*o*-tolilóxi-propil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando *tert*-butil éster do ácido (3-hidróxi-propil)-(4-metil-cicloexil)-carbâmico, 3-trifluorometoxifenol e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

HPLC-MS: $m/z = 548$

Exemplo 126

15 **Ácido** {2-[3-[3-(3-flúor-fenóxi)-propil]-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético

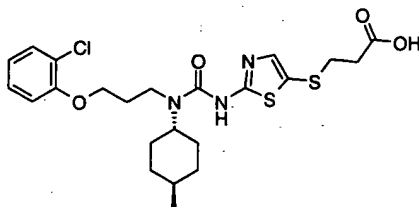


Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(4-*trans*metil-cicloexil)-3-(3-*o*-tolilóxi-propil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando *tert*-butil éster do ácido (3-hidróxi-propil)-(4-metil-cicloexil)-carbâmico, 3-fluorfenol e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

20 HPLC-MS: $m/z = 482$

Exemplo 127

Ácido 3-{2-[3-[3-(2-cloro-fenóxi)-propil]-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiãoico



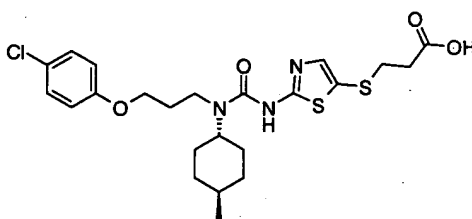
Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(4-*trans*metil-cicloexil)-3-(3-*o*-tolilóxi-propil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando *tert*-butil éster do ácido (3-hidróxi-propil)-(4-metil-cicloexil)-carbâmico, 2-clorofenol e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-propiãoico.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,43 (dd, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,17-7,13 (m, 1H), 6,98-6,93 (m, 1H), 4,10 (t, 2H), 4,07-3,96 (m, 1H), 3,45-3,38 (m, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,49 (t, 2H), 2,02-1,93 (m, 2H), 1,71-1,46 (6H), 1,35-1,25 (m, 1H), 1,11-0,97 (m, 2H), 0,87 (d, 3H).

HPLC-MS: *m/z* = 512

Exemplo 128

Ácido 3-{2-[3-[3-(4-cloro-fenóxi)-propil]-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiãoico



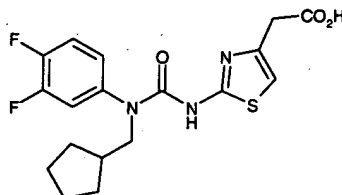
Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(4-*trans*metil-cicloexil)-3-(3-*o*-tolilóxi-propil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando *tert*-butil éster do ácido (3-hidróxi-propil)-(4-metil-cicloexil)-carbâmico, 4-clorofenol e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-propiãoico.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,40 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 4,01 (t, 2H), 4,00-3,93 (m, 1H), 3,47-3,27 (m, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,49 (t, 2H), 1,99-1,87 (m, 2H), 1,73-1,42 (m, 6H), 1,38-1,22 (1H), 1,12-0,96 (m, 2H), 0,87 (d, 3H).

HPLC-MS: $m/z = 512$

Exemplo 129

Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3,4-difluór-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético



(Procedimentos gerais (A) e (B))

5 Preparação de amina secundária:

Preparação de ciclopentilmetil-(3,4-difluór-fenil)-amina 3,4-Difluor-anilina (18,5 mmols) dissolvida em 50 ml de THF:MeOH (1:1) foram adicionados ciclopentanocarbaldeído (20,4 mmols) e peneiras moleculares de 3Å (5 g) e agitado por 0,5 hora em temperatura ambiente. Então NaBH_3CN (37,1 mmols = 2 eqv.) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada por 13 horas em temperatura ambiente antes dela ser filtrada e o filtrado foi concentrado *in vacuo* para dar ciclopentilmetil-(3,4-difluór-fenil)-amina bruta.

Acoplamento:

A uma solução de etil éster do ácido (2-amino-tiazol-4-il)-acético (1,0 mmol) e ciclopentilmetil-(3,4-difluór-fenil)-amina (1,0 mmol) em tolueno seco (10 mL) foram adicionados CDI (1,5 mmol) e DMAP (0,05 mmol). A mistura foi agitada a 60° C por 3 horas e então evaporada até secar *in vacuo*. O produto bruto foi purificado em sílica-gel (gradiente, a partir de heptano:acetato de etila (10:1) para heptano:acetato de etila (3:1)) para dar etil éster do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3,4-difluór-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético.

Hidrólise:

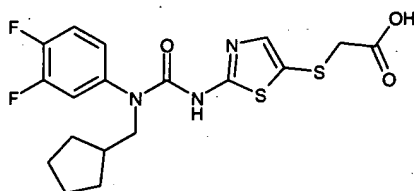
Etil éster do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3,4-difluór-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético foi dissolvido em dioxano (2 mL) e tratado com NaOH a 1N (2 ml) por 1 hora em temperatura ambiente. Dioxano foi removida através de evaporação. Adição de HCl a 1N para pH 1 causou precipitação. O precipitado foi isolado através de filtração, lavado com água e seco para dar o composto título como cristais.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,42-7,53 (m, 1H), 7,11-7,22 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,50 (s, 1H), 1,87-2,01 (m, 1H), 1,51-1,65 (m, 3H), 1,39-1,50 (m, 1H), 1,11-1,21 (m, 1H).

HPLC-MS: m/z = 396, R_t = 1,9 min

5 Exemplo 130

Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3,4-difluór-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



Preparação de etil éster do ácido (2-aminotiazol-5-ilsulfanil) acético :

5-Bromo-2-aminotiazol (25 g, 96 mmols) e K_2CO_3 (26,5 g, 192 mmols) foram suspensos em DMF (50 mL) e agitados para 0°C . Etil tioglicolato (11,6 mL, 96 mmols) foi adicionado durante 10 minutos. A mistura de reação foi deixada atingir a temperatura ambiente e agitada por mais 13 horas. Adição de água (100 mL) e EtOAc (150 mL). Separação da fase orgânica seguido por extração da fase aquosa com EtOAc (2x100 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com NaHCO_3 aquoso (200 mL), salmoura (2x200 mL) e secas (MgSO_4), filtradas e evaporadas. O produto bruto foi dissolvido em uma pequena quantidade de DCM e purificado através de cromatografia instantânea (coluna de sílica ISCO 330 g, eluente A: heptano / B: TEA a 2% em EtOAc. Gradiente de a partir de B a 30% -> B a 100%) para dar etil éster do ácido (2-aminotiazol-5-ilsulfanil) acético 50-65% puro.

^1H RMN (CDCl_3): δ 7,16 (s, 1H), 5,45 (s amplo, 2H), 4,26 (q, 2H), 3,39 (s, 2H), 1,28 (t, 3H).

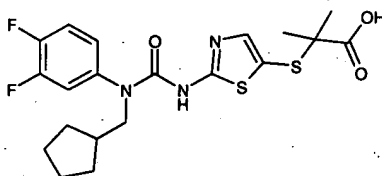
O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3,4-difluór-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar àquela descrita para a síntese de ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3,4-difluór-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando 3,4-difluoranilina, ciclopentanocarbaldeído e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil) acético.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,44-7,55 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,14-7,23 (m, 1H), 3,68 (d, 1H), 3,47-3,53 (m, 1H), 1,88-1,99 (m, 1H), 1,53-1,64 (m, 3H), 1,41-1,50 (m, 1H), 1,12-1,21 (m, 1H).

HPLC-MS: m/z = 428, R_t = 2,5 min

5 Exemplo 131

Ácido 2-{2-[3-ciclopentilmetil-3-(3,4-difluór-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-2-metil-propiónico



Preparação de etil éster do ácido 2-(2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-2-metil-propiónico:

10 Etapa 1:

2-Aminotiazol (35 g, 350 mmols) e tiocianato de sódio (89 g, 1,08 mol) em MeOH (400 mL) foram agitados a -10°C . Bromo (18,0 mL, 350 mmols) dissolvido em MeOH (100 mL) saturado com NaBr foi lentamente adicionado mantendo a temperatura interna entre -10 e 0°C . Após adição a mistura foi agitada a 0°C por 3 horas e a mistura de reação foi vertida em água gelada (1500 mL). NH_4OH aquoso foi adicionado para pH de cerca de 8,5 causando precipitação de cristais amarelo-claro que foram isolados através de filtração, lavados com água gelada e secos em um forno a vácuo para dar 30 g (55%) de 5-tiocianato-tiazol-2-ilamina como cristais amarelo-claro.

20 Etapa 2:

Em uma atmosfera de nitrogênio 5-tiocianato-tiazol-2-ilamina (10 g, 64 mmols) dissolvida em MeOH (300 mL) foi adicionado 2,3-diidróxi-1,4-ditiolbutano (DTT, 9,8 g, 64 mmols) e agitado em temperatura ambiente por $1\frac{1}{2}$ hora. Então etil éster do ácido 2-bromo-2-metil-propiónico (13,6 g, 70 mmols) e K_2CO_3 (10,5 g, 76 mmols) foram adicionados e a mistura de reação foi agitada por mais 13 horas. Adição de água (500 mL), EtOAc (500 mL). Separação da fase orgânica seguido por extração da fase aquosa com EtOAc (2x300 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (500 mL) e salmoura (2 x

400 mL) e secas (MgSO_4), filtradas e evaporadas. O produto bruto foi dissolvido em uma pequena quantidade de DCM e purificado através de cromatografia instantânea (heptano/ EtOAc 2:1 $\rightarrow$ 1:2). Frações contendo o produto foram agrupadas e evaporadas para um produto contendo impurezas de DDT. Este produto foi dissolvido em éter de dietila (100 mL) e lavado com água várias vezes. A fase de éter foi seca (MgSO_4), filtrada e evaporada para dar 8,45 g (54%) de etil éster do ácido 2-(2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-2-metil-propiónico 95% puro como cristais marrom-claro.

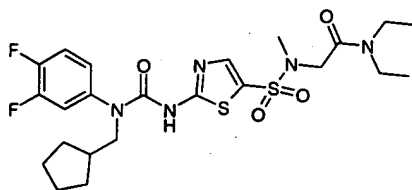
O composto título foi preparado através de etil éster do ácido 2-{2-[3-ciclopentilmetil-3-(3,4-difluór-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-2-metil-propiónico de uma maneira similar àquela descrita para a síntese de ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3,4-difluór-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando 3,4-difluoranilina, ciclopentanocarbaldeído e etil éster do ácido 2-(2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-2-metil-propiónico.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,46-7,57 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,17-7,26 (m, 1H), 3,68 (d, 1H), 1,88-1,99 (m, 1H), 1,53-1,64 (m, 3H), 1,41-1,49 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,12-1,21 (m, 1H).

HPLC-MS: m/z = 456, R_t = 2,2 min

Exemplo 132

2-({2-[3-Ciclopentilmetil-3-(3,4-difluór-fenil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-metil-amino)-N,N-dietil-acetamida



Preparação de 2-[(2-Amino-tiazol-5-sulfonil)-metil-amino]-N,N-dietil-acetamida:

Uma mistura de N,N-dietil-2-metilamino-acetamida (12 mmols), cloreto de 2-acetilamino-tiazol-5-sulfonila (12 mmols) (preparada conforme descrito em *J. Am. Chem. Soc* **69**, 2063, 1947), DIPEA (15 mmols) em DCM (50 mL) foi agitada em temperatura ambiente da noite para o dia. A mistura de reação

foi diluída com DCM (50 mL), lavada com NaHSO₄ aquoso a 10%, água e salmoura, seca e concentrada para dar 2-[(2-acetilamino-tiazol-5-sulfonil)-metil-amino]-N,N-dietil-acetamida (59%) como cristais amarelos. Isto foi suspenso em EtOH (10 mL) e adicionado HCl a 8N em dioxano (10 mL) e aquecido por 3 horas a 80° C e então esfriado até a temperatura ambiente e concentrado *in vacuo* para dar 2-[(2-amino-tiazol-5-sulfonil)-metil-amino]-N,N-dietil-acetamida como um cloridrato como cristais incolores.

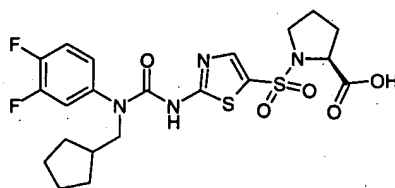
O composto título foi preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3,4-difluór-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando 3,4-difluoranilina, ciclopentanocarbaldeído e 2-[(2-amino-tiazol-5-sulfonil)-metil-amino]-N,N-dietil-acetamida como um cloridrato.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (s, 1H), 7,28-7,39 (m, 1H), 7,07-7,21 (m, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,71 (d, 1H), 3,30-3,43 (m, 3H), 2,91 (s, 3H), 1,98-2,11 (m, 1H), 1,49-1,76 (m, 3H), 1,24-1,33 (m, 3H), 1,24 (t, 3H), 1,11 (t, 3H), 0,81-0,95 (m, 1H).

HPLC-MS: m/z = 544, R_t = 2,2 min

Exemplo 133

Ácido (S)-1-{2-[3-ciclopentilmetil-3-(3,4-difluór-fenil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-pirrolidina-2-carboxílico



20 (Procedimentos gerais (A), (B) e (H))

Etapa 1.

Uma mistura de cloridrato de metiléster de L-prolina (15 mmols), cloreto de 2-acetilamino-tiazol-5-sulfonila (12 mmols) (preparado conforme descrito em *J. Am. Chem. Soc* **69**, 2063, 1947), DIPEA (35 mmols) em DCM (50 mL) foi agitada em temperatura ambiente da noite para o dia. Adição de água e HCl a 1N para pH 2. Isolamento da fase orgânica que foi lavada com água e salmoura, seca e concentrada para dar metil éster do ácido (S)-1-(2-

acetilamino-tiazol-5-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico como cristais marrons. Esses foram suspensos em EtOH (15 mL) e adicionado HCl a 4N em dioxano (15 mL) e aquecidos por 3 horas a 80° C e então esfriados até a temperatura ambiente. Adição de NaHCO₃ aquoso para pH neutro. A fase orgânica foi isolada e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂, as fases orgânicas combinadas foram secas e concentradas *in vacuo* para dar metil éster do ácido (S)-1-(2-amino-tiazol-5-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico como cristais incolores.

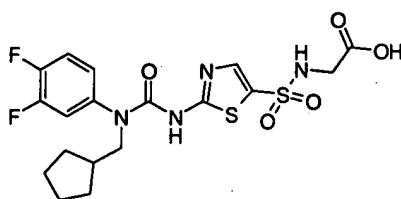
O composto título foi preparado através de metil éster do ácido (S)-1-{2-[3-ciclopentilmetil-3-(3,4-difluór-fenil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico de uma maneira similar descrita para a síntese de ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3,4-difluór-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando 3,4-difluoranilina, ciclopentanocarbaldeído e metil éster do ácido (S)-1-(2-amino-tiazol-5-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,92 (s, 1H), 7,48-7,60 (m, 1H), 7,19-7,29 (m, 1H), 3,99-4,09 (m, 1H), 3,69 (d, 1H), 3,38-3,46 (m, 1H), 3,17-3,25 (m, 1H), 1,80-2,06 (m, 3H), 1,52-1,72 (m, 3H), 1,42-1,50 (m, 1H), 1,11-1,22 (m, 1H).

HPLC-MS: m/z = 515, R_t = 2,1 min

Exemplo 134

Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3,4-difluór-fenil)-ureído]-tiazol-5-sulfonilamino}-acético



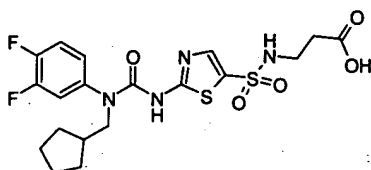
O composto título foi preparado a partir de etil éster do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3,4-difluór-fenil)-ureído]-tiazol-5-sulfonilamino}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3,4-difluór-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando 3,4-difluoranilina, ciclopentanocarbaldeído e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-sulfonilamino)-acético, o último preparado de uma maneira similar a metil éster do ácido (S)-1-(2-amino-tiazol-5-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,25 (t, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,48-7,59 (m, 1H), 7,16-7,27 (m, 1H), 3,69 (d, 1H), 3,63 (d, 1H), 1,87-2,00 (m, 1H), 1,53-1,65 (m, 3H), 1,40-1,51 (m, 1H), 1,12-1,23 (m, 1H).

HPLC-MS: m/z = 475, R_t = 1,9 min

5 Exemplo 135

Ácido 3-{2-[3-ciclopentilmetil-3-(3,4-difluór-fenil)-ureído]-tiazol-5-sulfonilamino}-propiónico



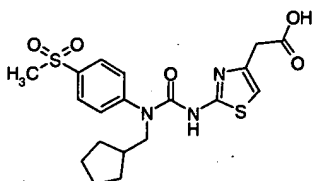
O composto título foi preparado a partir de etil éster do ácido 3-{2-[3-ciclopentilmetil-3-(3,4-difluór-fenil)-ureído]-tiazol-5-sulfonilamino}-propiónico de uma maneira similar conforme descrito para síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3,4-difluór-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando 3,4-difluorani-
lina, ciclopentanocarbaldeído e etil éster do ácido 3-(2-amino-tiazol-5-sulfonilamino)-propiónico, o último preparado de uma maneira similar ao metil éster do ácido (S)-1-(2-amino-tiazol-5-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,84 (t, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,19-7,25 (m, 1H), 3,69 (d, 1H), 2,97-3,04 (m, 1H), 2,41 (t, 1H), 1,89-1,99 (m, 1H), 1,54-1,65 (m, 3H), 1,41-1,50 (m, 1H), 1,12-1,21 (m, 1H).

HPLC-MS: m/z = 489, R_t = 1,9 min

Exemplo 136

Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético



(Procedimentos gerais (C) e (A))

Preparação de amina secundária:

Preparação de ciclopentilmetil-(4-metanossulfonil-fenil)-amina

Etapa 1:

Cloridrato de 4-(metanossulfonil)anilina (19 mmols) suspenso em 25 mL de EtO₂ foi adicionado Et₃N (48 mmols) e então uma solução de cloreto de ciclopentanocarbonila (19 mmols) em 25 mL de Et₂O foi adicionada em gotas durante 10 minutos. A mistura de reação foi agitada por 3 horas em temperatura ambiente e diluída com EtOAc (100 mL), lavada com HCl a 1N, água e NaHCO₃ aquoso saturado. A fase orgânica foi seca e concentrada *in vacuo* para dar (4-metanossulfonil-fenil)-amida do ácido ciclopentanocarboxílico, que foi usado sem purificação adicional.

Etapa 2:

Em uma atmosfera de nitrogênio uma solução de (4-metanossulfonil-fenil)-amida do ácido ciclopentanocarboxílico (10 mmols) em THF (20 mL) foi adicionada uma solução de BH₃ a 1M em THF (20 mL). A mistura foi refluxada por 3 horas e esfriada até a temperatura ambiente. Adição de 10 mL de MeOH seguido por refluxo por 15 minutos. A mistura foi esfriada e adicionados água (100 mL) e EtOAc (200 mL). A fase orgânica foi isolada e lavada com NaOH a 1N, água e salmoura, seca (MgSO₄), filtrada e concentrada *in vacuo* para dar ciclopentilmetil-(4-metanossulfonil-fenil)-amina como um sólido amarelo.

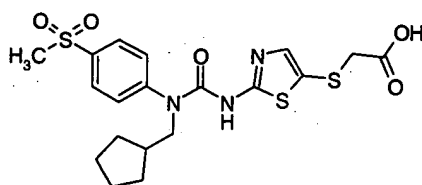
O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético empregando o protocolo de acoplamento e hidrólise usado para a síntese de ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3,4-difluor-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando ciclopentilmetil-(4-metanossulfonil-fenil)-amina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-4-il)-acético.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,93 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,81 (d, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,25 (s, 3H), 1,91-2,01 (m, 1H), 1,51-1,62 (m, 3H), 1,39-1,49 (m, 1H), 1,11-1,23 (m, 1H).

HPLC-MS: m/z = 438, R_t = 1,6 min

Exemplo 137

Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



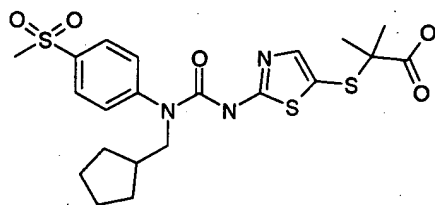
O composto título foi preparado a partir de etil éster do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando ciclopentilmetil-(4-metanossulfonil-fenil)-amina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)acético.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,93 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 3,81 (d, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,26 (s, 3H), 1,90-2,01 (m, 1H), 1,52-1,62 (m, 3H), 1,40-1,49 (m, 1H), 1,13-1,23 (m, 1H).

HPLC-MS: *m/z* = 470, *R*_t = 1,7 min

Exemplo 138

Ácido 2-{2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-2-metil-propiónico



O composto título foi preparado através de etil éster do ácido 2-{2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-2-metil-propiónico de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando ciclopentilmetil-(4-metanossulfonil-fenil)-amina e etil éster do ácido 2-(2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-2-metil-propiónico.

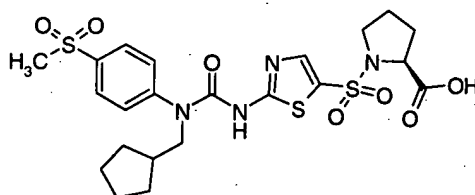
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,94 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 3,81 (d,

1H), 3,26 (s, 3H), 1,90-2,01 (m, 1H), 1,52-1,63 (m, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,37-1,48 (m, 1H), 1,13-1,24 (m, 1H).

HPLC-MS: m/z = 498, R_t = 1,9 min

Exemplo 139

5 **Ácido (S)-1-{2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-pirrolidina-2-carboxílico**



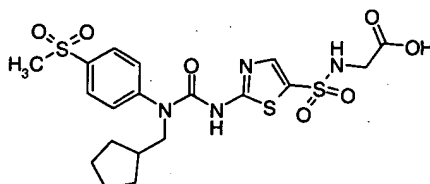
O composto título foi preparado através de metil éster do ácido (S)-1-{2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-pirrolidina-2-carboxílico de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando ciclopentilmetil-(4-metanossulfonil-fenil)-amina e metil éster do ácido (S)-1-(2-amino-tiazol-5-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,95 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 4,04 (dd, 1H), 3,82 (d, 1H), 3,37-3,46 (m, 1H), 3,26-3,28 (m, 3H), 3,18-3,25 (m, 1H), 1,80-2,08 (m, 3H), 1,65-1,76 (m, 1H), 1,52-1,64 (m, 3H), 1,40-1,50 (m, 1H), 1,12-1,23 (m, 1H).

HPLC-MS: m/z = 557, R_t = 1,8 min

Exemplo 140

20 **Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-5-sulfonilamino}-acético**



O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-5-sulfonilamino}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-

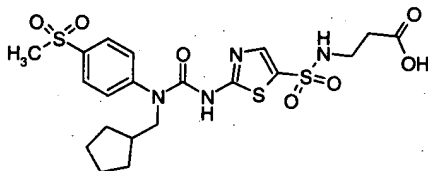
ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando ciclopentilmetil-(4-metanossulfonil-fenil)-amina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-sulfonilamino)-acético, o último sendo preparado de uma maneira similar ao metil éster do ácido (S)-1-(2-amino-tiazol-5-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico.

- 5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,95 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 3,82 (d, 1H), 3,63 (s, 1H), 3,27 (s, 3H), 1,89-2,02 (m, 1H), 1,52-1,63 (m, 3H), 1,40-1,49 (m, 1H), 1,13-1,24 (m, 1H).

HPLC-MS: m/z = 517, R_t = 1,6 min

Exemplo 141

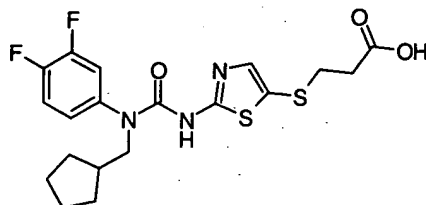
- 10 **Ácido 3-{2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-5-sulfonilamino}-propiónico**



O composto título foi preparado através de etil éster do ácido 3-{2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-5-sulfonilamino}-propiónico de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando ciclopentilmetil-(4-metanossulfonil-fenil)-amina e etil éster do ácido 3-(2-amino-tiazol-5-sulfonilamino)-propiónico, o último sendo preparado de uma maneira similar a metil éster do ácido (S)-1-(2-amino-tiazol-5-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico.

- 20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,95 (d, 1H), 7,86 (t, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 3,82 (d, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,97-3,05 (m, 1H), 2,41 (t, 1H), 1,89-2,03 (m, 1H), 1,52-1,63 (m, 3H), 1,39-1,49 (m, 1H), 1,13-1,24 (m, 1H).

HPLC-MS: m/z = 531, R_t = 1,6 min

Exemplo 142**Ácido 3-{2-[3-ciclopentilmetil-3-(3,4-difluór-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico****Preparação de etil éster do ácido 3-(2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-propiónico :**

- 5 5-Bromo-2-aminotiazol (25 g, 96 mmols) em DMF (150 mL) foi adicionado K_2CO_3 (26,5 g, 192 mmols) e a mistura foi purgada com N_2 por 5 minutos. A mistura foi esfriada até a $0^\circ C$ em um banho gelado antes de etil éster do ácido 3-mercaptopropiónico (12,9 g, 96 mmols) ter sido adicionado em gotas durante o curso de 30 minutos. A mistura de reação foi agitada por 13
- 10 horas antes de água (400 mL) ter sido adicionada. A mistura aquosa foi extraída com Et_2O (1 x 500 mL, 2 x 250 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com NH_4Cl saturado (3 x 150 mL), secas ($MgSO_4$). O solvente foi removido *in vacuo* para dar um resíduo escuro que foi purificado através de cromatografia de coluna (SiO_2 , $EtOAc$ -heptano (1:1)). O solvente foi removido
- 15 *in vacuo* para dar 11 g (49%) de etil éster do ácido 3-(2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-propiónico .

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,1 (s, 1H), 5,2 (s amplo, 2H), 4,2 (q, 2H), 2,8 (t, 2H), 2,6 (t, 2H), 1,3 (t, 3H),

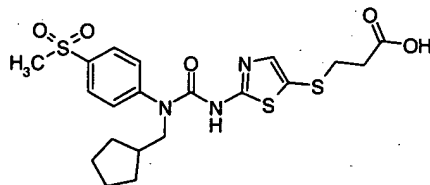
- O composto título foi preparado através de etil éster do ácido 3-{2-
- 20 [3-ciclopentilmetil-3-(3,4-difluór-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3,4-difluór-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando 3,4-difluoranilina, ciclopentanocarbaldeído e etil éster do ácido 3-(2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-propiónico .

- 25 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,43-7,55 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,15-7,22 (m, 1H), 3,68 (d, 1H), 2,85 (t, 1H), 2,46-2,50 (m, 1H), 1,88-1,99 (m, 1H), 1,53-1,64 (m, 3H), 1,41-1,50 (m, 1H), 1,11-1,21 (m, 1H).

HPLC-MS: $m/z = 422$, $R_t = 2,1$ min

Exemplo 143

Ácido 3-{2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico



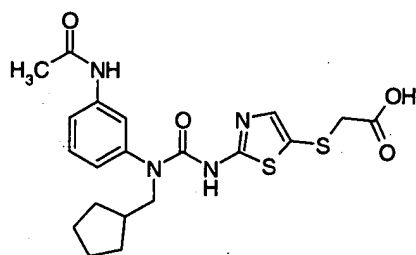
5 O composto título foi preparado através de etil éster do ácido 3-{2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando o ciclopentilmetil-(4-metanossulfonil-fenil)-amina e etil éster do ácido 3-(2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-propiónico.

10 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,93 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 3,81 (d, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,86 (t, 1H), 2,47-2,50 (m, 1H), 1,90-2,01 (m, 1H), 1,52-1,62 (m, 3H), 1,40-1,49 (m, 1H), 1,12-1,23 (m, 1H).

HPLC-MS: $m/z = 484$, $R_t = 1,8$ min

15 Exemplo 144

Ácido {2-[3-(3-acetilamino-fenil)-3-ciclopentilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



20 O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-(3-acetilamino-fenil)-3-ciclopentilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3,4-difluor-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando N-(3-amino-fenil)-acetamida, ciclopentanecarbaldeído e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-

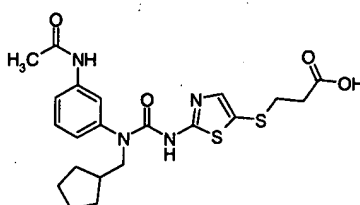
acético.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,06 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,47-7,51 (m, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 3,66 (d, 1H), 3,49 (s, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,91-2,01 (m, 1H), 1,53-1,64 (m, 3H), 1,41-1,50 (m, 1H), 1,14-1,24 (m, 1H).

5 HPLC-MS: m/z = 449, R_t = 1,7 min

Exemplo 145

Ácido 3-{2-[3-(3-acetilamino-fenil)-3-ciclopentilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico



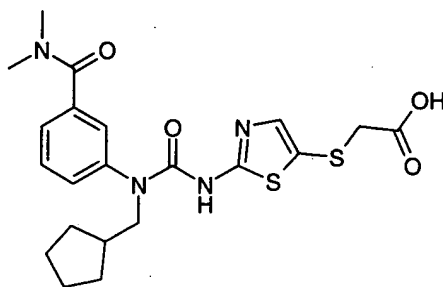
O composto título foi preparado através de etil éster do ácido 3-{2-[3-(3-acetilamino-fenil)-3-ciclopentilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3,4-difluor-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando N-(3-amino-fenil)-acetamida, ciclopentanocarbaldeído e etil éster do ácido 3-(2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-propiónico.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,07 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,30-7,37 (m, 1H), 6,97 (d, 1H), 3,66 (d, 1H), 2,85 (t, 1H), 2,47-2,50 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,92-2,01 (m, 1H), 1,53-1,64 (m, 3H), 1,40-1,51 (m, 1H), 1,14-1,24 (m, 1H).

HPLC-MS: m/z = 463, R_t = 1,8 min

Exemplo 146

20 **Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3-dimetilcarbamoil-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético**



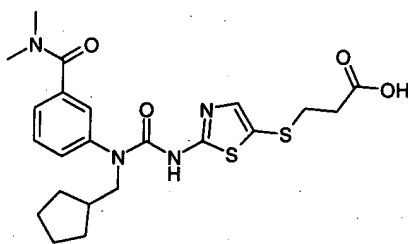
O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3-dimetilcarbamoil-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando 3-(ciclopentilmetil-amino)-N,N-dimetil-benzamida e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,48 (s, 1H), 7,27-7,42 (m, 3H), 3,65-3,77 (m, 1H), 3,49 (s, 1H), 2,97 (s, 3H), 1,87-2,00 (m, 1H), 1,51-1,62 (m, 3H), 1,40-1,48 (m, 1H), 1,12-1,23 (m, 1H).

HPLC-MS: M/Z = 463, Rt = 1,77 min.

Exemplo 147

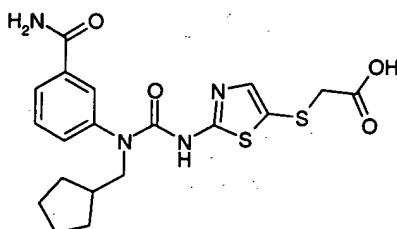
Ácido 3-{2-[3-ciclopentilmetil-3-(3-dimetilcarbamoil-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico



O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3-dimetilcarbamoil-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando 3-(ciclopentilmetil-amino)-N,N-dimetil-benzamida e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-propiónico.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,44-7,51 (m, 1H), 7,30-7,40 (m, 3H), 3,72 (d, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,85 (t, 1H), (2,46-2,55, m, 2H), 1,89-1,99 (m, 1H), 1,51-1,62 (m, 3H), 1,36-1,49 (m, 1H), 1,07-1,28 (m, 1H).

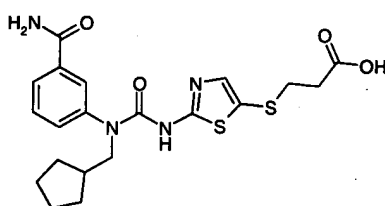
HPLC-MS: M/Z = 477, Rt = 1,82 min

Exemplo 148**Ácido {2-[3-(3-carbamoil-fenil)-3-ciclopentilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético**

O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3-carbamoil-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando 3-(ciclopentilmetil-amino)-benzamida e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,05 (s, 1H), 7,79-7,85 (m, 1H), 7,43-7,52 (m, 3H), 7,38 (s, 1H), 3,73 (d, 1H), (3,33-3,4 m, 2H), 3,49 (s, 1H), 1,89-1,99 (m, 1H), 1,52-1,64 (m, 3H), 1,40-1,49 (m, 1H), 1,13-1,24 (m, 1H).

HPLC-MS: M/Z = 435, Rt = 1,65 min

Exemplo 149**Ácido 3-{2-[3-(3-carbamoil-fenil)-3-ciclopentilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico**

O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3-carbamoil-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando 3-(ciclopentilmetil-amino)-benzamida e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-propiónico.

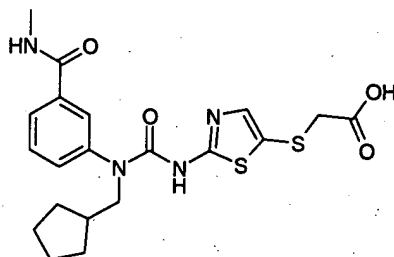
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,04 (s, 1H), 7,77-7,87 (m, 1H), 7,41-7,52

(m, 3H), 7,35 (s, 1H), 3,73 (d, 1H), 2,85 (t, 1H), (2,45-2,55, m, 2H), 1,88-2,01 (m, 1H), 1,52-1,64 (m, 3H), 1,40-1,51 (m, 1H), 1,09-1,27 (m, 1H).

HPLC-MS: M/Z = 449, Rt = 1,71 min.,

Exemplo 150

5 Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3-metilcarbamoil-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



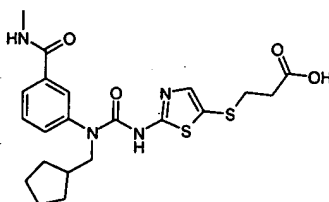
O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3-metilcarbamoil-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando 3-(ciclopentilmetil-amino)-N-metil-benzamida e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,49 (d, 1H), 7,77-7,81 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,42-7,53 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 3,73 (d, 1H), 3,49 (s, 1H), 2,79 (d, 3H), 1,88-1,98 (m, 1H), 1,52-1,63 (m, 3H), 1,39-1,49 (m, 1H), 1,11-1,23 (m, 1H).

HPLC-MS: M/Z = 449, Rt = 1,71 min

Exemplo 151

Ácido 3-{2-[3-ciclopentilmetil-3-(3-metilcarbamoil-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico



O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3-metilcarbamoil-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico

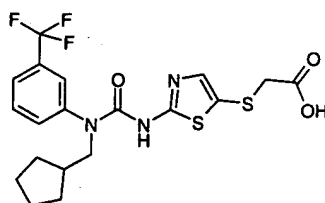
de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando 3-(ciclopentilmetil-amino)-N-metil-benzamida e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)propiónico.

- 5 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,47-8,53 (m, 1H), 7,77-7,83 (m, 1H), 7,75-7,77 (m, 1H), 7,42-7,54 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 3,73 (d, 1H), 2,85 (t, 1H), 2,79 (d, 3H), 2,46-2,50 (m, 2H), 1,89-1,98 (m, 1H), 1,50-1,64 (m, 3H), 1,40-1,46 (m, 1H), 1,09-1,25 (m, 1H).

HPLC-MS: M/Z = 463, Rt = 1,78 min

10 Exemplo 152

Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3-trifluormetil-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético

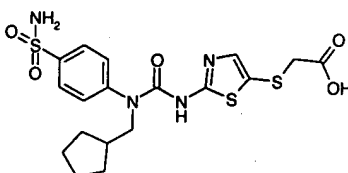


O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3-trifluormetil-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando ciclopentilmetil-(3-trifluormetil-fenil)-amina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

15 HPLC-MS: M/Z = 460, 2,15 min.

Exemplo 153

- 20 **Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético**



O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma

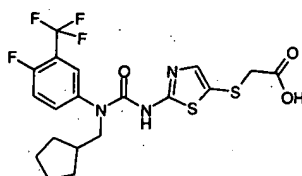
maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando ciclopentilmetil-(4-sulfamoil-fenil)-amina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,82 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,41 (s, 1H),
 5 7,36-7,40 (m, 1H), 3,77 (d, 1H), 3,49 (s, 1H), 1,88-1,98 (m, 1H), 1,51-1,62 (m, 3H), 1,39-1,50 (m, 1H), 1,11-1,21 (m, 1H).

HPLC-MS: M/Z = 471, R_t = 1,63 min

Exemplo 154

10 **Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-flúor-3-trifluormetil-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético**



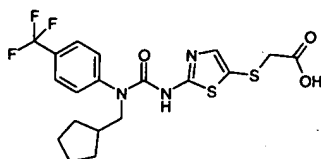
O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-flúor-3-trifluormetil-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando ciclo-
 15 pentilmetil-(4-flúor-3-trifluormetil-fenil)-amina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,73-7,77 (m, 1H), 7,67-7,72 (m, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,39 (s, 1H), 3,71 (d, 1H), 3,49 (s, 1H), 1,88-1,99 (m, 1H), 1,52-1,63 (m, 3H), 1,40-1,51 (m, 1H), 1,11-1,21 (m, 1H).

20 HPLC-MS: M/Z = 478, R_t = 2,19 min

Exemplo 155

Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-trifluormetil-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-

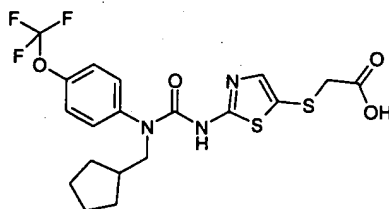
ciclopentilmetil-3-(4-trifluormetil-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando ciclopentilmetil-(4-trifluormetil-fenil)-amina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)acético.

- 5 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,76 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 3,78 (d, 1H), 3,50 (s, 1H), 1,89-1,99 (m, 1H), 1,51-1,62 (m, 3H), 1,39-1,50 (m, 1H), 1,12-1,23 (m, 1H).

HPLC-MS: $M/Z = 457$, $R_t = 2,18$ min.

Exemplo 156

- 10 **Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-trifluormetóxi-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético**



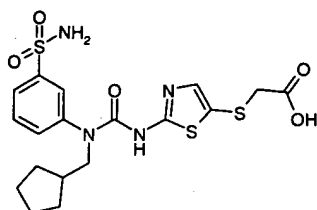
O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-trifluormetóxi-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando ciclopentilmetil-(4-trifluormetóxi-fenil)-amina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

- 15 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,37-7,46 (m, 3H), 3,71 (d, 1H), 3,49 (s, 1H), 1,88-1,98 (m, 1H), 1,52-1,63 (m, 3H), 1,40-1,51 (m, 1H), 1,12-1,22 (m, 1H).

- 20 HPLC-MS: $M/Z = 476$, $R_t = 2,16$ min

Exemplo 157

Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3-sulfamoiil-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



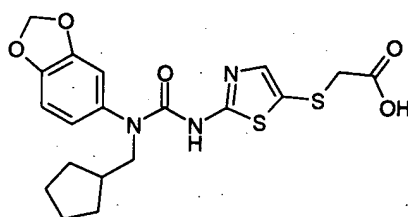
O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3-sulfamoil-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando ciclopentilmetil-(3-sulfamoil-fenil)-amina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)acético.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,68-7,76 (m, 1H), 7,57-7,62 (m, 1H), 7,50-7,55 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,50 (s, 1H), 1,95 (s, 1H), 1,52-1,64 (m, 3H), 1,40-1,51 (m, 1H), 1,13-1,23 (m, 1H).

HPLC-MS: M/Z = 471, Rt = 1,63 min

10 Exemplo 158

Ácido [2-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il-3-ciclopentilmetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético



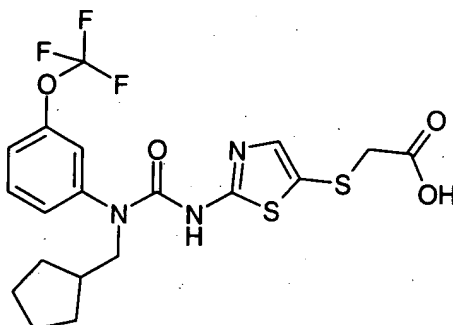
O composto título foi preparado através de etil éster do ácido [2-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il-3-ciclopentilmetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando benzo[1,3]dioxol-5-il-cicloexilmetil-amina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,36 (s, 1H), 6,91-6,96 (m, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,08 (s, 1H), 3,60 (d, 1H), 3,48 (s, 1H), 1,89-2,00 (m, 1H), 1,52-1,64 (m, 3H), 1,40-1,51 (m, 1H), 1,13-1,24 (m, 1H).

HPLC-MS: M/Z = 436, Rt = 1,96 min.

Exemplo 159

Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3-trifluormetóxi-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-

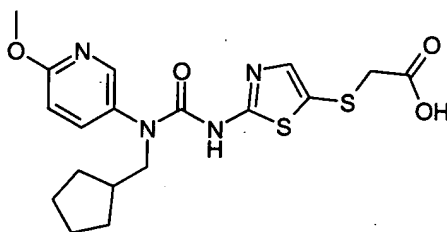
5 ciclopentilmetil-3-(3-trifluormetóxi-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando ciclopentilmetil-(3-trifluormetóxi-fenil)-amina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil) acético.

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,53 (t, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,33-7,37 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,50 (s, 1H), 1,88-1,99 (m, 1H), 1,51-1,62 (m, 3H), 1,39-1,50 (m, 1H), 1,10-1,21 (m, 1H).

HPLC-MS: M/Z = 476, Rt = 2,20 min

Exemplo 160

15 **Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(6-metóxi-piridin-3-il)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético**



O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-

ciclopentilmetil-3-(6-metóxi-piridin-3-il)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-

20 3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando ciclopentilmetil-(6-

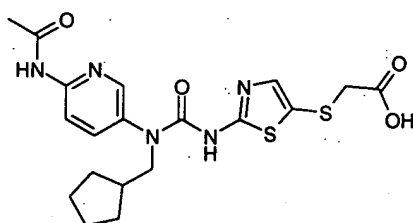
metóxi-piridin-3-il)-amina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,10 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,64 (d, 1H), 3,49 (s, 1H), 1,87-2,00 (m, 1H), 1,53-1,64 (m, 3H), 1,40-1,51 (m, 1H), 1,11-1,25 (m, 1H).

HPLC-MS: M/Z = 423, Rt = 1,83 min

Exemplo 161

Ácido {2-[3-(6-acetilamino-piridin-3-il)-3-ciclopentilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



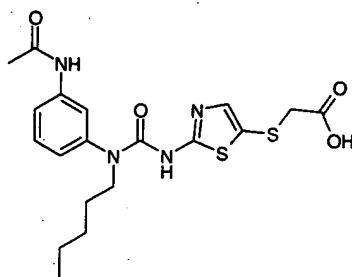
O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-(6-acetilamino-piridin-3-il)-3-ciclopentilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando *N*-[5-(ciclopentilmetil-amino)-piridin-2-il]-acetamida e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)acético.

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,63 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,38 (s, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,49 (s, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,91-2,00 (m, 1H), 1,53-1,64 (m, 3H), 1,40-1,50 (m, 1H), 1,12-1,22 (m, 1H).

HPLC-MS: M/Z = 450, Rt = 1,55 min

20 Exemplo 162

Ácido {2-[3-(3-acetilamino-fenil)-3-pentil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



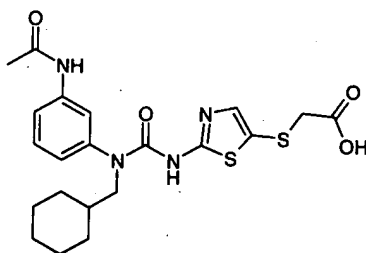
- O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-(3-acetilamino-fenil)-3-pentil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3,4-difluór-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético, usando N-(3-amino-fenil)-acetamida, pentanol e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)acético.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,05 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,31-7,39 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 3,61-3,68 (m, 1H), 3,49 (s, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,41-1,49 (m, 1H), 1,20-1,30 (m, 3H), 0,83 (t, 3H).

HPLC-MS: M/Z = 437, R_t = 1,70 min

10 Exemplo 163

Ácido {2-[3-(3-acetilamino-fenil)-3-cicloexilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético

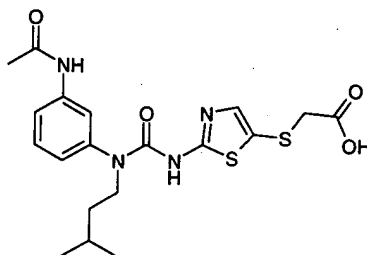


- O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-(3-acetilamino-fenil)-3-cicloexilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3,4-difluór-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando N-(3-amino-fenil)-acetamida, cicloexilcarbaldeído e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)acético.

HPLC-MS: M/Z = 463, R_t = 1,80 min

Exemplo 164

- Ácido {2-[3-(3-acetilamino-fenil)-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético**



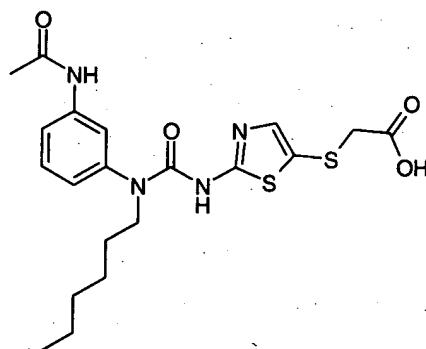
O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-(3-acetilamino-fenil)-3-(3-metil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3,4-diflúor-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando N-(3-amino-fenil)-acetamida, 3-metilbutanal e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)acético.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,05 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,31-7,38 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 3,64-3,72 (m, 1H), 3,49 (s, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,50-1,60 (m, 1H), 1,31-1,39 (m, 1H), 0,85 (d, 3H).

HPLC-MS: M/Z = 437, Rt = 1,68 min

10 Exemplo 165

Ácido {2-[3-(3-acetilamino-fenil)-3-hexil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



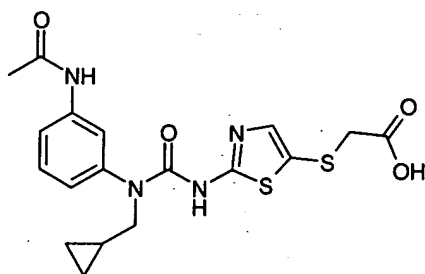
O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-(3-acetilamino-fenil)-3-hexil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3,4-diflúor-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando N-(3-amino-fenil)-acetamida, hexanal e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)acético.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,05 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,30-7,39 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 3,59-3,69 (m, 1H), 3,49 (s, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,39-1,49 (m, 1H), 1,19-1,29 (m, 3H), 0,80-0,87 (m, 3H).

HPLC-MS: M/Z = 451, Rt = 1,83 min.,

Exemplo 166

Ácido {2-[3-(3-acetilamino-fenil)-3-ciclopropilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-

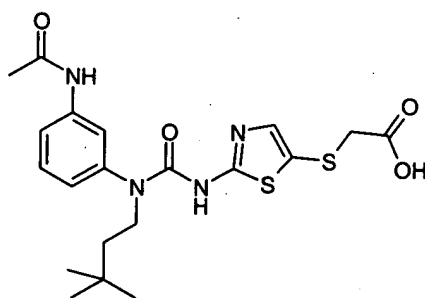
5 (3-acetilamino-fenil)-3-ciclopropilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3,4-difluór-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando N-(3-amino-fenil)-acetamida, ciclopropanocarboxaldeído e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)acético.

10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,05 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,30-7,39 (m, 1H), 6,97 (d, 1H), 3,55 (d, 1H), 3,49 (s, 1H), 2,04 (s, 3H), 0,91-1,00 (m, 1H), 0,36-0,42 (m, 1H), 0,09-0,15 (m, 1H).

HPLC-MS: M/Z = 421, Rt = 1,47 min.,

Exemplo 167

15 **Ácido {2-[3-(3-acetilamino-fenil)-3-(3,3-dimetil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético**



O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-

20 (3-acetilamino-fenil)-3-(3,3-dimetil-butil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3,4-difluór-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando N-(3-

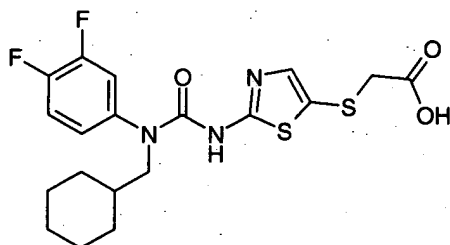
amino-fenil)-acetamida, 3,3-dimetilbutiraldeído e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)acético.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,05 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,31-7,38 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 3,64-3,71 (m, 1H), 3,49 (s, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,35-1,44 (m, 1H), 0,87 (s, 9 H).

HPLC-MS: M/Z = 451, R_t = 1,76 min

Exemplo 1680

Ácido {2-[3-cicloexilmetil-3-(3,4-difluór-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



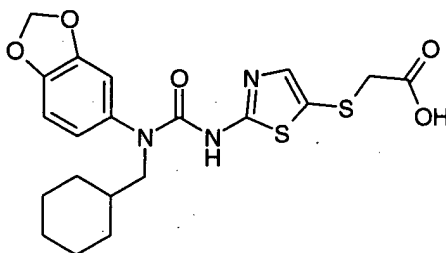
O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-cicloexilmetil-3-(3,4-difluór-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando cicloexilmetil-(3,4-difluorfenil)-amina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)acético.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,45-7,55 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,15-7,20 (m, 1H), 3,58 (d, 1H), 3,49 (s, 1H), 1,54-1,69 (m, 3H), 1,35-1,46 (m, 1H), 1,05-1,13 (m, 3H), 0,86-0,97 (m, 1H).

HPLC-MS: M/Z = 442, R_t = 2,16 min.,

Exemplo 169

Ácido [2-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il-3-cicloexilmetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético



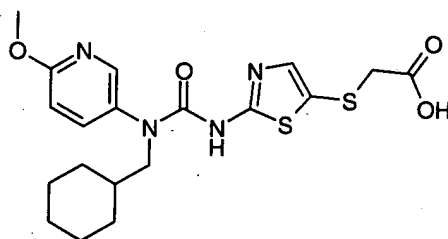
O composto título foi preparado através de etil éster do ácido [2-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il-3-cicloexilmetil-ureído)-tiazol-5-ilsulfanil]-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando benzo[1,3]dioxol-5-il-cicloexilmetil-amina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,36 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,08 (s, 1H), 3,51 (d, 1H), 3,48 (s, 1H), 1,55-1,72 (m, 3H), 1,35-1,46 (m, 1H), 1,06-1,17 (m, 3H), 0,87-0,97 (m, 1H).

HPLC-MS: M/Z = 450, Rt = 2,08 min

10 Exemplo 170

Ácido {2-[3-cicloexilmetil-3-(6-metóxi-piridin-3-il)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



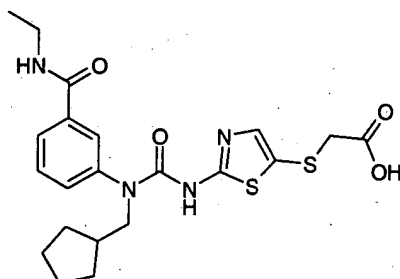
O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-cicloexilmetil-3-(6-metóxi-piridin-3-il)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando cicloexilmetil-(6-metóxi-piridin-3-il)-amina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)acético.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,09 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,54 (d, 1H), 3,49 (s, 1H), 1,55-1,71 (m, 3H), 1,34-1,45 (m, 1H), 1,06-1,17 (m, 3H), 0,86-0,97 (m, 1H).

HPLC-MS: M/Z = 437, Rt = 1,96 min.

Exemplo 171

Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3-etilcarbamoil-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



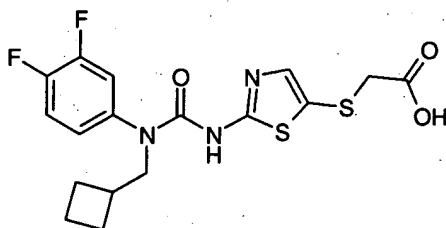
O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3-etilcarbamoil-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando 3-(ciclopentilmetil-amino)-N-etil-benzamida e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,53 (t, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,42-7,56 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 3,73 (d, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,26-3,32 (m, 1H), 1,88-1,99 (m, 1H), 1,52-1,63 (m, 3H), 1,39-1,50 (m, 1H), 1,14-1,23 (m, 1H), 1,12 (t, 3H).

HPLC-MS: M/Z = 463, Rt = 1,75 min.

Exemplo 172

Ácido {2-[3-ciclobutilmetil-3-(3,4-difluór-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



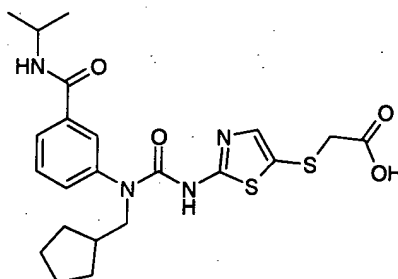
O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-ciclobutilmetil-3-(3,4-difluór-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando ciclobutilmetil-(3,4-difluorfenil)-amina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,42-7,51 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,10-7,16 (m, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,49 (s, 1H), 2,35-2,44 (m, 1H), 1,83-1,92 (m, 1H), 1,71-1,82 (m, 1H), 1,55-1,65 (m, 1H).

HPLC-MS: M/Z = 414, Rt = 1,96 min

5 Exemplo 173

Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3-isopropilcarbamoil-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



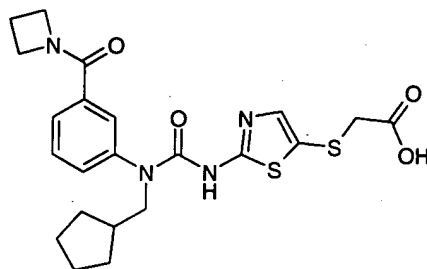
O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3-isopropilcarbamoil-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando 3-(ciclopentiletil-amino)-N-isopropil-benzamida e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)acético.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,26 (d, 1H), 7,78-7,88 (m, 1H), 7,42-7,52 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 4,05-4,16 (m, 1H), 3,73 (d, 1H), 3,49 (s, 1H), 1,88-2,00 (m, 1H), 1,52-1,64 (m, 3H), 1,40-1,51 (m, 1H), 1,18-1,24 (m, 1H), 1,17 (d, 3H).

HPLC-MS: M/Z = 477, Rt = 1,86 min.

Exemplo 174

Ácido (2-{3-[3-(azetidin-1-carbonil)-fenil]-3-ciclopentilmetil-ureído}-tiazol-5-ilsulfanil)-acético



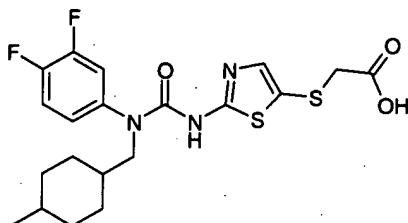
O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-(azetidina-1-carbonil)-fenil]-3-ciclopentilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando azetidina-1-il-[3-(ciclopentilmetil-amino)-fenil]-metanona e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)acético.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,47-7,55 (m, 3H), 7,42-7,45 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 4,27-4,34 (t, 1H), 4,04 (t, 1H), 3,72 (d, 1H), 3,50 (s, 1H), 2,21-2,29 (m, 1H), 1,89-1,97 (m, 1H), 1,52-1,61 (m, 3H), 1,40-1,49 (m, 1H), 1,12-1,21 (m, 1H).

HPLC-MS: M/Z = 475, R_t = 1,74 min

Exemplo 175

Ácido {2-[3-(3,4-difluór-fenil)-3-(4-metil-cicloexilmetil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético

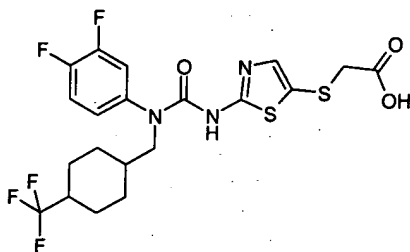


O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-(3,4-difluór-fenil)-3-(4-metil-cicloexilmetil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando 4-metil-cicloexilmetil-(3,4-difluorfenil)-amina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)acético.

HPLC-MS: M/Z = 456, R_t = 2,29 min

Exemplo 176

Ácido {2-[3-(3,4-difluór-fenil)-3-(4-trifluormetil-cicloexilmetil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



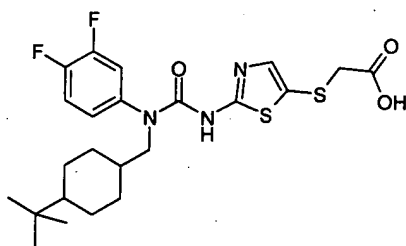
O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-(3,4-difluór-fenil)-3-(4-trifluormetil-cicloexilmetil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando 4-trifluormetil-cicloexilmetil-(3,4-difluorfenil)-amina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)acético.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,51-7,58 (m, 1H), 7,44-7,49 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,17-7,23 (m, 1H), 3,78 (d, 1H), 3,50 (s, 1H), 2,18-2,30 (m, 1H), 1,65-1,73 (m, 1H), 1,39-1,64 (m, 8 H).

HPLC-MS: M/Z = 510, R_t = 2,20 min

Exemplo 177

Ácido {2-[3-(4-*terc*-butil-cicloexilmetil)-3-(3,4-difluór-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



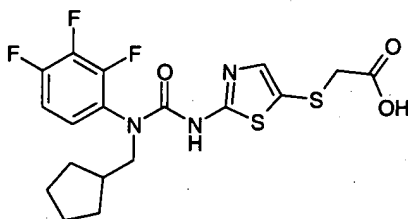
O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-(3,4-difluór-fenil)-3-(4-*terc*-butil-cicloexilmetil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando 4-*terc*-butil-cicloexilmetil-(3,4-difluorfenil)-amina e etil éster do ácido (2-amino-

tiazol-5-ilsulfanil)acético.

HPLC-MS: M/Z = 498, Rt = 2,59 min.

Exemplo 200

Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(2,3,4-trifluór-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-
5 -acético

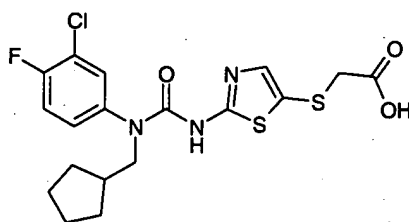


O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(2,3,4-trifluór-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando ciclopentilmetil-
10 (2,3,4-trifluorfenil)-amina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

HPLC-MS: M/Z = 446, Rt = 2,59 min.

Exemplo 178

Ácido {2-[3-(3-cloro-4-flúor-fenil)-3-ciclopentilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfa-
15 nil}-acético



O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3-cloro-4-flúor-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando ciclopentilmetil-(3-
20 cloro-4-flúor-fenil)-amina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)acético.

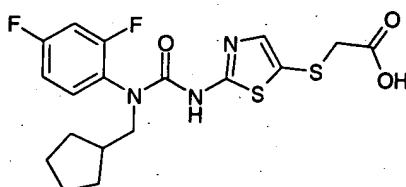
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,62 (dd, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,32-7,37 (m, 1H), 3,68 (d, 1H), 3,49 (s, 1H), 1,93 (ddd, 1H), 1,52-1,64 (m, 3H),

1,40-1,51 (m, 1H), 1,11-1,21 (m, 1H).

HPLC-MS: M/Z = 444, R_t = 2,28 min.,

Exemplo 179

5 **Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(2,4-difluór-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético**



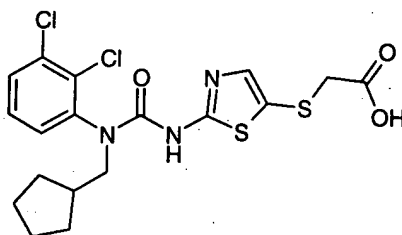
O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(2,4-difluór-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando ciclopentilmetil-

10 (2,4-difluorfenil)-amina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)acético.
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,45-7,52 (m, 1H), 7,34-7,41 (m, 1H), 7,14 (t, 1H), 3,62 (d, 1H), 3,50 (s, 1H), 1,86-1,97 (m, 1H), 1,52-1,63 (m, 3H), 1,40-1,51 (m, 1H), 1,12-1,22 (m, 1H).

HPLC-MS: M/Z = 367, R_t = 2,14 min

15 Exemplo 180

Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(2,3-dicloro-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(2,3-dicloro-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando ciclopentilmetil-

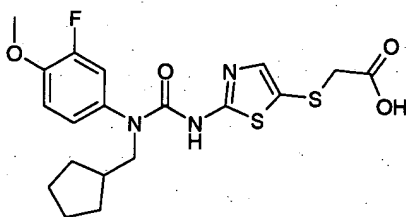
20 (2,3-diclorofenil)-amina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)acético.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,65 (dd, 1H), 7,40-7,46 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 3,80-3,90 (m, 1H), 3,50 (s, 1H), 1,97 (ddd, 1H), 1,51-1,70 (m, 3H), 1,41-1,51 (m, 1H), 1,12-1,27 (m, 1H).

HPLC-MS: M/Z = 460, R_t = 2,31 min.

5 Exemplo 181

Ácido{2-[3-ciclopentilmetil-3-(3-flúor-4-metóxi-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



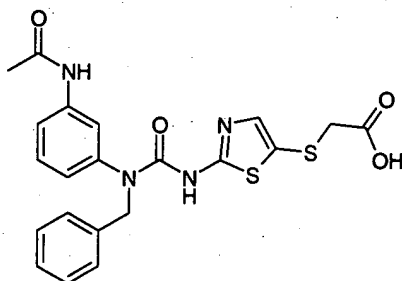
O composto-título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3-flúor-4-metóxi-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido 2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando ciclopentilmetil-(3-flúor-4-metóxi-fenil)-amina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,37 (s, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,09 (dd, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,63 (d, 1H), 3,49 (s, 1H), 1,87-1,97 (m, 1H), 1,52-1,64 (m, 3H), 1,40-1,50 (m, 1H), 1,12-1,22 (m, 1H).

HPLC-MS: M/Z = 304, R_t = 2,11 min.,

Exemplo 182

Ácido {2-[3-(3-acetilamino-fenil)-3-benzil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-(3-acetilamino-fenil)-3-benzil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira

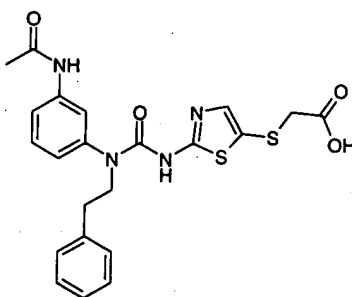
similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando (3-acetilamino-fenil)-benzilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,99 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,26-7,33 (m, 1H), 7,20-7,26 (m, 3H), 6,88 (d, 1H), 4,94 (s, 1H), 3,51 (s, 1H), 2,01 (s, 3H).

HPLC-MS: M/Z = 457, R_t = 1,64 min.

Exemplo 183

Ácido {2-[3-(3-acetilamino-fenil)-3-fenetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético

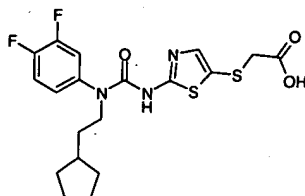


O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-(3-acetilamino-fenil)-3-fenetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando (3-acetilamino-fenil)-fenetilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

HPLC-MS: M/Z = 471, R_t = 1,82 min.

Exemplo 184

Ácido {2-[3-(2-ciclopentiletil)-3-(3,4-difluór-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-ciclopentiletil-3-(3,4-difluór-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-

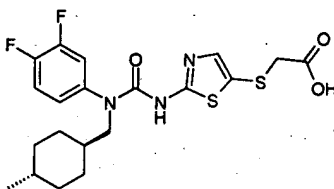
(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando ciclopentiletil-(3,4-difluorfenil)-amina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)acético.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,43-7,54 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,13-7,19 (m, 1H), 3,63-3,73 (m, 1H), 3,49 (s, 1H), 1,66-1,76 (m, 3H), 1,51-1,56 (m, 1H), 1,43-1,49 (m, 3H), 0,99-1,09 (m, 1H).

HPLC-MS: M/Z = 442, R_t = 2,31 min.

Exemplo 185

Ácido {2-[3-(3,4-difluor-fenil)-3-(*trans*-4-metil-cicloexilmetil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



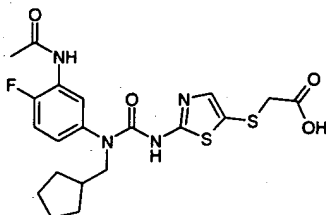
O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {{2-[3-(3,4-difluor-fenil)-3-(*trans*-4-metil-cicloexilmetil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando *trans*-4-metil-cicloexilmetil-(3,4-difluorfenil)-amina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)acético.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,45-7,55 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,15-7,21 (m, 1H), 3,58 (d, 1H), 3,49 (s, 1H), 1,59-1,69 (m, 3H), 1,18-1,39 (m, 1H), 0,86-0,98 (m, 1H), 0,73-0,84 (m, 3H).

HPLC-MS: M/Z = 456, R_t = 2,39 min

20 Exemplo 186

Ácido {2-[3-(3-acetilamino-4-fluor-fenil)-3-ciclopentilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-

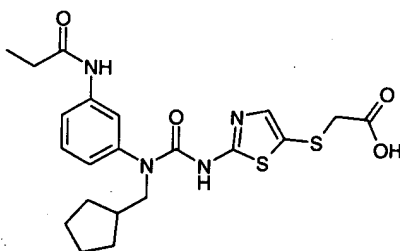
(3-acetilamino-4-flúor-fenil)-3-ciclopentilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3,4-diflúor-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando N-(3-amino-4-flúor-fenil)-acetamida, ciclopentanocarbaldeído e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,85 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,24-7,31 (m, 1H), 7,02-7,08 (m, 1H), 3,63 (d, 1H), 3,49 (s, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,96 (ddd, 1H), 1,52-1,65 (m, 3H), 1,40-1,51 (m, 1H), 1,12-1,24 (m, 1H).

HPLC-MS: M/Z = 467, R_t = 1,74 min

10 Exemplo 187

Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3-propionilamino-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



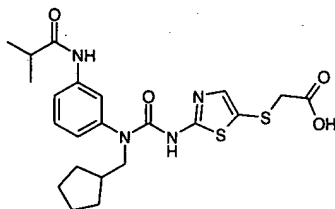
O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3-propionilamino-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3,4-diflúor-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando N-(3-amino-fenil)-propionamida, ciclopentanocarbaldeído e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)acético.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,01 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,33 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 3,66 (d, 1H), 3,50 (s, 1H), 2,32 (q, 1H), 1,91-2,01 (m, 1H), 1,53-1,64 (m, 3H), 1,40-1,51 (m, 1H), 1,14-1,24 (m, 1H), 1,07 (t, 3H).

HPLC-MS: M/Z = 463, R_t = 1,82 min.

Exemplo 188

Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3-isobutirilamino-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



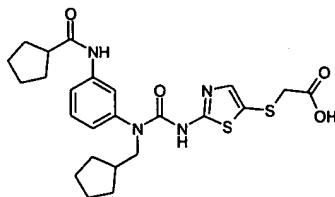
O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3-isobuturilamino-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3,4-difluór-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando N-(3-amino-fenil)-isobutiramida, ciclopentanocarbaldeído e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)acético.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,96 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,33 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 3,66 (d, 1H), 3,49 (s, 1H), 2,54-2,62 (m, 1H), 1,91-2,03 (m, 1H), 1,53-1,64 (m, 3H), 1,40-1,50 (m, 1H), 1,15-1,27 (m, 1H), 1,09 (d, 3H).

HPLC-MS: M/Z = 477, R_t = 1,92 min.

Exemplo 189

Ácido (2-{3-[3-(ciclopentanocarbonil-amino)-fenil]-3-ciclopentilmetil-ureído}-tiazol-5-ilsulfanil)-acético



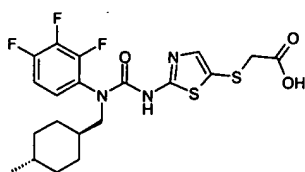
O composto título foi preparado através de etil éster do ácido (2-{3-[3-(ciclopentanecarbonil-amino)-fenil]-3-ciclopentilmetil-ureído}-tiazol-5-ilsulfanil)-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3,4-difluór-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando (3-amino-fenil)-amida do ácido ciclopentanocarboxílico, ciclopentanocarbaldeído e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,00 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,33 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 3,66 (d, 1H), 3,49 (s, 1H), 2,77 (dq, 1H), 1,91-2,02 (m, 1H), 1,78-1,89 (m, 1H), 1,65-1,71 (m, 3H), 1,53-1,62 (m, 3H), 1,40-1,49 (m, 1H), 1,14-1,25 (m, 1H).

5 HPLC-MS: $M/Z = 503$, $R_t = 2,09$ min

Exemplo 190

Ácido {2-[3-(*trans*-4-metil-cicloexilmetil)-3-(2,3,4-trifluór-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



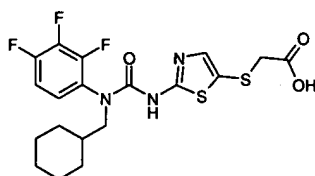
10 O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-(*trans*-4-metil-cicloexilmetil)-3-(2,3,4-trifluór-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando *trans*-4-metil-cicloexilmetil-(2,3,4-trifluorfenil)-amina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)acético.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,31-7,43 (m, 3H), 3,55 (d, 1H), 3,50 (s, 1H), 1,65 (t, 3H), 1,20-1,38 (m, 1H), 0,87-0,99 (m, 1H), 0,83 (d, 3H), 0,74-0,86 (m, 1H).

HPLC-MS: $M/Z = 474$, $R_t = 2,41$ min.,

Exemplo 191

20 **Ácido** {2-[3-cicloexilmetil-3-(2,3,4-trifluór-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-(cicloexilmetil)-3-(2,3,4-trifluór-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-

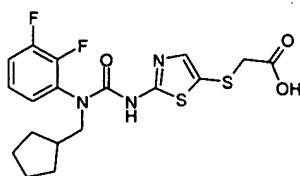
3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando (metil-cicloexilmetil-(2,3,4-trifluorfenil)-amina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil) acético.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,31-7,44 (m, 3H), 3,55 (d, 1H), 3,50 (s, 1H), 1,56-1,70 (m, 3H), 1,34-1,47 (m, 1H), 1,06-1,20 (m, 3H), 0,85-1,00 (m, 1H).

HPLC-MS: M/Z = 460, R_t = 2,32 min.

Exemplo 192

10 **Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(2,3-difluór-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético**



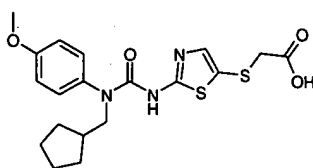
O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-(cicloexilmetil)-3-(2,3-difluór-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando (metil-cicloexilmetil-(2,3-difluorfenil)-amina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,35-7,46 (m, 1H), 7,21-7,29 (m, 1H), 3,68 (d, 1H), 3,50 (s, 1H), 1,89-2,00 (m, 1H), 1,52-1,63 (m, 3H), 1,40-1,50 (m, 1H), 1,09-1,24 (m, 1H).

HPLC-MS: M/Z = 427, R_t = 2,07 min

20 Exemplo 193

Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metóxi-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-(cicloexilmetil)-3-(4-metóxi-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma ma-

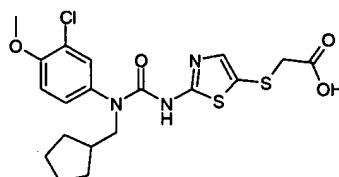
neira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando (metil-cicloexilmetil-(4-metóxi-fenil)-amina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)acético.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,36 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,98 (d, 1H),
5 3,78 (s, 3H), 3,62 (d, 1H), 3,49 (s, 1H), 1,87-1,98 (m, 1H), 1,52-1,64 (m, 3H),
1,39-1,50 (m, 1H), 1,13-1,24 (m, 1H).

HPLC-MS: M/Z = 422, R_t = 2,03 min.

Exemplo 194

Ácido {2-[3-(3-cloro-4-metóxi-fenil)-3-ciclopentilmetil-ureído]-tiazol-5-
10 ilsulfanil}-acético



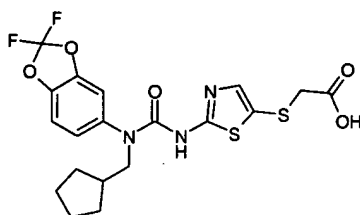
O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-(cicloexilmetil)-3-(3-cloro-4-metóxi-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando (metil-cicloexilmetil-(3-cloro-4-metóxi-fenil)-amina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,41 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,25 (dd, 1H),
7,17 (d, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,63 (d, 1H), 3,49 (s, 1H), 1,87-1,98 (m, 1H), 1,52-1,64 (m, 3H), 1,40-1,51 (m, 1H), 1,12-1,23 (m, 1H).

20 HPLC-MS: M/Z = 456, R_t = 2,16 min.

Exemplo 195

Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(2,2-difluor-benzo[1,3]dioxol-5-il)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



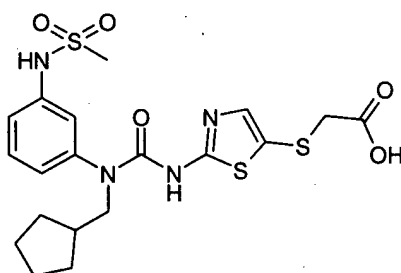
O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(2,2-difluór-benzo[1,3]dioxol-5-il)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando 2,2-difluór-benzo[1,3]dioxol-5-il-cicloexilmetil-amina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)acético.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,50 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,15 (dd, 1H), 3,66 (d, 1H), 3,49 (s, 1H), 1,89-1,99 (m, 1H), 1,54-1,65 (m, 3H), 1,40-1,52 (m, 1H), 1,13-1,23 (m, 1H).

HPLC-MS: M/Z = 472, R_t = 2,24 min.

Exemplo 196

Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3-metanossulfonilamino-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



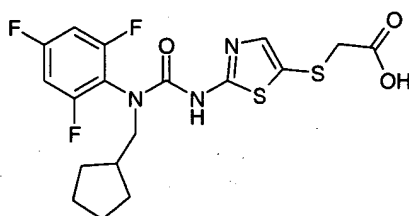
O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3-metanossulfonilamino-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3,4-difluór-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando N-(3-Amino-fenil)-metanossulfonamida, ciclopentanocarbaldeído e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)acético.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,84 (s, 1H), 7,35-7,41 (m, 1H), 7,11-7,18 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 3,65 (d, 1H), 3,50 (s, 1H), 3,04 (s, 3H), 1,91-2,02 (m, 1H), 1,52-1,64 (m, 3H), 1,39-1,50 (m, 1H), 1,13-1,24 (m, 1H).

HPLC-MS: M/Z = 485, R_t = 1,78 min

Exemplo 197

Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(2,4,6-trifluór-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(2,4,6-trifluór-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando ciclopentilmetil-(2,4,6-trifluorfenil)-amina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)acético.

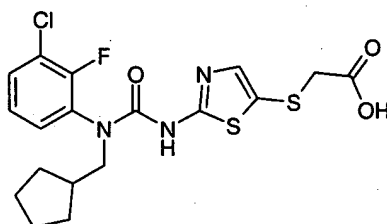
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,31-7,41 (m, 3H), 3,35-3,61 (m, 3H),

1,89-1,99 (m, 1H), 1,52-1,63 (m, 3H), 1,42-1,50 (m, 1H), 1,13-1,24 (m, 1H).

HPLC-MS: M/Z = 446, R_t = 2,06 min

Exemplo 198

Ácido {2-[3-(3-cloro-2-flúor-fenil)-3-ciclopentilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



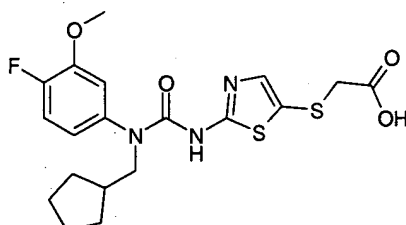
O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-(3-cloro-2-flúor-fenil)-3-ciclopentilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando ciclopentilmetil-(3-cloro-2-flúor-fenil)-amina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)acético.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,53-7,62 (m, 1H), 7,35-7,45 (m, 1H), 7,27 (t, 1H), 3,66 (d, 1H), 3,51 (s, 1H), 1,87-1,98 (m, 1H), 1,52-1,64 (m, 3H), 1,42-1,50 (m, 1H), 1,12-1,23 (m, 1H).

HPLC-MS: M/Z = 444, R_t = 2,11 min

Exemplo 199

Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-flúor-3-metóxi-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



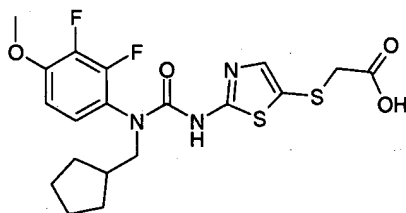
- 5 O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-(4-flúor-3-metóxi-fenil)-3-ciclopentilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando ciclopentilmetil-(4-flúor-3-metóxi-fenil)-amina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)acético.
- 10

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,38 (s, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,13 (dd, 1H), 6,84-6,90 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,66 (d, 1H), 3,49 (s, 1H), 1,90-2,01 (m, 1H), 1,54-1,65 (m, 3H), 1,40-1,51 (m, 1H), 1,13-1,24 (m, 1H).

HPLC-MS: M/Z = 440, R_t = 2,02 min.

15 Exemplo 200

Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(2,3-diflúor-4-metóxi-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



- O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-(2,3-diflúor-4-metóxi-fenil)-3-ciclopentilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando ciclopentilmetil-(2,3-diflúor-4-metóxi-fenil)-amina e etil éster do ácido (2-amino-
- 20

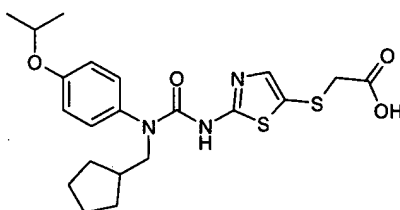
tiazol-5-ilsulfanil)acético.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,38 (s, 1H), 7,17-7,25 (m, 1H), 7,02-7,10 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,61 (d, 1H), 3,50 (s, 1H), 1,88-1,98 (m, 1H), 1,52-1,64 (m, 3H), 1,40-1,50 (m, 1H), 1,13-1,23 (m, 1H)

5 HPLC-MS: M/Z = 458, R_t = 2,07 min.

Exemplo 201

Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-isopropóxi-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



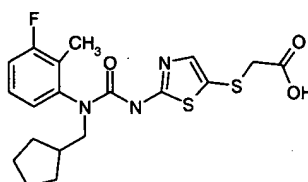
O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-(4-isopropóxi-fenil)-3-ciclopentilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando ciclopentilmetil-(4-isopropóxi-fenil)-amina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,36 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,57-4,66 (m, 1H), 3,61 (d, 1H), 3,49 (s, 1H), 1,88-1,99 (m, 1H), 1,51-1,65 (m, 3H), 1,39-1,50 (m, 1H), 1,29 (d, 3H), 1,13-1,24 (m, 1H).

HPLC-MS: M/Z = 450, R_t = 2,18 min.

Exemplo 202

Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3-flúor-2-metil-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3-flúor-2-metil-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-

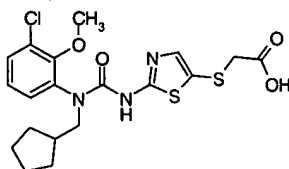
3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando ciclopentilmetil-(3-flúor-2-metil-fenil)-amina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)acético.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,36 (s, 1H), 7,26 - 7,32 (m, 1H), 7,14 - 7,22 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 3,74 - 3,86 (m, 1H), 3,49 (s, 2 H), 3,35 - 3,43 (m, 1H), 2,04 (d, 3 H), 1,92 - 2,01 (m, 1H), 1,53 - 1,65 (m, 4 H), 1,41 - 1,51 (m, 2 H), 1,14 - 1,26 (m, 2 H).

HPLC-MS: M/Z = 424, R_t = 2,10 min.

Exemplo 203

Ácido {2-[3-(3-cloro-2-metóxi-fenil)-3-ciclopentilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



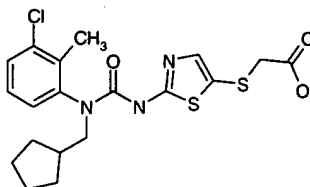
O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-(3-cloro-2-metóxi-fenil)-3-ciclopentilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando ciclopentilmetil-(3-cloro-2-metóxi-fenil)-amina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,47-7,51 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,23-7,27 (m, 1H), 7,16-7,20 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 1,88-1,98 (m, 1H), 1,53-1,64 (m, 4H), 1,40-1,50 (m, 2H), 1,11-1,22 (m, 2H)

HPLC-MS: M/Z = 456, R_t = 2,15 min.

Exemplo 204

Ácido {2-[3-(3-cloro-2-metil-fenil)-3-ciclopentilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



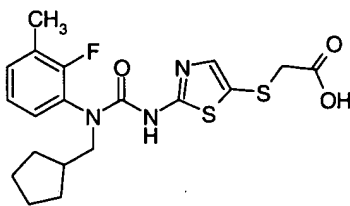
O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-(3-cloro-2-metil-fenil)-3-ciclopentilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando ciclopentilmetil-(3-cloro-2-metil-fenil)-amina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,45 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,26-7,31 (m, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 3,78-3,87 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,91-2,01 (m, 1H), 1,53-1,65 (m, 4H), 1,41-1,51 (m, 2H), 1,14-1,26 (m, 2H).

HPLC-MS: M/Z = 439, R_t = 2,23 min.

10 Exemplo 205

Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(2-flúor-3-metil-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



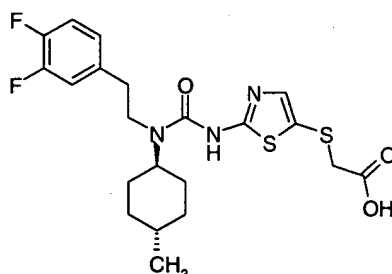
O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-(2-flúor-3-metil-fenil)-3-ciclopentilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando ciclopentilmetil-(2-flúor-3-metil-fenil)-amina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,37 (s, 1H), 7,24-7,30 (m, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,10-7,17 (m, 1H), 3,62 (d, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,26 (d, 3H), 1,88-1,98 (m, 1H), 1,51-1,63 (m, 4H), 1,40-1,49 (m, 2H), 1,13-1,24 (m, 2H).

HPLC-MS: M/Z = 424, R_t = 2,12 min.

Exemplo 206

Ácido {2-[3-[2-(3,4-diflúor-fenil)-etil]-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



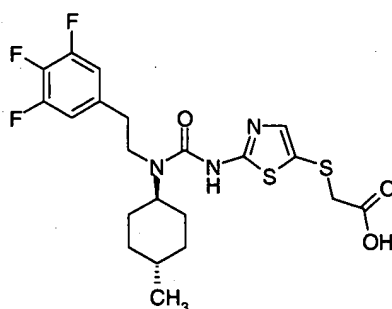
Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 2-(3,4-diflúor-fenil)-etanol, 4-*trans*metil-cicloexilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7,32 (s, 1H), 7,20-6,94 (m, 3H), 4,18-3,81 (m, 1H), 3,52-3,41 (m, 2H), 3,39 (s, 2H), 2,93-2,78 (m, 2H), 1,87-1,68 (m, 4H), 1,60-1,43 (m, 2H), 1,42-1,10 (m, 3H), 0,92 (d, 3H).

HPLC-MS: *m/z* = 470

Exemplo 207

Ácido (2-{3-(4-*trans*metil-cicloexil)-3-[2-(3,4,5-triflúor-fenil)-etil]-ureído}-tiazol-5-ilsulfanil)-acético



Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 2-(3,4,5-triflúor-fenil)-etanol, 4-*trans*metil-cicloexilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

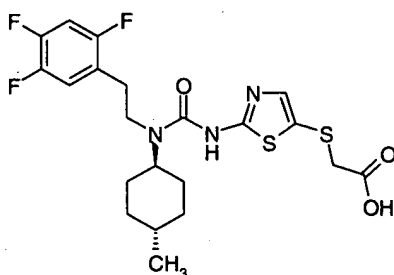
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7,30 (s, 1H), 7,03-6,85 (m, 2H), 4,14-3,77 (m, 1H),

3,51-3,40 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 2,91-2,78 (m, 2H), 1,87-1,70 (m, 4H), 1,60-1,43 (m, 2H), 1,42-1,10 (m, 3H), 0,92 (d, 3H).

HPLC-MS: m/z = 488

Exemplo 208

- 5 **Ácido (2-{3-(4-*trans*metil-cicloexil)-3-[2-(2,4,5-triflúor-fenil)-etil]-ureído}-tiazol-5-ilsulfanil)-acético**

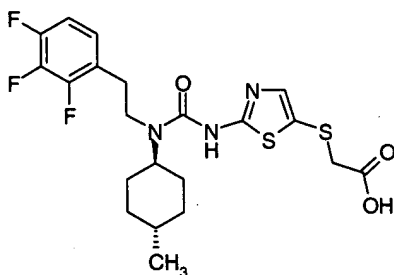


Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 2-(2,4,5-triflúor-fenil)-etanol, 4-*trans*metil-cicloexilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

HPLC-MS: m/z = 488

Exemplo 209

- Ácido (2-{3-(4-*trans*metil-cicloexil)-3-[2-(2,3,4-triflúor-fenil)-etil]-ureído}-tiazol-5-ilsulfanil)-acético**

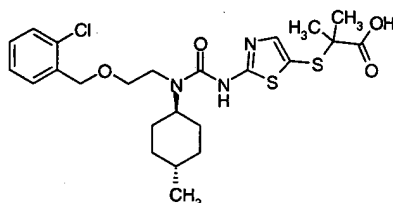


- 15 Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 2-(2,3,4-triflúor-fenil)-etanol, 4-*trans*metil-cicloexilamina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

HPLC-MS: m/z = 488

Exemplo 210

Ácido 2-{2-[3-[2-(2-cloro-benzilóxi)-etil]-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-2-metil-propiãoico



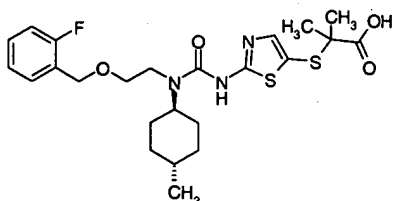
Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-[2-(4-flúor-2-trifluormetil-benzilóxi)-etil]-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 2-cloro-benzilbrometo, *terc*-butil éster do ácido (2-hidróxi-etil)-(4-*trans*metil-cicloexil)-carbâmico e etil éster do ácido 2-(2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-2-metil-propiãoico.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 7,53-7,49 (m, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,35-7,27 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,99-3,87 (m, 1H), 3,65-3,57 (m, 2H), 3,56-3,49 (m, 2H), 1,73-1,63 (m, 2H), 1,63-1,48 (m, 4H), 1,39 (s, 6H), 1,36-1,22 (m, 1H), 1,11-0,95 (m, 2H), 0,86 (d, 3H).

HPLC-MS: *m/z* = 526

Exemplo 211

Ácido 2-{2-[3-[2-(2-flúor-benzilóxi)-etil]-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-2-metil-propiãoico



Preparado conforme descrito para a síntese de ácido {2-[3-[2-(4-flúor-2-trifluormetil-benzilóxi)-etil]-3-(4-*trans*metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando 2-flúor-benzilbrometo, *terc*-butil éster do ácido (2-hidróxi-etil)-(4-*trans*metil-cicloexil)-carbâmico e etil éster do ácido 2-(2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-2-metil-propiãoico.

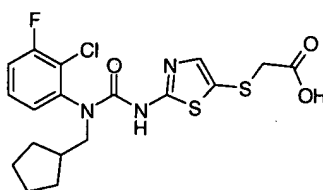
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 7,48-7,42 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,38-7,31 (m,

1H), 7,21-7,13 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,98-3,86 (m, 1H), 3,60-3,54 (m, 2H), 3,52-3,45 (m, 2H), 1,71-1,62 (m, 2H), 1,61-1,45 (m, 4H), 1,39 (s, 6H), 1,36-1,23 (m, 1H), 1,10-0,95 (m, 2H), 0,86 (d, 3H).

HPLC-MS: m/z = 510

5 Exemplo 212

Ácido {2-[3-(2-cloro-3-flúor-fenil)-3-ciclopentilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



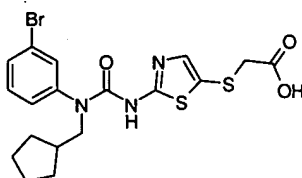
O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-(2-cloro-3-flúor-fenil)-3-ciclopentilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando ciclopentilmetil-(2-cloro-3-flúor-fenil)-amina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,67 (dd, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 3,63 (d, 2H), 3,50 (s, 2H), 1,87-1,97 (m, 1H), 1,51-1,64 (m, 4H), 1,40-1,50 (m, 2H), 1,11-1,21 (m, 2H).

HPLC-MS: M/Z = 425, R_t = 1,82 min.

Exemplo 213

Ácido {2-[3-(3-bromo-fenil)-3-ciclopentilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-(3-bromo-fenil)-3-ciclopentilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-

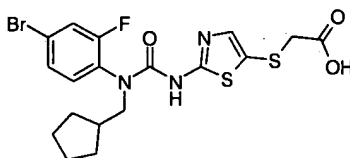
(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando ciclopentilmetil-(3-bromo-fenil)-amina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,55 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,30-7,39 (m, 3H), 3,71 (d, 2H), 3,50 (s, 2H), 1,88-1,97 (m, 1H), 1,52-1,63 (m, 4H), 1,40-1,49 (m, 2H), 1,12-1,20 (m, 2H).

HPLC-MS: M/Z = 470, R_t = 2,19 min.

Exemplo 214

Ácido {2-[3-(4-bromo-2-flúor-fenil)-3-ciclopentilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



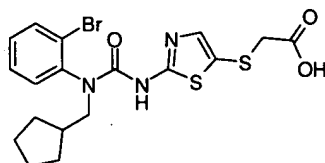
O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-(4-bromo-2-flúor-fenil)-3-ciclopentilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando ciclopentilmetil-(4-bromo-2-flúor-fenil)-amina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,67 (dd, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 3,63 (d, 2H), 3,50 (s, 2H), 1,87-1,97 (m, 1H), 1,51-1,64 (m, 4H), 1,40-1,50 (m, 2H), 1,11-1,21 (m, 2H).

HPLC-MS: M/Z = 488, R_t = 2,25 min.

20 Exemplo 215

Ácido {2-[3-(2-bromo-fenil)-3-ciclopentilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-(2-bromo-fenil)-3-ciclopentilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-

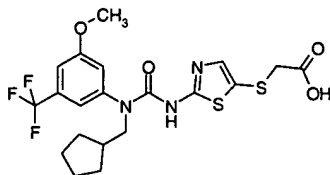
(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando ciclopentilmetil-(2-bromo-fenil)-amina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,71-7,76 (m, 1H), 7,40-7,48 (m, 2H), 7,28-7,39 (m, 2H), 3,83-3,99 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,21-3,32 (m, 1H), 1,93-2,04 (m, 1H), 1,52-1,71 (m, 4H), 1,41-1,51 (m, 2H), 1,11-1,28 (m, 2H).

HPLC-MS: M/Z = 470, R_t = 2,18 min.

Exemplo 216

Ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(3-metóxi-5-trifluormetil-fenil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



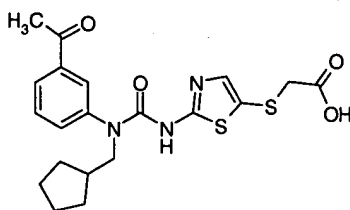
O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-(3-metóxi-5-trifluormetil-fenil)-3-ciclopentilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando ciclopentilmetil-(3-metóxi-5-trifluormetil-fenil)-amina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,38 (s, 1H), 7,23 (s amplo, 1H), 7,19 (s amplo 2H), 3,85 (s, 3H), 3,74 (d, 2H), 3,50 (s, 2H), 1,89-1,99 (m, 1H), 1,51-1,64 (m, 4H), 1,40-1,50 (m, 2H), 1,12-1,23 (m, 2H).

HPLC-MS: M/Z = 490, R_t = 2,39 min.

Exemplo 217

Ácido {2-[3-(3-acetil-fenil)-3-ciclopentilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-(3-acetil-fenil)-3-ciclopentilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma ma-

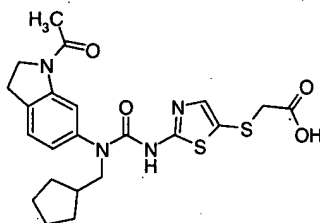
neira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando ciclopentilmetil-(3-acetil-fenil)-amina e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)-acético.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,86-7,92 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,54-7,60 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 3,75 (d, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,88-2,00 (m, 1H), 1,51-1,64 (m, 4H), 1,38-1,50 (m, 2H), 1,12-1,24 (m, 2H).

HPLC-MS: M/Z = 434, R_t = 2,08 min.

Exemplo 241

Ácido {2-[3-(1-acetil-2,3-diidro-1H-indol-6-il)-3-ciclopentilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético



O composto título foi preparado através de etil éster do ácido {2-[3-(1-acetil-2,3-diidro-1H-indol-6-il)-3-ciclopentilmetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético de uma maneira similar conforme descrito para a síntese do ácido {2-[3-ciclopentilmetil-3-(4-metanossulfonil-fenil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético usando 1-[6-(ciclopentilmetil-amino)-2,3-diidro-indol-1-il]-etanona e etil éster do ácido (2-amino-tiazol-5-ilsulfanil)acético.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,92 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 4,14 (t, 2H), 3,63 (d, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,16 (t, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,90-2,01 (m, 1H), 1,51-1,65 (m, 4H), 1,39-1,50 (m, 2H), 1,14-1,24 (m, 2H).

HPLC-MS: M/Z = 475, R_t = 1,82 min.

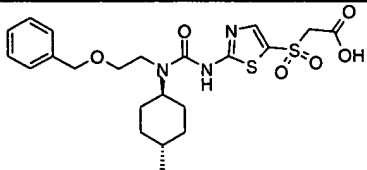
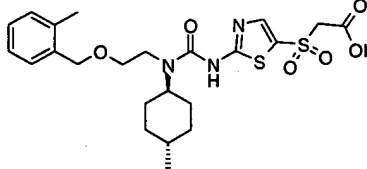
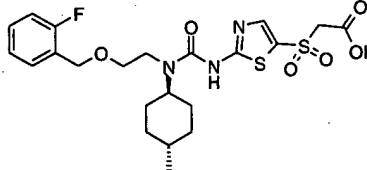
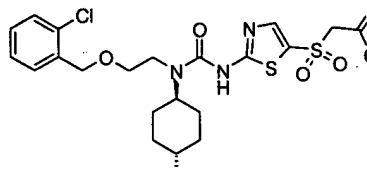
Exemplo 242

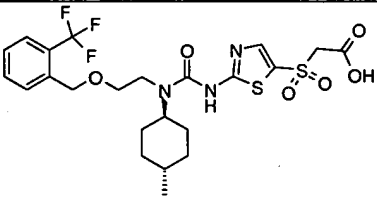
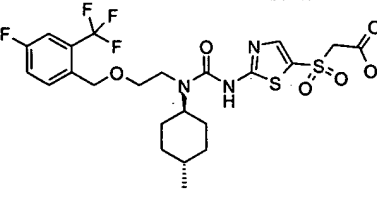
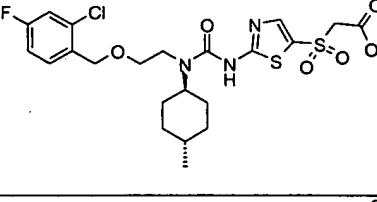
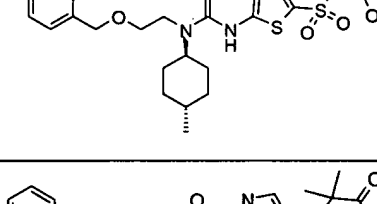
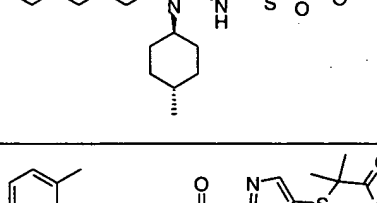
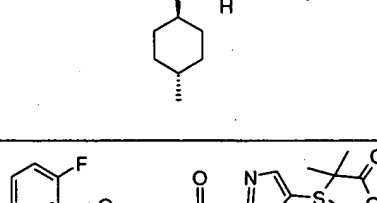
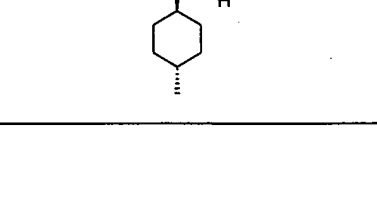
COMPOSTOS ADICIONAIS DE ACORDO COM A INVENÇÃO

Um exemplo não-limitante de compostos adicionais de acordo com a invenção é listado na Tabela 1. A preparação dos compostos Aa-Bx de fórmula geral (I) da presente invenção pode ser realizada de acordo com um ou mais dos métodos descritos I-K conforme indicado para cada composto na Tabela 1. Ocasionalmente, a reação pode não ser aplicável conforme descrito

- para cada composto individual incluído no escopo da invenção. Os compostos para os quais isto ocorre serão prontamente reconhecidos por aqueles de versados na técnica. Nesses casos as reações podem ser realizadas com sucesso através de modificações convencionais conhecidas daqueles versados na técnica, que são, através de proteção apropriada de grupos de interferência, mudando para outros reagentes convencionais ou através de modificação de rotina de condições de reação. Alternativamente, outras reações descritas aqui ou de outro modo convencionais serão aplicáveis para a preparação dos compostos correspem quentes da invenção. Em todos os métodos preparativos, todos os materiais de partida são conhecidos ou podem ser preparados por uma pessoa versada na técnica em analogia com a preparação de compostos conhecidos similares ou através dos Procedimentos gerais A a K descritos aqui.

Tabela 1

Composto	Estrutura	Nome	Método
Aa		Ácido {2-[3-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-acético	(I)
Ab		Ácido {2-[3-[2-(2-metil-benzilóxi)-etil]-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-acético	(I)
Ac		Ácido {2-[3-[2-(2-flúor-benzilóxi)-etil]-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-acético	(I)
Ad		Ácido {2-[3-[2-(2-cloro-benzilóxi)-etil]-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-acético	(I)

Composto	Estrutura	Nome	Método
Ae		Ácido (2-{3-(4-metil-cicloexil)-3-[2-(2-trifluormetil-benzilóxi)-etil]-ureído}-tiazol-5-sulfonil)-acético	(I)
Af		Ácido {2-[3-[2-(4-flúor-2-trifluormetil-benzilóxi)-etil]-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil)-acético	(I)
Ag		Ácido {2-[3-[2-(2-cloro-4-flúor-benzilóxi)-etil]-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil)-acético	(I)
Ah		Ácido {2-[3-[2-(2,4-diflúor-benzilóxi)-etil]-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil)-acético	(I)
Ai		Ácido 2-{2-[3-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-2-metil-propiônico	(I)
Aj		Ácido 2-metil-2-[2-[3-[2-(2-metil-benzilóxi)-etil]-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil]-propiônico	(I)
Ak		Ácido 2-{2-[3-[2-(2-flúor-benzilóxi)-etil]-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-2-metil-propiônico	(I)

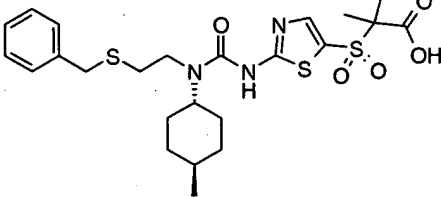
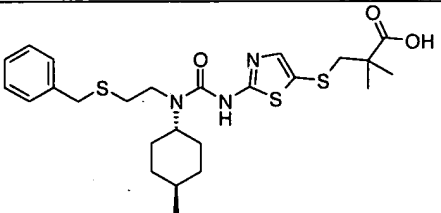
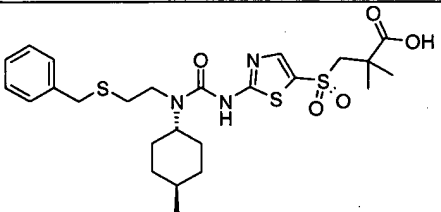
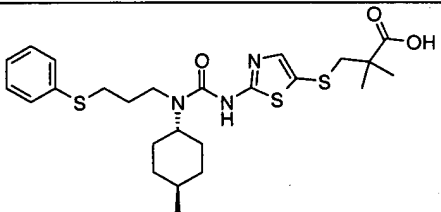
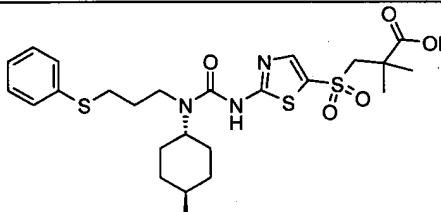
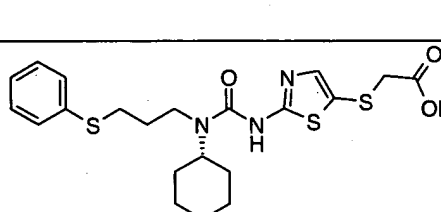
Composto	Estrutura	Nome	Método
Al		Ácido 2-{2-[3-[2-(2-cloro-benzilóxi)-etil]-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-2-metil-propiónico	(I)
Am		Ácido 2-metil-2-(2-{3-(4-metil-cicloexil)-3-[2-(2-trifluormetil-benzilóxi)-etil]-ureído]-tiazol-5-sulfonil)-propiónico	(I)
An		Ácido 2-{2-[3-[2-(4-flúor-2-trifluormetil-benzilóxi)-etil]-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-2-metil-propiónico	(I)
Ao		Ácido 2-{2-[3-[2-(2,4-difluor-benzilóxi)-etil]-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-2-metil-propiónico	(I)
Ap		Ácido {2-[3-(4-metil-cicloexil)-3-(3-fenóxi-propil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-acético	(I)
Aq		Ácido 2-metil-2-{2-[3-(4-metil-cicloexil)-3-(3-fenóxi-propil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-propiónico	(I)

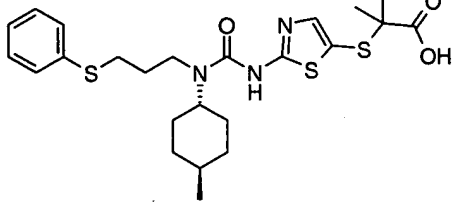
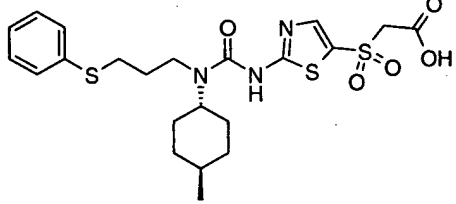
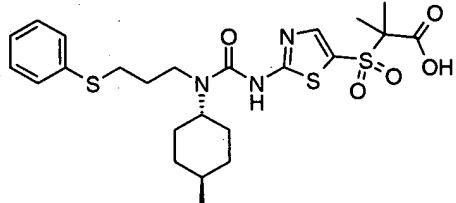
Composto	Estrutura	Nome	Método
Ar		Ácido {2-[3-(4-metil-cicloexil)-3-fenetil-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-acético	(I)
As		Ácido {2-[3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-acético	(I)
At		Ácido {2-[3-[2-(3-flúor-4-metóxi-fenil)-etil]-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-acético	(I)
Au		Ácido {2-[3-[2-(4-etóxi-fenil)-etil]-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-acético	(I)
Av		Ácido 2-metil-2-{2-[3-(4-metil-cicloexil)-3-fenetil-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-propiónico	(I)
Aw		Ácido 2-{2-[3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-2-metil-propiónico	(I)

Composto	Estrutura	Nome	Método
Ax		Ácido 2-{2-[3-[2-(3-flúor-4-metóxi-fenil)-etil]-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-2-metil-propiônico	(I)
AAy		Ácido 2-{2-[3-[2-(3-flúor-4-metóxi-fenil)-etil]-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-2-metil-propiônico	(I)
Az		Ácido 3-{2-[3-[2-(2-benzilóxi-etil)-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil]-2,2-dimetil-propiônico	(J)
Ba		Ácido 3-{2-[3-[2-(2-flúor-benzilóxi)-etil]-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil]-2,2-dimetil-propiônico	(J)
Bb		Ácido 2,2-dimetil-3-{2-[3-[2-(2-metil-benzilóxi)-etil]-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil]-propiônico	(J)
Bc		Ácido 3-{2-[3-[2-(2-cloro-benzilóxi)-etil]-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil]-2,2-dimetil-propiônico	(J)

Composto	Estrutura	Nome	Método
Bd		Ácido 2,2-dimetil-3-{2-[3-(4-metil-cicloexil)-3-[2-(2-trifluormetil-benzilóxi)-etil]-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico	(J)
Be		Ácido 2,2-dimetil-3-{2-[3-(4-metil-cicloexil)-3-(3-fenóxi-propil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico	(J)
BBf		Ácido 3-{2-[3-[3-(2-cloro-fenóxi)-propil]-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-2,2-dimetil-propiónico	(J)
Bg		Ácido 3-{2-[3-[3-(3-cloro-fenóxi)-propil]-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-2,2-dimetil-propiónico	(J)
Bh		Ácido 3-{2-[3-[3-(4-cloro-fenóxi)-propil]-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-2,2-dimetil-propiónico	(J)
Bi		Ácido 2,2-dimetil-3-{2-[3-(4-metil-cicloexil)-3-fenetil-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico	(J)

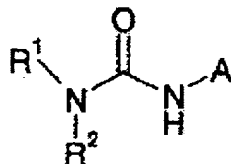
Composto	Estrutura	Nome	Método
Bj		Ácido 3-{2-[3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-2,2-dimetil-propiónico	(J)
Bk		Ácido 3-{2-[3-[2-(4-etóxi-fenil)-etil]-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-2,2-dimetil-propiónico	(J)
Bl		Ácido 3-{2-[3-[2-(3-flúor-4-metóxi-fenil)-etil]-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-2,2-dimetil-propiónico	(J)
Bm		Ácido {2-[3-(2-benzilsulfanil-etil)-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético	(K)
Bn		Ácido 2-{2-[3-(2-benzilsulfanil-etil)-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-2-metil-propiónico	(K)
Bo		Ácido {2-[3-(2-benzilsulfanil-etil)-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-acético	(K) + (I)

Composto	Estrutura	Nome	Método
Bp		Ácido 2-{2-[3-(2-benzilsulfanil-etil)-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-2-metil-propiónico	(K) + (I)
Bq		Ácido 3-{2-[3-(2-benzilsulfanil-etil)-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-2,2-dimetil-propiónico	(K) + (J)
Br		Ácido 3-{2-[3-(2-benzilsulfanil-etil)-3-(4-metil-cicloexil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-2,2-dimetil-propiónico	(K) + (I)
Bs		Ácido 2,2-dimetil-3-{2-[3-(4-metil-cicloexil)-3-(3-fenilsulfanil-propil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico	(K) + (J)
Bt		Ácido 2,2-dimetil-3-{2-[3-(4-metil-cicloexil)-3-(3-fenilsulfanil-propil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-propiónico	(K) + (I) + (J)
Bu		Ácido {2-[3-(4-metil-cicloexil)-3-(3-fenilsulfanil-propil)-ureído]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético	(K)

Composto	Estrutura	Nome	Método
Bv		Ácido 2-metil-2-{2-[3-(4-metil-cicloexil)-3-(3-fenilsulfanil-propil)-uredo]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico	(K)
Bw		Ácido {2-[3-(4-metil-cicloexil)-3-(3-fenilsulfanil-propil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-acético	(K) + (I)
Bx		Ácido 2-metil-2-{2-[3-(4-metil-cicloexil)-3-(3-fenilsulfanil-propil)-ureído]-tiazol-5-sulfonil}-propiónico	(K) + (I)

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula geral (I)



em que R¹ é C₁₋₈-alquila, C₂₋₈-alquenila, C₂₋₈-alquinila, arila, heteroarila, C₃₋₈-cicloalquil-C₁₋₆-alquila, C₃₋₈-cicloalquil-C₂₋₆-alquenila, C₃₋₈-cicloalquil-C₂₋₆-alquinila, C₃₋₈-cicloalquenil-C₁₋₆-alquila, C₃₋₈-cicloalquenil-C₂₋₆-alquenila, C₃₋₈-cicloalquenil-C₂₋₆-alquinila, C₃₋₈-heterociclil-C₁₋₆-alquila, C₃₋₈-heterociclil-C₂₋₆-alquenila, C₃₋₈-heterociclil-C₂₋₆-alquinila, C₃₋₈-heterocicloalquenil-C₁₋₆-alquila, C₃₋₈-heterocicloalquenil-C₂₋₆-alquenila, C₃₋₈-heterocicloalquenil-C₂₋₆-alquinila, aril-C₁₋₆-alquila, aril-C₂₋₆-alquenila, aril-C₂₋₆-alquinila, heteroaril-C₁₋₆-alquila, heteroaril-C₂₋₆-alquenila, heteroaril-C₂₋₆-alquinila, (aril-C₃₋₈-cicloalquila fundido)-C₁₋₆-alquila, (aril-C₃₋₈-cicloalquil fundido)-C₂₋₆-alquenila, (aril-C₃₋₈-cicloalquil fundido)-C₂₋₆-alquinila, (heteroaril-C₃₋₈-cicloalquil fundido)-C₁₋₆-alquila, (heteroaril-C₃₋₈-cicloalquil fundido)-C₂₋₆-alquenila ou (heteroaril-C₃₋₈-cicloalquil-C₂₋₆-alquinila fundida) cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes R³, R⁴, R⁵ e R⁶;

R² é C₁₋₈-alquila, C₃₋₈-cicloalquila, C₃₋₈-cicloalquil-C₁₋₈-alquila, C₃₋₈-cicloalquenila, C₃₋₈-heterociclila, C₃₋₈-heterocicloalquenila, aril-C₃₋₈-cicloalquila fundida ou heteroaril-C₃₋₈-cicloalquila fundida, cada uma das quais é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes R³⁰, R³¹, R³² e R³³;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R³⁰, R³¹, R³² e R³³ são independentemente selecionados do grupo consistindo em

- halogênio, nitro, ciano, hidróxi, oxo, carbóxi, -CF₃; ou
- -NR¹⁰R¹¹; ou

• C₁₋₆-alquila, C₂₋₆-alquenila, C₂₋₆-alquinila, C₃₋₈-cicloalquila, C₃₋₈-cicloalquil-C₁₋₆-alquila, C₃₋₈-cicloalquil-C₃₋₆-alquenila, arila, aril-C₁₋₆-alquila, aril-C₂₋₆-alquenila, heteroaril-C₁₋₆-alquila, heteroaril-C₂₋₆-alquenila, heterociclil-C₁₋₆-alquila, heterociclil-C₂₋₆-alquenila, C₁₋₆-alcóxi, C₃₋₆-alquenilóxi, C₃₋₈-cicloalcóxi, C₃₋₆-cicloalquil-C₁₋₆-alcóxi, C₃₋₈-cicloalquenil-C₁₋₆-alcóxi, C₃₋₈-heterociclil-C₁₋₆-alcóxi,

- aril-C₃₋₈-cicloalquenil-C₁₋₆-alcóxi fundido, C₃₋₈-cicloalquil C₃₋₆-alquenilóxi, C₃₋₈-
 cicloalquenil-C₃₋₆-alquenilóxi, C₃₋₈-heterociclil-C₃₋₆-alquenilóxi, C₃₋₈-cicloalquil-
 arilóxi fundido, heterociclil-arilóxi fundido, aril-C₃₋₈-cicloalquenil- C₃₋₆-alquenilóxi
 fundido, aril-C₁₋₆-alcóxi, aril-C₃₋₆-alquenilóxi, heteroarila, heteroaril-C₁₋₆- alcóxi,
 5 heteroaril-C₃₋₆-alquenilóxi, arilóxi, heteroarilóxi, C₁₋₆-alquiltio, C₃₋₆- alqueniltio,
 C₃₋₆-cicloalquil-C₁₋₆-alquiltio, C₃₋₈-cicloalquenil-C₁₋₆-alquiltio, C₃₋₈- heterociclil-C₁-
 6-alquiltio, aril-C₃₋₈-cicloalquenil-C₁₋₆-alquiltio fundido, C₃₋₈ -cicloalquil-C₃₋₆-
 alqueniltio, C₃₋₈-cicloalquenil-C₃₋₆-alqueniltio, C₃₋₈-heterociclil-C₃₋₆-alqueniltio,
 aril-C₃₋₈-cicloalquenil-C₃₋₆-alqueniltio, aril-C₁₋₆-alquiltio, aril-C₃₋₆-alqueniltio, hete-
 10 roaril-C₁₋₆-alquiltio, heteroaril-C₃₋₆-alqueniltio, ariltio, heteroariltio amino-C₁₋₆-
 alquila, C₁₋₆-alquilamino-C₁₋₆-alquila, di-(C₁₋₆-alquil)amino-C₁₋₆-alquila, C₁₋₆-
 alquilsulfamoíla, di(C₁₋₆-alquil)sulfamoíla, C₁₋₆-alquilsulfamoíla ou di(C₁₋₆-
 alquil)sulfamoíla, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou
 mais substituintes independentemente selecionados de R¹²; ou
 15 • -C(O)-R²⁷, -S(O)₂-R²⁷, -C(O)-NR¹³R¹⁴, -S(O)₂-NR¹³R¹⁴, -C₁₋₆-alquil-
 C(O)-NR¹³R¹⁴; ou
 • dois substituintes selecionados de R³, R⁴, R⁵ e R⁶ ou R³⁰, R³¹, R³²
 e R³³ ligados aos mesmos átomos ou adjacentes juntos podem formar um radi-
 cal -O-(CH₂)₁₋₃-O-;
 20 R¹⁰ e R¹¹ representam independentemente hidrogênio, C₁₋₆-alquila,
 -C(O)-C₁₋₆-alquila, -C(O)-O-C₁₋₆-alquila, -C(O)-C₃₋₈-cicloalquila, carbóxi-C₁₋₆-
 alquila, -C(O)-C₁₋₆-alquil-C(O)OH, -S(O)₂-C₁₋₆-alquila, ou arila, cada um dos
 quais é opcionalmente substituído com um ou mais halogênios;
 R²⁷ é C₁₋₆-alquila, C₁₋₆ alcóxi, C₂₋₆-alquenila, C₂₋₆-alquinila, C₃₋₈-
 25 cicloalquila, C₃₋₈-cicloalquil-C₁₋₆- alquila, C₃₋₈-cicloalquil-C₂₋₆-alquenila, arila, aril-
 C₁₋₆-alquila, arilóxi-C₁₋₆-alquila, aril-C₂₋₆-alquenila, heteroarila, C₃₋₈-heterociclila,
 heteroaril-C₁₋₆-alquila, C₃₋₈-heterociclil-C₁₋₆-alquila, heteroarilóxi-C₁₋₆- alquila,
 carbóxi-C₁₋₆-alquila, carbóxi-C₂₋₆-alquenila, C₁₋₆-alcóxi-C₁₋₆-alquila, C₁₋₆-alcóxi-
 C₂₋₆-alquenila, C₁₋₆-alquiltio-C₁₋₆-alquila, R¹⁰HN-C₁₋₆-alquila, R¹⁰R¹¹-N-C₁₋₆-
 30 alquila, R¹⁰R¹¹-N-C₂₋₆-alquenila, R¹⁰R¹¹-N- S(O)₂-C₁₋₆-alquila, R¹⁰R¹¹-N-C(O)-C₁-
 6-alquila, C₁₋₆-alquil-C(O)-NH-C₁₋₆-alquila, aril-C(O)-NH-C₁₋₆- alquila, heteroaril-
 C(O)-NH-C₁₋₆-alquila, C₃₋₈-cicloalquil-C(O)-NH-C₁₋₆-alquila, C₁₋₆-alquil-S(O)₂-

NH- C₁₋₆-alquila, aril-S(O)₂-NH-C₁₋₆-alquila, heteroaril-S(O)₂-NH-C₁₋₆-alquila, ou C₃₋₈-cicloalquil-S(O)₂-NH-C₁₋₆-alquila, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R¹²;

- 5 R¹² é halogênio, ciano, hidróxi, -C(O)-O-C₁₋₆-alquila, carbóxi, -CF₃, C₁₋₆-alquila, arila, heteroarila, C₁₋₆-alcóxi, C₂₋₆-alquenilóxi, C₃₋₈-cicloalquilóxi, C₃₋₈-cicloalquenilóxi, C₃₋₈-heterociclilóxi, arilóxi, heteroarilóxi, aril-C₁₋₆-alcóxi, aril-C₁₋₆-alquenilóxi, heteroaril-C₁₋₆-alcóxi, heteroaril-C₁₋₆-alquenilóxi, C₃₋₈-cicloalquil-C₁₋₆-alcóxi, C₃₋₈-cicloalquil-C₁₋₆-alquenilóxi, C₃₋₈-heterociclil-C₁₋₆-alcóxi, C₃₋₈-heterociclil-C₁₋₆-alquenilóxi, aril-C₃₋₈-cicloalquil-C₁₋₆-alcóxi fundido, aril-C₃₋₈-cicloalquil-C₁₋₆-alquenilóxi fundido, C₁₋₆-alquiltio, C₂₋₆-alqueniltio, C₃₋₈-cicloalquiltio, C₃₋₈-cicloalqueniltio, C₃₋₈-heterocicliltio, ariltio, heteroariltio, aril-C₁₋₆-alquiltio, aril-C₁₋₆-alqueniltio, heteroaril-C₁₋₆-alquiltio, heteroaril-C₁₋₆-alqueniltio, C₃₋₈-cicloalquil-C₁₋₆-alquiltio, C₃₋₈-cicloalquil-C₁₋₆-alqueniltio, C₃₋₈-heterociclil-C₁₋₆-alquiltio, C₃₋₈-heterociclil-C₁₋₆-alqueniltio, aril-C₃₋₈-cicloalquil-C₁₋₆-alquiltio fundido, aril-C₃₋₈-cicloalquil-C₁₋₆-alqueniltio fundido, -NR¹⁰R¹¹, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂CF₃ ou -S(O)₂NH₂ cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R³⁸;

- 20 R¹³ e R¹⁴ são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, C₁₋₆-alquila, hidróxi-C₁₋₆-alquila, carbóxi-C₁₋₆-alquila, arila ou heteroarila, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R¹⁵; ou R¹³ e R¹⁴ junto com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel heterocíclico de 3 a 8 membros com o dito átomo de nitrogênio, o anel heterocíclico opcionalmente
25 contendo um ou dois heteroátomos adicionais selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre;

R¹⁵ é halogênio, ciano, hidróxi, carbóxi, -CF₃, C₁₋₆-alquila, -S(O)₂CH₃ ou -S(O)₂NH₂;

R³⁸ é halogênio ou C₁₋₆-alquila;

- 30 A é heteroarila que é substituída com pelo menos um substituinte selecionado de R⁷, R⁸ e R⁹; em que R⁷, R⁸ e R⁹ são independentemente selecionados de

- C₁₋₆-alquila, C₁₋₆-alcóxi, C₁₋₆-alquiltio, C₃₋₆-cicloalquiltio, C₁₋₆-alquilamino, C₁₋₆-alquilsulfenila, -C₁₋₆-alquil-O-C(O)-C₁₋₆-alquila, -NH-C(O)-C₁₋₆-alquila, -C₁₋₆-alcóxi-C₁₋₆-alquila, -C₁₋₆-alquil-S-C₁₋₆-alquila ou hidróxi-C₁₋₆-alquila, cada um dos quais é substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R³⁴; ou
- 5 • -C₁₋₆-alquil-NR¹⁹R²⁰, -C₂₋₆-alquenil-NR¹⁹R²⁰, -C₁₋₆-alquil-S-R²¹, -C₁₋₆-alquil-S(O)-R²¹, -C₁₋₆-alquil-S(O)₂-R²¹, -S(O)₂-R²¹, -S(O)₂-N(R¹⁹)(C₁₋₆-alquil)-C(O)-NR²²R²³ ou -S(O)₂-NR¹⁹R²⁰, cada um dos quais é substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R²⁵; ou
- 10 • -C(O)NR²²R²³, -C₁₋₆-alquil-C(O)NR²²R²³ cada um dos quais é substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R²⁵; ou dois de R⁷, R⁸ e R⁹ podem ser tomados juntos para formarem uma ponte C₂₋₅-alquilenos; a ponte C₂₋₅-alquilenos é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R¹⁶; ou
- 15 • carbóxi, nitro, hidróxi, -SCN; ou
- C₂₋₆-alquenila, C₂₋₆-alquinila, C₁₋₆-alquenilóxi, C₂₋₆-alqueniltio, C₃₋₆-cicloalquila, C₃₋₆-cicloalquil-C₁₋₆-alquila, C₃₋₆-cicloalcóxi, C₃₋₆-cicloalquil-C₁₋₆-alquiltio, -C(O)-O-C₁₋₆-alquila, formila, -C(O)-C₁₋₆-alquila, -C₁₋₆-alquil-C(O)-O-C₁₋₆-alquil, carbóxi-C₁₋₆-alquila cada um dos quais é opcionalmente substituído
- 20 com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R¹⁶; ou
- heteroarila, heteroaril-C₁₋₆-alquila, heteroaril-C₁₋₆-alcóxi, heteroaril-C₁₋₆-alquiltio, heteroaril-tio-C₁₋₆-alquila, heteroaril-óxi-C₁₋₆-alquila, heteroarilóxi, heteroariltio, -C(O)-arila ou -C(O)-heterorarila, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R¹⁷; ou
- 25 • C₃₋₈-cicloalquila, C₃₋₈-cicloalquenila, C₃₋₈-cicloalquiltio, C₃₋₈-cicloalquil-C₁₋₆-alquila, C₃₋₈-cicloalquenil-C₁₋₆-alquila, C₃₋₆-cicloalquil-C₁₋₆-alcóxi, C₃₋₆-cicloalquil-C₁₋₆-alquiltio, cada um dos quais é opcionalmente substituído na parte cicloalquila com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R¹⁸; ou
- 30 • C₃₋₈-heterociclila, C₃₋₈-heterocicliil-C₁₋₆-alquila, C₃₋₈-heterocicliil-C₁₋₆-alquiltio, C₃₋₈-heterocicliiltio, C₃₋₈-heterocicliil-amino-C₁₋₆-alquila ou -C(O)-C₃₋₈-

heterociclila, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{16} ; ou

- C_{1-6} -alquil- $NR^{36}R^{37}$, $-C_{2-6}$ -alquenil- $NR^{36}R^{37}$ ou $-S(O)_2-NR^{36}R^{37}$, cada um opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{25} ; ou $-C(O)NR^{36}R^{37}$, $-C_{1-6}$ -alquil- $C(O)NR^{36}R^{37}$ $-C_{1-6}$ -alquil-NH- $NR^{22}R^{23}$, $-C_{1-6}$ -alquil-NH- $C(O)-C_{1-6}$ -alquil- $NR^{22}R^{23}$, cada um opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{26} ;

- se mais de um substituinte R^7 , R^8 e R^9 estiver presente em A este R^7 , R^8 e R^9 adicionado pode ser selecionado de halogênio ou C_{1-6} -alquila;

- R^{16} , R^{17} e R^{18} são independentemente C_{1-6} -alquila, halogênio, nitro, ciano, hidróxi, carbóxi, oxo, $-CF_3$, carbóxi- C_{1-6} -alquila, hidróxi- C_{1-6} -alquila, $-C_{1-6}$ -alquil- $C(O)-O-C_{1-6}$ -alquila, $-C_{1-6}$ -alquil- $C(O)-NR^{19}R^{20}$, $-C(O)-O-C_{1-6}$ -alquila, $-C(O)-C_{1-6}$ -alquil- $C(O)-C_{1-6}$ -alquila, $-NR^{19}R^{20}$, $-NHS(O)_2C_{1-6}$ -alquila, $-NHS(O)_2CF_3$, $-C(O)NR^{19}R^{20}$, $-S(O)_2C_{1-6}$ -alquila, $-S(O)_2CF_3$, $-S(O)_2CH_2CF_3$ ou $-S(O)_2NR^{19}R^{20}$;

- R^{34} é halogênio, nitro, ciano, hidróxi, carbóxi, $-CF_3$; ou carbóxi- C_{1-6} -alquila, $-C_{1-6}$ -alquil- $C(O)-O-C_{1-6}$ -alquila, $-C(O)-O-C_{1-6}$ -alquila ou $-C(O)-C_{1-6}$ -alquil- $C(O)-C_{1-6}$ -alquila cada uma opcionalmente substituída com um ou mais halogênios;

- R^{19} e R^{20} representam independentemente hidrogênio, C_{1-6} -alquila, C_{2-6} -alquenila, hidróxi- C_{1-6} -alquila, carbóxi- C_{1-6} -alquila, arila, heteroarila, C_{3-8} -cicloalquila, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-6} -alquila, C_{3-8} -heterociclila, aril- C_{1-6} -alquila, C_{3-8} -heterociclil- C_{1-6} -alquila, $-C(O)-O-C_{1-6}$ -alquila, $-C_{1-6}$ -alquil- $C(O)-O-C_{1-6}$ -alquila, $-C_{1-6}$ -alquil- $NR^{22}R^{23}$ ou $-S(O)_2-C_{1-6}$ -alquila, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{24} , ou R^{19} e R^{20} junto com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel heterocíclico de 3 a 8 membros com o dito átomo de nitrogênio, o anel heterocíclico contendo opcionalmente um ou dois heteroátomos adicionais selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre, o anel heterocíclico é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{24} ;

R^{21} é selecionado de

- C_{1-6} -alquila, C_{2-6} -alquenila, carbóxi- C_{1-6} -alquila, C_{1-6} -alquilamino- C_{1-6} -alquila ou hidróxi- C_{1-6} -alquila, $-C_{1-6}$ -alquil- $NR^{22}R^{23}$; ou

5 • arila, heteroarila, aril- C_{1-6} -alquila ou heteroaril- C_{1-6} -alquila, em que a parte arila ou heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{24} ; ou

- C_{3-8} -cicloalquila, C_{3-8} -cicloalquenila, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-6} -alquil, C_{3-8} -cicloalquenil- C_{1-6} -alquila;

10 R^{22} e R^{23} são independentemente selecionados de hidrogênio, C_{1-6} -alquila, carbóxi- C_{1-6} -alquila, $-C_{1-6}$ -alquil-C(O)-O- C_{1-6} -alquila, $-C(O)-O-C_{1-6}$ -alquila, $-C_{1-6}$ -alquil-S(O)₂- C_{1-6} -alquila, $-C_{1-6}$ -alquil-S(O)₃H, C_{3-8} -cicloalquila, arila ou heteroarila; ou R^{22} e R^{23} junto com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel heterocíclico de 3 a 8 membros com o dito átomo de nitrogênio, e o anel heterocíclico contendo opcionalmente um ou dois heteroátomos

15 adicionais selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre, o anel heterocíclico é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{24} ;

20 R^{36} e R^{37} são independentemente selecionados de carbóxi- C_{1-6} -alquila, $-C_{1-6}$ -alquil-C(O)-O- C_{1-6} -alquila, $-C(O)-O-C_{1-6}$ -alquila, $-C_{1-6}$ -alquil-S(O)₂- C_{1-6} -alquila, C_{3-8} -cicloalquila, arila ou heteroarila; ou R^{36} e R^{37} junto com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel heterocíclico de 3 a 8 membros com o dito átomo de nitrogênio, o anel heterocíclico contendo opcionalmente um ou dois heteroátomos adicionados selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre, o anel heterocíclico é opcionalmente substituído com um ou

25 mais substituintes independentemente selecionados de R^{24} ;

30 R^{24} é halogênio, nitro, ciano, hidróxi, carbóxi, oxo, $-CF_3$, C_{1-6} -alquila, hidróxi- C_{1-6} -alquila, carbóxi- C_{1-6} -alquila, $-C(O)-C_{1-6}$ -alquila, $-C(O)-C_{3-8}$ -cicloalquila, $-C(O)$ -arila, $-C(O)$ -heteroarila, $-C(O)-C_{3-8}$ -heterociclil-C(O)-O- C_{1-6} -alquila, $-C_{1-6}$ -alquil-C(O)-O- C_{1-6} -alquila, arila, heteroarila, aril- C_{1-6} -alquila, heteroaril- C_{1-6} -alquila, C_{3-8} -cicloalquila, C_{3-8} -heterociclila, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-6} -alquila, C_{3-8} -heterociclil- C_{1-6} -alquila, $-C_{1-6}$ -alquil-C(O)- C_{3-8} -heterociclila, $-C(O)-O-C_{1-6}$ -alquil-arila, $-NH-S(O)_2R^{28}$ ou $-S(O)_2R^{28}$, em que cada porção cíclica é opcio-

nalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{29} ;

R^{25} e R^{26} são independentemente C_{1-6} -alquila, halogênio, nitro, ciano, hidróxi, $-C(O)-O-C_{1-6}$ -alquila, carbóxi, $-C_{1-6}$ -alquil- $C(O)-O-C_{1-6}$ -alquila, carbóxi- C_{1-6} -alquila, carbóxi- C_{3-8} -cicloalquila, $-CF_3$, $-S(O)_2CH_3$ ou $-S(O)_2NH_2$;

R^{28} é C_{1-6} -alquila, carbóxi- C_{1-6} -alquila, $-C_{1-6}$ -alquil- $C(O)-O-C_{1-6}$ -alquila, C_{3-8} -cicloalquila, arila, aril- C_{1-6} -alquila, heteroarila opcionalmente substituída com C_{1-6} -alquila, $-NH_2$ ou $-N(CH_3)_2$;

R^{29} é halogênio, nitro, ciano, hidróxi, carbóxi, oxo, $-CF_3$, C_{1-6} -alquila ou C_{1-6} -alcóxi;

R^{35} é halogênio, nitro, ciano, hidróxi, $-C(O)-O-C_{1-6}$ -alquila, carbóxi, $-C_{1-6}$ -alquil- $C(O)-O-C_{1-6}$ -alquila, carbóxi- C_{1-6} -alquila, $-CF_3$, $-S(O)_2CH_3$ ou $-S(O)_2NH_2$;

bem como qualquer sal dele com um ácido ou base farmacêuticamente aceitável, ou qualquer isômero óptico ou mistura de isômeros ópticos, incluindo uma mistura racêmica, ou quaisquer formas tautoméricas.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R^1 é C_{1-8} -alquila, C_{2-8} -alquenila, arila, heteroarila, C_{3-9} -cicloalquil- C_{1-6} -alquila, C_{3-8} -cicloalquil- C_{2-6} -alquenila, C_{3-8} -cicloalquenil- C_{1-6} -alquila, C_{3-8} -cicloalquenil- C_{2-6} -alquenila, C_{3-8} -heterocicil- C_{1-6} -alquila, C_{3-8} -heterocicil- C_{2-6} -alquenila, C_{3-8} -heterocicloalquenil- C_{1-6} -alquila, C_{3-8} -heterocicloalquenil- C_{2-6} -alquenila, aril- C_{1-6} -alquila ou aril- C_{2-6} -alquenila, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes R^3 , R^4 , R^5 e R^6 .

3. Composto de acordo com a reivindicação 2, em que R^1 é C_{1-8} -alquila, C_{2-8} -alquenila, arila, heteroarila, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-6} -alquila, C_{3-8} -cicloalquil- C_{2-6} -alquenila, C_{3-8} -cicloalquenil- C_{1-6} -alquila, C_{3-8} -cicloalquenil- C_{2-6} -alquenila, aril- C_{1-6} -alquila ou aril- C_{2-6} -alquenila, cada uma das quais é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes R^3 , R^4 , R^5 e R^6 .

4. Composto de acordo com a reivindicação 3, em que R^1 é C_{1-8} -alquila, C_{2-8} -alquenila, arila, heteroarila, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-6} -alquila, C_{3-8} -cicloalquenil- C_{1-6} -alquila ou aril- C_{1-6} -alquila, cada uma das quais é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes R^3 , R^4 , R^5 e R^6 .

5. Composto de acordo com a reivindicação 4, em que R^1 é C_{1-8} -alquila, C_{2-8} -alquenila, fenila, piridinila, benzo[1,3]dioxolila, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-6} -alquila, C_{3-8} -cicloalquenil- C_{1-6} -alquila ou fenil- C_{1-6} -alquila, cada uma das quais é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes R^3 , R^4 , R^5 e R^6 .

5 6. Composto de acordo com a reivindicação 5, em que R^1 é metila, etila, propila, butila, 3-metil-butila, 2,2-dimetilpropila, 1,3,-dimetilbutila, isopropila, 3-metil-but-2-enil etenila, propenila, butenila, ciclopropil-metila, ciclopropil-etila, ciclopropil-propila, ciclobutil-metila, ciclobutil- etila, ciclobutil-propila, ciclo-
 10 pentil-metila, ciclopentil-etila, ciclopentil-propila, cicloexil- metila, cicloexil-etila, cicloexil-propila, cicloeptil-metila, cicloeptil-etila, cicloeptil-propila, cicloexenil-metila, cicloexenil-etila, cicloexenil-propila, cicloeptenil- metila, cicloeptenil-etila, cicloeptenil-propila, fenila, piridinila, benzo[1,3]dioxolila, diidro-1H-indolila, benzila, fenetila, fenil-propila, biciclo[2.2.1]heptenil-metila ou biciclo[2.2.1]heptil-metila, cada uma das quais é opcionalmente substituída com um ou mais substitu-
 15 tuintes R^3 , R^4 , R^5 e R^6 .

7. Composto de acordo com a reivindicação 6, em que R^1 é metila, etila, propila, butila, 3-metil-butila, 2,2-dimetilpropila, 1,3,-dimetilbutila, isopropila, 3-metil-but-2-enil etenila, cicloexil-metila, cicloexil-etila, cicloexil-propila, cicloexenil-metila, cicloexenil-etila, cicloexenil-propila, cicloeptenil-metila, cicloeptenil-etila, fenila, piridinila, benzo[1,3]dioxolila, diidro-1 H-indolila, benzila, fenetila, fenilpropila, bici- clo[2.2.1]heptenil-metila ou biciclo[2.2.1]heptil-metila, cada uma das quais é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes R^3 , R^4 , R^5 e R^6 .

8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a
 25 7, em que R^2 é C_{1-8} -alquila, C_{3-8} -cicloalquila, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-8} -alquila ou C_{3-8} -cicloalquenila, cada uma das quais é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes R^{30} , R^{31} , R^{32} e R^{33} .

9. Composto de acordo com a reivindicação 8, em que R^2 é C_{3-8} -cicloalquila ou C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-8} -alquila opcionalmente substituída com um ou
 30 mais substituintes R^{30} , R^{31} , R^{32} e R^{33} .

10. Composto de acordo com a reivindicação 9, em que R^2 é C_{3-8} -cicloalquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes R^{30} , R^{31} ,

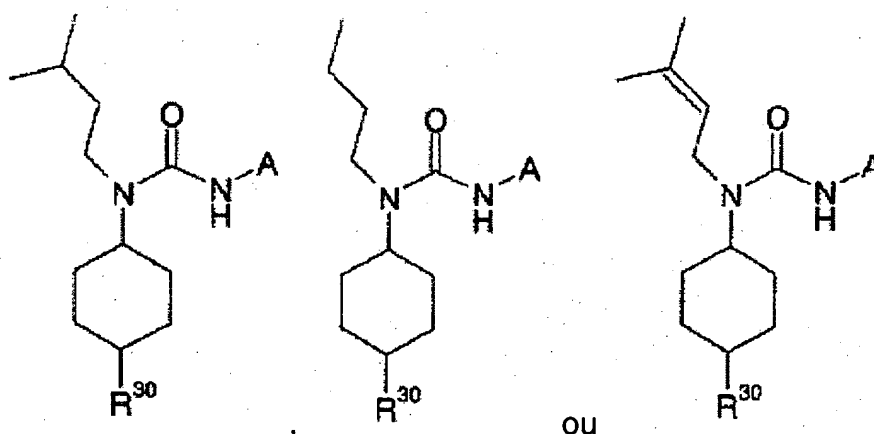
R^{32} e R^{33} .

11. Composto de acordo com a reivindicação 8, em que R^2 é metila, etila, propila, butila, pentila, hexila, 3-metilbutila, 3,3-dimetilbutila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, ciclopropilmetila, ciclobutilmetila, ciclopentilmetila, cicloexilmetila ou ciclopentiletila, cada uma das quais pode ser substituída com R^{30} .

12. Composto de acordo com a reivindicação 11, em que R^2 é ciclopentilmetila ou cicloexilmetila, cada uma das quais pode ser opcionalmente substituída com R^{30} .

13. Composto de acordo com a reivindicação 11, em que R^2 é cicloexila opcionalmente substituída com R^{30} .

14. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, que é



em que A e R^{30} são conforme definidos na reivindicação 1.

15. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, em que R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{30} , R^{31} , R^{32} e R^{33} são independentemente selecionados do grupo consistindo em

- halogênio, hidróxi, carbóxi, $-CF_3$; ou
- $-NR^{10}R^{11}$; ou

20 • C_{1-6} -alquila, C_{2-6} -alquenila, C_{1-6} -alcóxi, C_{3-6} -alquenilóxi, C_{3-8} -cicloalquila, C_{3-8} -cicloalcóxi, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-6} -alquila, C_{3-6} -cicloalquil- C_{1-6} -alcóxi, C_{3-8} -cicloalquenil- C_{1-6} -alcóxi, fenil- C_{1-6} -alcóxi, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente se-

lecionados de R^{12} ; ou

- Fenila, fenóxi, benzilóxi, indanilóxi, benzo[1,3]dioxolilóxi, feniltio ou benziltio; ou

- $-C(O)-R^{27}$, $-S(O)_2-R^{27}$, $-C(O)-NR^{13}R^{14}$ ou $-S(O)_2-NR^{13}R^{14}$; ou

5 • dois substituintes selecionados de R^3 , R^4 , R^5 e R^6 ligados aos mesmos átomos ou adjacentes podem formar um radical $-O-(CH_2)1-3-O-$.

16. Composto de acordo com a reivindicação 15, em que R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{30} , R^{31} , R^{32} e R^{33} são independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, $-CF_3$, C_{1-6} -alquila, C_{2-6} -alquenila, C_{1-6} -alcóxi, fenila, fenóxi, benzilóxi, indanilóxi, benzo[1,3]dioxolilóxi, feniltio, benziltio, fenil- C_{1-6} -alcóxi, C_{3-8} -cicloalquila, C_{3-8} -cicloalcóxi ou C_{3-6} -cicloalquil- C_{1-6} -alcóxi, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{12} ; ou $-NR^{10}R^{11}$, $-C(O)-R^{27}$, $-S(O)_2-R^{27}$, $-C(O)-NR^{13}R^{14}$ ou $-S(O)_2-NR^{13}R^{14}$.

15 17. Composto de acordo com a reivindicação 16, em que R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, CF_3 , C_{1-6} -alquila, C_{1-6} -alcóxi, fenóxi, benzilóxi, feniltio, benziltio, C_{3-8} -cicloalquila, C_{3-8} -cicloalcóxi ou C_{3-6} -cicloalquil- C_{1-6} -alcóxi, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{12} ; ou $-NR^{10}R^{11}$, $-C(O)-R^{27}$, $-S(O)_2-R^{27}$, $-C(O)-NR^{13}R^{14}$ ou $-S(O)_2-NR^{13}R^{14}$.

25 18. Composto de acordo com a reivindicação 16, em que R^{30} , R^{31} , R^{32} e R^{33} são independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, CF_3 , C_{1-6} -alquila, C_{2-6} -alquenila, C_{1-6} -alcóxi, fenila, fenóxi, benzilóxi, feniltio, benziltio, C_{3-8} -cicloalquila, C_{3-8} -cicloalcóxi ou C_{3-6} -cicloalquil- C_{1-6} -alcóxi, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{12} ; ou $-C(O)-R^{27}$, $-S(O)_2-R^{27}$, $-C(O)-NR^{13}R^{14}$ ou $-S(O)_2-NR^{13}R^{14}$.

30 19. Composto de acordo com a reivindicação 16, em que R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{30} , R^{31} , R^{32} e R^{33} são independentemente selecionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, $-CF_3$, metila, etila, propila, butila, isopropila, terc-butila, etenila, propenila, butenila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, feni-

la, metóxi, etóxi, propóxi, butóxi, isopropóxi, isobutóxi, terc-butóxi, ciclohexilóxi, fenóxi, benzilóxi, indanilóxi, benzo[1,3]dioxolilóxi, ciclopropil-metóxi, ciclopropil-etóxi, ciclopropil-propóxi, ciclobutil-metóxi, ciclobutil-etóxi, ciclobutil-propóxi, ciclopentil-metóxi, ciclopentil-etóxi, ciclopentil-propóxi, cicloexil-metóxi, cicloexil-etóxi, cicloexil-propóxi, cicloeptil-metóxi, cicloeptil-etóxi, cicloeptil-propóxi, feni-
 5 letóxi, feniltio ou benziltio, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{12} ; ou - $NR^{10}R^{11}$, - $C(O)-R^{27}$, - $S(O)_2-R^{27}$, - $C(O)-NR^{13}R^{14}$ ou - $S(O)_2-NR^{13}R^{14}$.

20. Composto de acordo com a reivindicação 19, em que R^3 , R^4 , R^5
 10 e R^6 são independentemente selecionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, - CF_3 , metila, etila, propila, isopropila, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, isobutóxi, terc-butóxi, cicloexilóxi, fenóxi, benzilóxi, indanilóxi, benzo[1,3]dioxolilóxi, feniletóxi, feniltio ou benziltio, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{12} ; ou -
 15 $NR^{10}R^{11}$, - $C(O)-R^{27}$, - $S(O)_2-R^{27}$, - $C(O)-NR^{13}R^{14}$ ou - $S(O)_2-NR^{13}R^{14}$.

21. Composto de acordo com a reivindicação 19, em que R^{31} , R^{32} e R^{33} são independentemente selecionados do grupo consistindo em metila, etila, propila, isopropila, terc-butila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, fenila, metóxi, etóxi, propóxi, butóxi, terc-butóxi, benzilóxi ou ciclopropil-metóxi,
 20 cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{12} .

22. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, em que R^{10} e R^{11} representam independentemente hidrogênio, C_{1-6} -alquila, - $C(O)-C_{1-6}$ -alquila, carbóxi- C_{1-6} -alquila, $C(O)-C_{3-8}$ -cicloalquila ou $S(O)_2-C_{1-6}$ -
 25 alquila.

23. Composto de acordo com a reivindicação 22, em que R^{10} e R^{11} representam independentemente hidrogênio, - $C(O)-C_{1-6}$ -alquila, - $C(O)-C_{3-8}$ -cicloalquila ou $S(O)_2-C_{1-6}$ -alquila.

24. Composto de acordo com a reivindicação 22, em que R^{10} e R^{11}
 30 representam independentemente hidrogênio, metila, etila, propila, butila, - $C(O)$ -metila, - $C(O)$ -etila, - $C(O)$ -propila, - $C(O)$ -isopropila, - $C(O)$ -butila, - $C(O)$ -ciclopentila, - $S(O)_2$ -metila, carbóxi-etila, carbóxi-propila ou carbóxi-butila.

25. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, em que R^{27} é C_{1-6} -alquila, C_{1-6} -alcóxi, C_{2-6} -alquenila, C_{2-6} -alquinila, C_{3-8} -cicloalquila, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-6} -alquila, arila, aril- C_{1-6} -alquila, aril- C_{2-6} -alquenila, heteroarila, heteroaril- C_{1-6} -alquila, carbóxi- C_{1-6} -alquila, C_{1-6} -alcóxi- C_{1-6} -alquila, C_{1-6} -alquiltio- C_{1-6} -alquila, $R^{10}HN$ - C_{1-6} -alquila, $R^{10}R^{11}N$ - C_{1-6} -alquila, $R^{10}R^{11}N$ - $S(O)_2$ - C_{1-6} -alquila ou $R^{10}R^{11}N$ - $C(O)$ - C_{1-6} -alquila, cada uma das quais é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{12} .

26. Composto de acordo com a reivindicação 25, em que R^{27} é C_{1-6} -alquila, C_{1-6} -alcóxi, C_{3-8} -cicloalquila, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-6} -alquila, aril- C_{2-6} -alquenila, arila, heteroarila, aril- C_{1-6} -alquila, heteroaril- C_{1-6} -alquila, carbóxi- C_{1-6} -alquila, C_{1-6} -alcóxi- C_{1-6} -alquila, $R^{10}HN$ - C_{1-6} -alquila, $R^{10}R^{11}N$ - C_{1-6} -alquila, $R^{10}R^{11}N$ - $S(O)_2$ - C_{1-6} -alquila ou $R^{10}R^{11}N$ - $C(O)$ - C_{1-6} -alquila, cada uma das quais é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{12} .

27. Composto de acordo com a reivindicação 26, em que R^{27} é C_{1-6} -alquila, C_{1-6} -alcóxi, C_{3-8} -cicloalquila, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-6} -alquila, arila, heteroaril- C_{1-6} -alquila, aril- C_{1-6} -alquila, C_{1-6} -alcóxi- C_{1-6} -alquila, carbóxi- C_{1-6} -alquila ou heteroarila, cada uma das quais é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{12} .

28. Composto de acordo com a reivindicação 27, em que R^{27} é metila, etila, propila, n-butila, isobutila, 2,2,2-trifluoretila, ciclopropila, ciclopentila, ciclopropilmetila, fenila, piridila, tiofeno, imidazol ou tiazol, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{12} .

29. Composto de acordo com a reivindicação 28, em que R^{27} é metila, etila, propila, n-butila, isobutila, 2,2,2-trifluoretila, ciclopropila, ciclopentila, ciclopropilmetila, fenila, piridila, tiofeno, imidazol ou tiazol.

30. Composto de acordo com a reivindicação 29, em que R^{27} é metila, etila ou propila.

31. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30, em que R^{12} é halogênio, $-CF_3$, $-CN$, C_{1-6} -alquila, C_{1-6} -alcóxi, C_{1-6} -alquiltio,

C₂₋₆-alquenilóxi, C₃₋₈-cicloalquilóxi, C₃₋₈-cicloalquenilóxi, arilóxi, aril-C₁₋₆-alcóxi, aril-C₁₋₆-alquenilóxi, C₃₋₈-cicloalquil-C₁₋₆-alcóxi, C₃₋₈-cicloalquil-C₁₋₆-alquenilóxi, C₃₋₈-heterociclí-C₁₋₆-alcóxi ou C₃₋₈-heterociclí-C₁₋₆-alquenilóxi, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R³⁸; ou NR¹⁰R¹¹ ou -S(O)₂-C₁₋₆-alquila.

32. Composto de acordo com a reivindicação 31, em que R¹² é halogênio, -CF₃, -CN, C₁₋₆-alquila, C₁₋₆-alcóxi, C₁₋₆-alquiltio, C₃₋₈-cicloalquilóxi, arilóxi, aril-C₁₋₆-alcóxi, C₃₋₈-cicloalquil-C₁₋₆-alcóxi ou C₃₋₈-heterociclí-C₁₋₆-alcóxi, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R³⁸; ou NR¹⁰R¹¹ ou -S(O)₂-C₁₋₆-alquila.

33. Composto de acordo com a reivindicação 32, em que R¹² é F, Cl, Br, -CF₃, -CN, metila, etila, propila, butila, isopropila, terc-butila, metóxi, metiltio, etóxi, propóxi, butóxi, fenóxi, benzilóxi, ciclopropil-metóxi, ciclopropil-etóxi, ciclobutil-metóxi, ciclobutil-etóxi, ciclopentil-metóxi, ciclopentil-etóxi, cicloexil-metóxi, cicloexil-etóxi, -NHC(O)CH₃ ou -S(O)₂-CH₃.

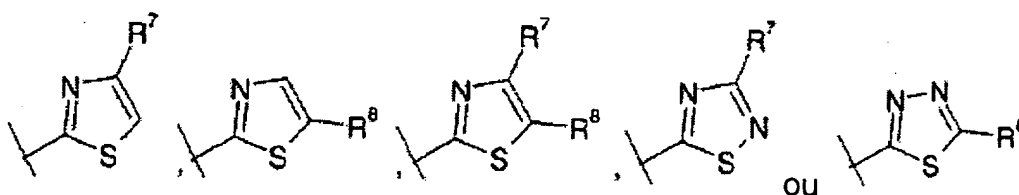
34. Composto de acordo com a reivindicação 33, em que R¹² é F, Cl, Br, -CF₃, -CN, metila, etila, isopropila, terc-butila, metóxi, metiltio, etóxi, ciclopropil-metóxi, -NHC(O)CH₃ ou -S(O)₂-CH₃.

35. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34, em que R¹³ e R¹⁴ são independentemente selecionados de hidrogênio e C₁₋₆-alquila; ou R¹³ e R¹⁴ junto com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel heterocíclico de 3 a 8 membros com o dito átomo de nitrogênio.

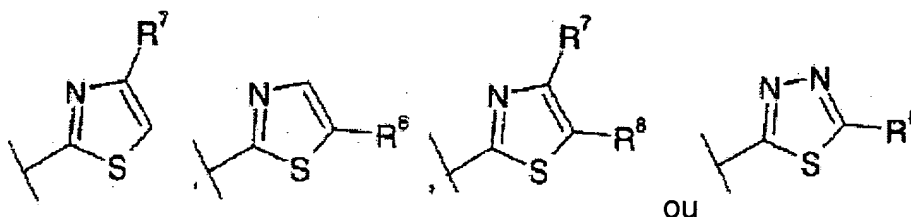
36. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 35, em que R¹⁵ é selecionado de F, Cl, Br, hidróxi, carbóxi, -CF₃ ou C₁₋₆ alquila.

37. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 36, em que R³⁸ é F, Cl, Br, metila ou etila.

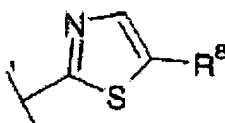
38. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 38, em que A é



39. Composto de acordo com a reivindicação 38, em que A é



40. Composto de acordo com a reivindicação 39, em que A é



41. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 40, em que A é substituído com pelo menos um substituinte R⁷, R⁸ ou R⁹ independentemente selecionado de

- C₁₋₆-alquila, C₁₋₆-alquiltio, C₃₋₆-cicloalquiltio, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R³⁴; ou

- C₁₋₆-alquil-NR¹⁹R²⁰, -S(O)₂-R²¹, -S(O)₂-NR¹⁹R²⁰ ou -S(O)₂-N(R¹⁹)(C₁₋₆-alquil)-C(O)-NR²²R²³, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R²⁵; ou

- -C(O)-O-C₁₋₆-alquila, C₃₋₆-cicloalquil-C₁₋₆-alquiltio ou carbóxi-C₁₋₆-alquila, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R¹⁶; ou

- C₃₋₈-cicloalquila ou C₃₋₈-cicloalquiltio, cada um dos quais é substituído na parte cicloalquila com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R¹⁸; ou

- -C₁₋₆-alquil-NR³⁶R³⁷ ou -S(O)₂-NR³⁶R³⁷, cada um opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R²⁵; ou

- C₁₋₆-alquil-C(O)NR³⁶R³⁷ ou -C₁₋₆-alquil-NH-C(O)-C₁₋₆-alquil-NR²²R²³, cada opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R²⁶.

42. Composto de acordo com a reivindicação 41, em que A é subs-

tituído com pelo menos um substituinte R^7 , R^8 ou R^9 independentemente selecionado de

- C_{1-6} -alquiltio substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{34} ; ou

5 • $-S(O)_2-R^{21}$, $-S(O)_2-NR^{19}R^{20}$ ou $-S(O)_2-N(R^{19})(C_{1-6}\text{-alquil})-C(O)-NR^{22}R^{23}$; ou

- $-C(O)-O-C_{1-6}$ -alquila, que é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{16} .

10 43. Composto de acordo com a reivindicação 42, em que A é substituído com pelo menos um substituinte R^7 , R^8 ou R^9 independentemente selecionado de

- metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio ou 2- metilpropiltio, cada um dos quais é substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{34} ; ou

15 • $-S(O)_2-R^{21}$, $-S(O)_2-NR^{19}R^{20}$ ou $-S(O)_2-N(R^{19})-CH_2-C(O)-NR^{22}R^{23}$; ou

- $-C(O)-O-CH_2CH_3$.

20 44. Composto de acordo com a reivindicação 43, em que A é substituído com pelo menos um substituinte R^7 , R^8 ou R^9 independentemente selecionado de metiltio, isopropiltio, etiltio ou 2-metilpropiltio cada um dos quais é substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{34} .

25 45. Composto de acordo com a reivindicação 43, em que R^7 , R^8 ou R^9 é independentemente selecionado de $-S(O)_2-R^{21}$.

25 46. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações a 1 a 45, em que se mais de um substituinte R^7 , R^8 e R^9 estiver presente em A este R^7 , R^8 ou R^9 adicional pode ser selecionado de metila, etila, propila, butila, Cl, F ou Br.

30 47. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 46, em que R^{16} , R^{17} e R^{18} são independentemente halogênio, carbóxi ou carbóxi- C_{1-6} -alquila.

48. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a

47, em que R^{34} é carbóxi, carbóxi- C_{1-6} -alquila ou $-C(O)-O-C_{1-6}$ -alquila.

49. Composto de acordo com a reivindicação 48, em que R_{34} é carbóxi.

50. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 49, em que R^{19} e R^{20} representam independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila ou carbóxi- C_{1-6} -alquila, ou R^{19} e R^{20} junto com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel heterocíclico de 3 a 8 membros com o dito átomo de nitrogênio; o anel heterocíclico contendo opcionalmente um ou dois heteroátomos adicionados selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre, o anel heterocíclico é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{24} .

51. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 50, em que R^{21} é selecionado de C_{1-6} -alquila ou carbóxi- C_{1-6} -alquila.

52. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 51, em que R^{22} e R^{23} são independentemente selecionados de C_{1-6} -alquila.

53. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 52, em que R^{36} e R^{37} são independentemente selecionados de carbóxi- C_{1-6} -alquila.

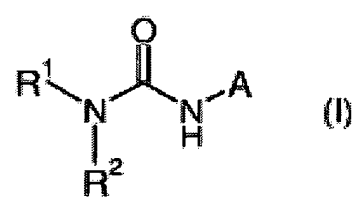
54. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 53, em que R^{24} é carbóxi ou carbóxi- C_{1-6} -alquila.

55. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 54, em que R^{25} e R^{26} são independentemente selecionados de carbóxi ou carbóxi- C_{1-6} -alquila.

56. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 55, em que R^{28} é C_{1-6} -alquila, carbóxi- C_{3-8} -cicloalquila ou carbóxi- C_{1-6} -alquila.

57. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 56, em que R_{29} é F, Cl, Br ou carbóxi.

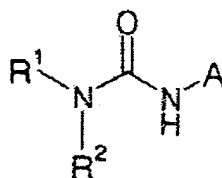
58. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 57, em que R^{35} é F, Cl, Br ou carbóxi.



RESUMO

Patente de Invenção: "**ATIVADORES DE URÉIA GLUCOCINASE**".

A presente invenção refere-se a um composto da fórmula geral (I)



(I)

em que os substituintes são definidos mais no pedido de patente, bem como
5 suas modalidades adicionais descritas nas modalidades anexas.

A presente invenção também provê uso dos compostos da invenção para preparação de um medicamento para o tratamento de várias doenças, por exemplo, para o tratamento de diabetes do tipo 2.