REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA ECONOMIA
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº PI 0820171-4

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: PI 0820171-4

(22) Data do Depósito: 17/11/2008

(43) Data da Publicação Nacional: 29/08/2017

(51) Classificação Internacional: C07D 211/46; C07D 211/58; C07D 401/12; C07D 401/14; C07D 405/14; C07D 409/14; A61K 31/4427; A61K 31/4523; A61P 3/00; A61P 9/00.

(30) Prioridade Unionista: US 61/013,924 de 14/12/2007; US 60/988,721 de 16/11/2007; US 60/990,554 de 27/11/2007; US 60/990,558 de 27/11/2007; US 60/991,189 de 29/11/2007.

(54) Título: COMPOSTOS DE CARBOXAMIDA, SULFONAMIDA E AMINA PARA DISTÚRBIOS METABÓLICOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DOS MESMOS

(73) Titular: RIGEL PHARMACEUTICALS, INC., Companhia Norte Americana. Endereço: 1180 Veterans Boulevard, South San Francisco, California 94080, ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA(US)

(72) Inventor: HUI HONG; XIANG XU; JIAXIN YU; RAJINDER SINGH; IHAB S. DARWISH; SAMBAIAH THOTA.

(87) Publicação PCT: WO 2009/065131 de 22/05/2009

Prazo de Validade: 10 (dez) anos contados a partir de 23/02/2021, observadas as condições legais

Expedida em: 23/02/2021

Assinado digitalmente por:
Liane Elizabeth Caldeira Lage
Diretora de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

COMPOSTOS DE CARBOXAMIDA, SULFONAMIDA E AMINA PARA DISTÚRBIOS METABÓLICOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DOS MESMOS

REFERÊNCIA CRUZADA AOS PEDIDOS RELACIONADOS

[1] Este pedido reivindica o benefício das datas de depósito mais iniciais dos Pedidos de Patente Provisórios U.S. seriais nº 60/988.721, depositado em 16 de Novembro de 2007; serial nº 60/990.554, depositado em 27 de Novembro de 2007; serial nº 60/990.558, depositado em 27 de Novembro de 2007; serial nº 60/991.189, depositado em 29 de Novembro de 2007; e serial nº 61/013.924, depositado em 14 de Dezembro de 2007, cada um dos quais é por meio deste incorporado aqui por referência em sua totalidade.

FUNDAMENTOS

Campo

[2] A invenção geralmente diz respeito a compostos, composições farmacêuticas e métodos de uso dos compostos e composições que os contenham. A invenção mais particularmente diz respeito a certos compostos de carboxamida, sulfonamida e amina e composições farmacêuticas destes, e a métodos de tratar e prevenir distúrbios metabólicos tais como diabete tipo II, aterosclerose e doença cardiovascular usando certos compostos de carboxamida, sulfonamida e amina.

Fundamento Técnico

[3] Adiponectina é um hormônio de proteína exclusivamente expressado em e secretado do tecido adiposo e é a proteína específica de adipose mais abundante. Adiponectina foi implicada na modulação de glicose e metabolismo de lipídeo em tecidos sensíveis à insulina. Níveis de adiponectina circulante diminuídos foram demonstrados em alguns estados resistentes à insulina, tais como obesidade e diabete melito tipo 2 e também em pacientes com aterosclerose coronariana, aterosclerose e hipertensão.

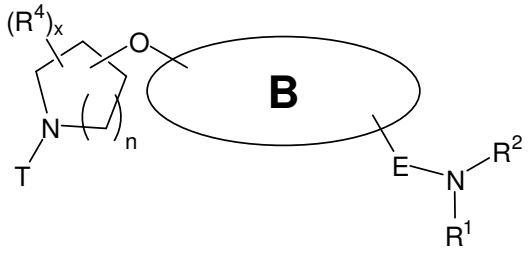
Níveis de adiponectina são positivamente correlacionados com sensibilidade à insulina, níveis de HDL (lipoproteína de densidade alta) e eliminação de glicose estimulada por insulina e inversamente correlacionados com níveis de adiposidade e glicose, insulina e triglicerídeo. Medicamentos de tiazolidinodiona, que realçam sensibilidade à insulina através da ativação do receptor-γ ativado por proliferador de peroxissoma, aumentam a produção de adiponectina endógena em seres humanos.

[4] Adiponectina liga seus receptores no fígado e músculo esquelético e deste modo ativa a via de proteína cinase ativada por 5'-AMP (AMPK). Os receptores 1 e 2 de adiponectina são proteínas ligadas à membrana encontradas no músculo esquelético e tecido hepático. Sendo uma enzima de multi-substrato, AMPK regula uma variedade de processos metabólicos, tais como transporte de glicose, glicólise e metabolismo de lipídeo. Ela age como um sensor de homeostase de energia celular e é ativada em resposta a alguns hormônios e contração muscular assim como aos sinais de estresse metabólico intracelular tais como exercício, isquemia, hipoxia e privação de nutrientes. Uma vez ativada, AMPK desvia em vias catabólicas (tais como oxidação de ácido graxo e glicólise) e desvia fora das vias de consumo de ATP (tais como lipogênese). Adiponectina melhora a sensibilidade à insulina estimulando-se diretamente a captação de glicose em adipócitos e músculo e aumentando-se a oxidação de ácido graxo em fígado e músculo, resultando em níveis de ácido graxo circulante reduzidos e teores de triglicerídeo intracelular reduzidos. Além disso, a adiponectina diminui concentração de glicogênio reduzindo-se a atividade de glicogênio sintase. Adiponectina também desempenha um papel protetivo contra inflamação e aterosclerose. Ela suprime a expressão de moléculas de adesão em células endoteliais vasculares e produção de citocina a partir de macrófagos, inibindo assim os processos inflamatórios que ocorrem durante as fases iniciais de aterosclerose. O que é necessário são compostos, composições farmacêuticas

e métodos de usá-los para tratar estados de doença associados com níveis de adiponectina circulante, tais como diabete tipo II, aterosclerose e doença cardiovascular.

SUMÁRIO

[5] Divulgados aqui são compostos tendo a fórmula estrutural (I)



(I)

ou um sal farmaceuticamente aceitável, pró-medicamento, solvato, hidrato, ou N-óxido deste, em que

"B" representa -(arila ou heteroarila)- substituído por w R^3 e k R^{14};

E é -C(O)-, -$S(O)_2$- ou uma ligação simples;

R^1 é H, -(alquila C_1-C_4) ou -C(O)O-(alquila C_1-C_4);

R^2 é -Hca, -Cak-$N(R^9)$-G-R^{22} ou -(alquila C_2-C_8)-$N(R^9)$-R^{24} em que um ou dois carbonos do (alquila C_2-C_8) são opcionalmente substituídos por -O-, -S- ou -$N(R^9)$- e R^{24} é -R^{23}, -G-R^{23}, ou -C(O)O-(alquila C_1-C_6);

cada R^3 é substituído em um carbono de benzo ou pirido do sistema de anel indicado por "B" e é independentemente selecionado de -(alquila C_1-C_6), -(haloalquila C_1-C_6), -(alquila C_0-C_6)-Ar, -(alquila C_0-C_6)-Het, -(alquila C_0-C_6)-Cak, -(alquila C_0-C_6)-Hca, -(alquila C_0-C_6)-L-R^7, -(alquila C_0-C_6)-NR^8R^9, -(alquila C_0-C_6)-OR^{10}, -(alquila C_0-C_6)-$C(O)R^{10}$, -(alquila C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogênio, -NO_2 e -CN;

w é 0, 1, 2 ou 3;

cada R^{14} é substituído em um carbono que não benzo, que não pirido do sistema de anel indicado por "B", e é independentemente

selecionado de -(alquila C_1-C_6), -(haloalquila C_1-C_6), -(alquila C_0-C_6)-Ar, -(alquila C_0-C_6)-Het, -(alquila C_0-C_6)-Cak, -(alquila C_0-C_6)-Hca, -(alquila C_0-C_6)-L-R^7, -(alquila C_0-C_6)-NR^8R^9, -(alquila C_0-C_6)-OR^{10}, -(alquila C_0-C_6)-$C(O)R^{10}$, -(alquila C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogênio, -NO_2 e -CN;

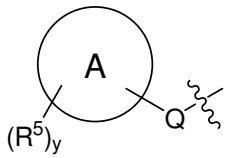
k é 0, 1 ou 2;

cada R^4 é independentemente selecionado de -(alquila C_1-C_6), -(haloalquila C_1-C_6), -(alquila C_0-C_6)-Ar, -(alquila C_0-C_6)-Het, -(alquila C_0-C_6)-Cak, -(alquila C_0-C_6)-Hca, -(alquila C_0-C_6)-L-R^7, -(alquila C_0-C_6)-NR^8R^9, -(alquila C_0-C_6)-OR^{10}, -(alquila C_0-C_6)-$C(O)R^{10}$, -(alquila C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogênio, -NO_2 e -CN, e dois R^4 no mesmo carbono opcionalmente combinam para formar oxo;

x é 0, 1, 2, 3 ou 4;

n é 0, 1, 2 ou 3;

T é -(alquila C_0-C_6)-L-R^7, -(alquila C_0-C_6)-NR^8R^9, -(alquila C_0-C_6)-OR^{10}, -(alquila C_0-C_6)-$C(O)R^{10}$, -(alquila C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}R^{10}$ ou



em que

Q é -(alquila C_0-C_3)-, em que cada carbono da -(alquila C_0-C_3)- é opcional e independentemente substituído com um ou dois R^{16}, ou -$S(O)_2$-;

o sistema de anel indicado por "A" é heteroarila, arila, cicloalquila ou heterocicloalquila;

cada R^5 é independentemente selecionado de -(alquila C_1-C_6), -(haloalquila C_1-C_6), -(alquila C_0-C_6)-Ar, -(alquila C_0-C_6)-Het, -(alquila C_0-C_6)-Cak, -(alquila C_0-C_6)-Hca, -(alquila C_0-C_6)-L-R^7, -(alquila C_0-C_6)-NR^8R^9, -(alquila C_0-C_6)-OR^{10}, -(alquila C_0-C_6)-$C(O)R^{10}$, -(alquila C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogênio, -NO_2 e -CN; e

y é 0, 1, 2, 3 ou 4;

em que

cada L é independentemente selecionado de -$NR^9C(O)O$-, -$OC(O)NR^9$-, -$NR^9C(O)$-NR^9-, -$NR^9C(O)S$-, -$SC(O)NR^9$-, -$NR^9C(O)$-, -$C(O)$-NR^9-, -$NR^9C(S)O$-, -$OC(S)NR^9$-, -$NR^9C(S)$-NR^9-, -$NR^9C(S)S$-, -$SC(S)NR^9$-, -$NR^9C(S)$-, -$C(S)NR^9$-, -$SC(O)NR^9$-, -$NR^9C(S)$-, -$S(O)_{0-2}$-, -C(O)O, -OC(O)-, -C(S)O-, -OC(S)-, -C(O)S-, -SC(O)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -OC(O)O-, -SC(O)O-, -OC(O)S-, -SC(S)O-, -OC(S)S-, -$NR^9C(NR^2)NR^9$-, -NR^9SO_2-, -SO_2NR^9- e -$NR^9SO_2NR^9$-,

cada R^6, R^7, R^8 e R^{10} é independentemente selecionado de H, -(alquila C_1-C_6), -(haloalquila C_1-C_6), -(alquila C_0-C_6)-Ar, -(alquila C_0-C_6)-Het, -(alquila C_0-C_6)-Cak, -(alquila C_0-C_6)-Hca, -(alquila C_0-C_6)-L-(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-NR^9-(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-O-(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-C(O)-(alquila C_0-C_6) e -(alquila C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}$-(alquila C_0-C_6),

cada R^9 é independentemente selecionado de -H, -(alquila C_1-C_4) e -C(O)O-(alquila C_1-C_4),

cada G é independentemente -(alquila C_0-C_3)-, em que cada carbono da -(alquila C_0-C_3)- é opcional e independentemente substituído com um ou dois R^{16}, ou -$S(O)_2$-,

cada R^{16} é independentemente selecionado de -(alquila C_1-C_6), -(haloalquila C_1-C_6), -(alquila C_0-C_6)-Ar, -(alquila C_0-C_6)-Het, -(alquila C_0-C_6)-Cak, -(alquila C_0-C_6)-Hca, -(alquila C_0-C_6)-L-R^7, -(alquila C_0-C_6)-NR^8R^9, -(alquila C_0-C_6)-OR^{10}, -(alquila C_0-C_6)-$C(O)R^{10}$, -(alquila C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogênio, -NO_2 e -CN, e opcionalmente dois R^{16} no mesmo carbono combinam para formar oxo,

cada R^{20}, R^{22} e R^{23} é independentemente Ar ou Het,

cada Ar é um arila opcionalmente substituído,

cada Het é um heteroarila opcionalmente substituído,

cada Cak é um cicloalquila opcionalmente substituído,

cada Hca é um heterocicloalquila opcionalmente substituído, e

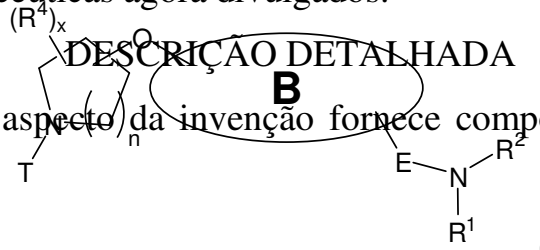
cada alquila é opcionalmente substituído.

[6] Também divulgadas aqui são composições farmacêuticas. Exemplos de tais composições incluem aqueles tendo pelo menos um carregador farmaceuticamente aceitável, diluente ou excipiente; e um composto, sal farmaceuticamente aceitável, pró-medicamento, solvato, hidrato ou N-óxido descrito acima.

[7] Um outro aspecto da presente divulgação inclui métodos para modular o metabolismo em pacientes. Conseqüentemente, também são divulgados métodos para tratar distúrbios metabólicos usando os compostos e composições farmacêuticas agora divulgados.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[8] Um aspecto da invenção fornece compostos tendo a fórmula estrutural (I):



(I)

e sais farmaceuticamente aceitáveis, pró-medicamentos, solvatos, hidratos, e N-óxidos deste, em que

"B" representa -(arila ou heteroarila)- substituído por w R^3 e k R^{14};

E é -C(O)-, -$S(O)_2$- ou uma ligação simples, contanto que quando "B" é fenila, E não é -C(O)-;

R^1 é H, -(alquila C_1-C_4) ou -C(O)O-(alquila C_1-C_4);

R^2 é -Hca, -Cak-$N(R^9)$-G-R^{22} ou -(alquila C_2-C_8)-$N(R^9)$-R^{24} em que um ou dois carbonos do (alquila C_2-C_8) são opcionalmente substituídos por -O-, -S- ou -$N(R^9)$- e R^{24} é -R^{23}, -G-R^{23}, ou -C(O)O-(alquila C_1-C_6);

cada R^3 é substituído em um carbono de benzo ou pirido do sistema de anel indicado por "B" e é independentemente selecionado de -(alquila C_1-C_6), -(haloalquila C_1-C_6), -(alquila C_0-C_6)-Ar, -(alquila C_0-C_6)-Het, -(alquila C_0-C_6)-Cak, -(alquila C_0-C_6)-Hca, -(alquila C_0-C_6)-L-R^7, -

(alquila C_0-C_6)-NR^8R^9, -(alquila C_0-C_6)-OR^{10}, -(alquila C_0-C_6)-$C(O)R^{10}$, -(alquila C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogênio, -NO_2 e -CN;

w é 0, 1, 2 ou 3;

cada R^{14} é substituído em um carbono que não benzo, que não pirido do sistema de anel indicado por "B", e é independentemente selecionado de -(alquila C_1-C_6), -(haloalquila C_1-C_6), -(alquila C_0-C_6)-Ar, -(alquila C_0-C_6)-Het, -(alquila C_0-C_6)-Cak, -(alquila C_0-C_6)-Hca, -(alquila C_0-C_6)-L-R^7, -(alquila C_0-C_6)-NR^8R^9, -(alquila C_0-C_6)-OR^{10}, -(alquila C_0-C_6)-$C(O)R^{10}$, -(alquila C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogênio, -NO_2 e -CN;

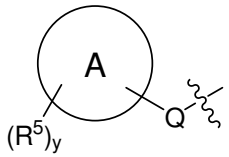
k é 0, 1 ou 2;

cada R^4 é independentemente selecionado de -(alquila C_1-C_6), -(haloalquila C_1-C_6), -(alquila C_0-C_6)-Ar, -(alquila C_0-C_6)-Het, -(alquila C_0-C_6)-Cak, -(alquila C_0-C_6)-Hca, -(alquila C_0-C_6)-L-R^7, -(alquila C_0-C_6)-NR^8R^9, -(alquila C_0-C_6)-OR^{10}, -(alquila C_0-C_6)-$C(O)R^{10}$, -(alquila C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogênio, -NO_2 e -CN, e dois R^4 no mesmo carbono opcionalmente combinam para formar oxo;

x é 0, 1, 2, 3 ou 4;

n é 0, 1, 2 ou 3;

T é -(alquila C_0-C_6)-L-R^7, -(alquila C_0-C_6)-NR^8R^9, -(alquila C_0-C_6)-OR^{10}, -(alquila C_0-C_6)-$C(O)R^{10}$, -(alquila C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}R^{10}$ ou



em que

Q é -(alquila C_0-C_3)-, em que cada carbono do -(alquila C_0-C_3)- é opcional e independentemente substituído com um ou dois R^{16}, ou -$S(O)_2$-;

o sistema de anel indicado por "A" é heteroarila, arila, cicloalquila ou heterocicloalquila;

cada R^5 é independentemente selecionado de -(alquila C_1-C_6),

-(haloalquila C_1-C_6), -(alquila C_0-C_6)-Ar, -(alquila C_0-C_6)-Het, -(alquila C_0-C_6)-Cak, -(alquila C_0-C_6)-Hca, -(alquila C_0-C_6)-L-R^7, -(alquila C_0-C_6)-NR^8R^9, -(alquila C_0-C_6)-OR^{10}, -(alquila C_0-C_6)-$C(O)R^{10}$, -(alquila C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}R^{10}$, -(alquila C_0-C_6)-$C(O)R^{10}$, -halogênio, -NO_2 e -CN; e

y é 0, 1, 2, 3 ou 4;

em que

cada L é independentemente selecionado de -$NR^9C(O)O$-, -$OC(O)NR^9$-, -$NR^9C(O)$-NR^9-, -$NR^9C(O)S$-, -$SC(O)NR^9$-, -$NR^9C(O)$-, -$C(O)$-NR^9-, -$NR^9C(S)O$-, -$OC(S)NR^9$-, -$NR^9C(S)$-NR^9-, -$NR^9C(S)S$-, -$SC(S)NR^9$-, -$NR^9C(S)$-, -$C(S)NR^9$-, -$SC(O)NR^9$-, -$NR^9C(S)$-, -$S(O)_{0-2}$-, -C(O)O, -OC(O)-, -C(S)O-, -OC(S)-, -C(O)S-, -SC(O)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -OC(O)O-, -SC(O)O-, -OC(O)S-, -SC(S)O-, -OC(S)S-, -$NR^9C(NR^2)NR^9$-, -NR^9SO_2-, -SO_2NR^9- e -$NR^9SO_2NR^9$-,

cada R^6, R^7, R^8 e R^{10} é independentemente selecionado de H, -(alquila C_1-C_6), -(haloalquila C_1-C_6), -(alquila C_0-C_6)-Ar, -(alquila C_0-C_6)-Het, -(alquila C_0-C_6)-Cak, -(alquila C_0-C_6)-Hca, -(alquila C_0-C_6)-L-(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-NR^9-(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-O-(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-C(O)-(alquila C_0-C_6) e -(alquila C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}$-(alquila C_0-C_6),

cada R^9 é independentemente selecionado de -H, -(alquila C_1-C_4) e -C(O)O-(alquila C_1-C_4),

cada G é independentemente -(alquila C_0-C_3)-, em que cada carbono do -(alquila C_0-C_3)- é opcional e independentemente substituído com um ou dois R^{16}, ou -$S(O)_2$-,

cada R^{16} é independentemente selecionado de -(alquila C_1-C_6), -(haloalquila C_1-C_6), -(alquila C_0-C_6)-Ar, -(alquila C_0-C_6)-Het, -(alquila C_0-C_6)-Cak, -(alquila C_0-C_6)-Hca, -(alquila C_0-C_6)-L-R^7, -(alquila C_0-C_6)-NR^8R^9, -(alquila C_0-C_6)-OR^{10}, -(alquila C_0-C_6)-$C(O)R^{10}$, -(alquila C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogênio, -NO_2 e -CN, e opcionalmente dois R^{16} no mesmo carbono

combinam para formar oxo,

cada R^{20}, R^{22} e R^{23} é independentemente Ar ou Het,

cada Ar é um arila opcionalmente substituído,

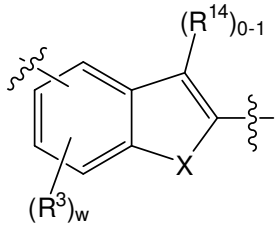
cada Het é um heteroarila opcionalmente substituído,

cada Cak é um cicloalquila opcionalmente substituído,

cada Hca é um heterocicloalquila opcionalmente substituído, e

cada alquila é opcionalmente substituído.

[9] Em certas formas de realização dos compostos agora divulgados da fórmula estrutural (I), o sistema de anel indicado por "B" é

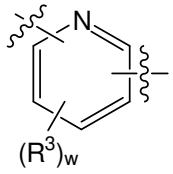


em que X é O ou S, e E é -C(O)-. Em tais certas formas de realização, um R^{14} pode ser substituído no carbono de furano ou tieno. Em uma tal forma de realização, R^{14} é selecionado de -(alquila C_1-C_6), -(haloalquila C_1-C_6) (por exemplo, trifluorometila), -(alquila C_0-C_6)-L-R^7, -(alquila C_0-C_6)-NR^8R^9, -(alquila C_0-C_6)-OR^{10}, -(alquila C_0-C_6)-$C(O)R^{10}$, -(alquila C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogênio, -NO_2 e -CN, em que cada R^7, R^8 e R^{10} é independentemente selecionado de H, -(alquila C_1-C_6), -(haloalquila C_1-C_6), -(alquila C_0-C_6)-L-(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-NR^9(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-O-(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-C(O)-(alquila C_0-C_6), e -(alquila C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}$-(alquila C_0-C_6), e em que nenhum alquila ou haloalquila é substituído com um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila. Por exemplo, em uma forma de realização, R^{14} é selecionado de -(alquila C_1-C_3), -(haloalquila C_1-C_3), -(alquila C_0-C_3)-L-R^7, -(alquila C_0-C_3)-NR^8R^9, -(alquila C_0-C_3)-OR^{10}, -(alquila C_0-C_3)-$C(O)R^{10}$, -(alquila C_0-C_3)-$S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogênio, -NO_2 e -CN, em que cada R^7, R^8 e R^{10} é independentemente selecionado de H, -(alquila C_1-C_2), -(haloalquila C_1-C_2), -(alquila C_0-C_2)-L-

(alquila C_0-C_2), -(alquila C_0-C_2)-NR^9(alquila C_0-C_2), -(alquila C_0-C_2)-O-(alquila C_0-C_2), -(alquila C_0-C_2)-C(O)-(alquila C_0-C_2) e -(alquila C_0-C_2)-$S(O)_{0-2}$-(alquila C_0-C_2), e em que nenhum alquila ou haloalquila é substituído com um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila. R^{14} pode ser, por exemplo, halo (por exemplo, -Cl ou -F), ciano, ou -(alquila C_1-C_4) não substituído (por exemplo, metila ou etila), -(haloalquila C_1-C_4) não substituído (por exemplo, trifluorometila). Em outras formas de realização, nenhum R^{14} é substituído no carbono de furano ou tieno. Em certas formas de realização, R^{14} é H ou metila; em outros, R^{14} é halo (por exemplo, Cl). Em outras formas de realização, nenhum R^{14} é substituído no carbono de furano ou tieno.

[10] Em uma forma de realização, X é O.

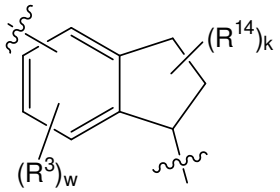
[11] Em certas formas de realização dos compostos agora divulgados da fórmula estrutural (I), o sistema de anel indicado por "B" é



e

E é -C(O)- ou -$S(O)_2$-.

[12] Em certas formas de realização dos compostos agora divulgados da fórmula estrutural (I), o sistema de anel indicado por "B" é

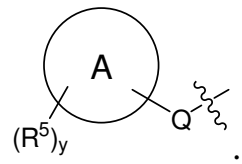


e

E é uma ligação simples. Em uma forma de realização, k é 0. Em uma outra forma de realização, k é 1 ou 2. Em certas formas de realização, Em cada R^{14} é independentemente selecionado de -(alquila C_1-C_6), -(haloalquila C_1-C_6) (por exemplo, trifluorometila), -(alquila C_0-C_6)-L-R^7, -(alquila C_0-C_6)-NR^8R^9, -(alquila C_0-C_6)-OR^{10}, -(alquila C_0-C_6)-C(O)R^{10}, -(alquila C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}R^{10}$, -

halogênio, $-NO_2$ e -CN, em que cada R^7, R^8 e R^{10} é independentemente selecionado de H, -(alquila C_1-C_6), -(haloalquila C_1-C_6), -(alquila C_0-C_6)-L-(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-NR^9(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-O-(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-C(O)-(alquila C_0-C_6), e -(alquila C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}$-(alquila C_0-C_6), e em que nenhum alquila ou haloalquila é substituído com um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila. Por exemplo, em uma forma de realização, cada R^{14} é independentemente selecionado de -(alquila C_1-C_3), -(haloalquila C_1-C_3), -(alquila C_0-C_3)-L-R^7, -(alquila C_0-C_3)-NR^8R^9, -(alquila C_0-C_3)-OR^{10}, -(alquila C_0-C_3)-$C(O)R^{10}$, -(alquila C_0-C_3)-$S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogênio, $-NO_2$ e -CN, em que cada R^7, R^8 e R^{10} é independentemente selecionado de H, -(alquila C_1-C_2), -(haloalquila C_1-C_2), -(alquila C_0-C_2)-L-(alquila C_0-C_2), -(alquila C_0-C_2)-NR^9(alquila C_0-C_2), -(alquila C_0-C_2)-O-(alquila C_0-C_2), -(alquila C_0-C_2)-C(O)-(alquila C_0-C_2) e -(alquila C_0-C_2)-$S(O)_{0-2}$-(alquila C_0-C_2), e em que nenhum alquila ou haloalquila é substituído com um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila. Cada R^{14} pode ser, por exemplo, halo (por exemplo, -Cl ou -F), ciano, -(alquila C_1-C_4) não substituído (por exemplo, metila ou etila) ou -(haloalquila C_1-C_4) não substituído (por exemplo, trifluorometila).

[13] Em certas formas de realização dos compostos agora divulgados da fórmula estrutural (I), T é

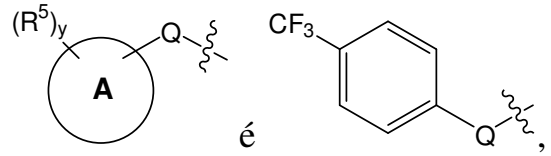


.

[14] Em tais formas de realização, Q é $-S(O)_2$- ou -(alquila C_0-C_3)- em que cada carbono do (alquila C_0-C_3) é opcional e independentemente substituído com um ou dois R^{16}, em que cada R^{16} é independentemente selecionado de -(alquila C_1-C_6), -(haloalquila C_1-C_6), -(alquila C_0-C_6)-Ar, -(alquila C_0-C_6)-Het, -(alquila C_0-C_6)-Cak, -(alquila C_0-C_6)-Hca, -(alquila C_0-

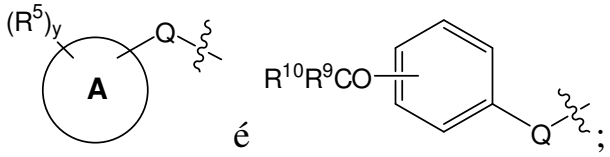
C_6)-L-R^7, -(alquila C_0-C_6)-NR^8R^9, -(alquila C_0-C_6)-OR^{10}, -(alquila C_0-C_6)-$C(O)R^{10}$, -(alquila C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogênio, -NO_2 e -CN, e opcionalmente dois R^{16} no mesmo carbono combinam para formar oxo. Em certas formas de realização, cada R^{16} é independentemente selecionado de -(alquila C_1-C_6), -(haloalquila C_1-C_6) (por exemplo, trifluorometila), -(alquila C_0-C_6)-L-R^7, -(alquila C_0-C_6)-NR^8R^9, -(alquila C_0-C_6)-OR^{10}, -(alquila C_0-C_6)-$C(O)R^{10}$, -(alquila C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogênio, -NO_2 e -CN, e dois R^{16} no mesmo carbono opcionalmente combinam para formar um oxo, em que cada R^7, R^8 e R^{10} é independentemente selecionado de H, -(alquila C_1-C_6), -(haloalquila C_1-C_6), -(alquila C_0-C_6)-L-(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-NR^9(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-O-(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-C(O)-(alquila C_0-C_6), e -(alquila C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}$-(alquila C_0-C_6), e em que nenhum alquila ou haloalquila é substituído com um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila. Por exemplo, em compostos particulares, cada R^{16} é -(alquila C_1-C_3), -(haloalquila C_1-C_3), -(alquila C_0-C_3)-L-R^7, -(alquila C_0-C_3)-NR^8R^9, -(alquila C_0-C_3)-OR^{10}, -(alquila C_0-C_3)-$C(O)R^{10}$, -(alquila C_0-C_3)-$S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogênio, -NO_2 e -CN, e dois R^{16} no mesmo carbono opcionalmente combinam para formar um oxo, em que cada R^7, R^8 e R^{10} é independentemente selecionado de H, -(alquila C_1-C_2), -(haloalquila C_1-C_2), -(alquila C_0-C_2)-L-(alquila C_0-C_2), -(alquila C_0-C_2)-NR^9(alquila C_0-C_2), -(alquila C_0-C_2)-O-(alquila C_0-C_2), -(alquila C_0-C_2)-C(O)-(alquila C_0-C_2) e -(alquila C_0-C_2)-$S(O)_{0-2}$-(alquila C_0-C_2), e em que nenhum alquila ou haloalquila é substituído com um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila. Em certas formas de realização, Q tem no máximo um R^{16} ou um oxo substituído neste. Q pode ser, por exemplo, um -(alquila C_0-C_3)- não substituído. Em outras formas de realização, Q é um (alquila C_1-C_3) tendo como sua única substituição um único grupo oxo. Por exemplo, em certas formas de realização, Q é -CH_2-; uma ligação simples; -$S(O)_2$-; -C(O)-; ou -$CH(CH_3)$-.

[15] Em certas formas de realização, a porção



é

por exemplo, p-(trifluorometil)fenila. Em outras formas de realização, a porção



é

em uma tal forma de realização, Q é uma ligação simples.

[16] O número de substituintes no sistema de anel indicado por "A", y, é 0, 1, 2, 3 ou 4. Por exemplo, em algumas formas de realização, y é 0, 1, 2 ou 3, por exemplo 1. Em uma forma de realização, y não é zero e pelo menos um R^5 é halo, ciano, -(haloalquila C_1-C_4), -O-(haloalquila C_1-C_4), -(alquila C_1-C_4), -O-(alquila C_1-C_4), -C(O)-(alquila C_0-C_4), -C(O)O-(alquila C_0-C_4), -C(O)N(alquila C_0-C_4)(alquila C_0-C_4), NO_2 ou -C(O)-Hca em que o Hca contém um átomo de nitrogênio no anel através do qual ele é ligado ao -C(O)-, e em que nenhum alquila, haloalquila ou heterocicloalquila é substituído por um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila.

[17] Em certas formas de realização dos compostos agora divulgados da fórmula estrutural (I), cada R^5 é independentemente selecionado de -(alquila C_1-C_6), -(haloalquila C_1-C_6) (por exemplo, trifluorometila), -(alquila C_0-C_6)-L-R^7, -(alquila C_0-C_6)-NR^8R^9, -(alquila C_0-C_6)-OR^{10}, -(alquila C_0-C_6)-C(O)R^{10}, -(alquila C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogênio, -NO_2 e -CN, em que cada R^7, R^8 e R^{10} é independentemente selecionado de H, -(alquila C_1-C_6), -(haloalquila C_1-C_6) (por exemplo, trifluorometila), -(alquila C_0-C_6)-L-(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-NR^9(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-O-(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-C(O)-(alquila C_0-C_6) e -(alquila C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}$-(alquila C_0-C_6), e em que nenhum alquila ou haloalquila é

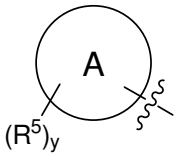
substituído com um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila. Por exemplo, em uma forma de realização, cada R^5 é -(alquila C_1-C_3), -(haloalquila C_1-C_3), -(alquila C_0-C_3)-L-R^7, -(alquila C_0-C_3)-NR^8R^9, -(alquila C_0-C_3)-OR^{10}, -(alquila C_0-C_3)-$C(O)R^{10}$, -(alquila C_0-C_3)-$S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogênio, -NO_2 e -CN, em que cada R^7, R^8 e R^{10} é independentemente selecionado de H, -(alquila C_1-C_2), -(haloalquila C_1-C_2), -(alquila C_0-C_2)-L-(alquila C_0-C_2), -(alquila C_0-C_2)-NR^9(alquila C_0-C_2), -(alquila C_0-C_2)-O-(alquila C_0-C_2), -(alquila C_0-C_2)-C(O)-(alquila C_0-C_2) e -(alquila C_0-C_2)-$S(O)_{0-2}$-(alquila C_0-C_2), e em que nenhum alquila ou haloalquila é substituído com um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila.

[18] Em uma forma de realização dos compostos da fórmula estrutural (I), y é 0.

[19] Nos compostos agora divulgados, o sistema de anel indicado por “A” é heteroarila, arila, cicloalquila ou heterocicloalquila. Por exemplo, em uma forma de realização, o sistema de anel indicado por “A” é um arila ou um heteroarila. O sistema de anel indicado por “A” pode ser, por exemplo, um arila monocíclico ou heteroarila. Em uma forma de realização, quando o sistema de anel “A” for arila, Q é um -(alquila C_0-C_3)- opcionalmente substituído com oxo, e opcionalmente substituído com um ou mais R^{16}. Por exemplo, Q pode ser um -(alquila C_1-C_3)- tendo sua única substituição um único oxo, ou um -(alquila C_0-C_3)- não substituído. Por exemplo, em certas formas de realização, Q é -CH_2-; uma ligação simples; -$S(O)_2$-; -C(O)-; ou -$CH(CH_3)$-.

[20] Por exemplo, em certas formas de realização dos compostos agora divulgados, o sistema de anel indicado por “A” é um fenila. Em uma forma de realização, y é 1 e R^5 é ligado ao fenila *para* ao Q. Em uma outra forma de realização, y é 1 e R^5 é selecionado do grupo que consiste de halo, ciano, -(haloalquila C_1-C_4), -O-(haloalquila C_1-C_4), -(alquila C_1-C_4), -O-

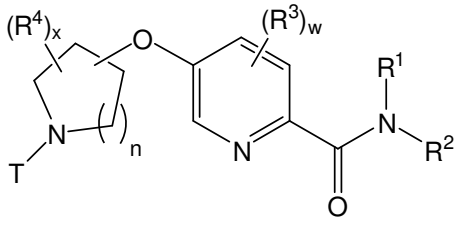
(alquila C_1-C_4), -C(O)-(alquila C_0-C_4), -C(O)O-(alquila C_0-C_4), -C(O)N(alquila C_0-C_4)(alquila C_0-C_4), NO_2 e -C(O)-Hca em que o Hca contém um átomo de nitrogênio no anel através do qual ele é ligado ao -C(O)-, e em que nenhum (alquila C_0-C_4) ou (alquila C_1-C_4) é substituído por um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila. R^5 pode ser, por exemplo, -Cl, -F, ciano, $-C(O)CH_3$, -C(O)OH, $-C(O)NH_2$, trifluorometila, difluorometila, difluorometóxi ou trifluorometóxi. Em uma outra forma de realização, a porção



é um 3,4-dialofenila.

[21] Em uma outra forma de realização dos compostos agora divulgados da fórmula estrutural (I), o sistema de anel indicado por “A” é um heteroarila. Por exemplo, em certas formas de realização, o sistema de anel indicado por “A” é um piridila, um tienila, ou um furanila. Em uma forma de realização, quando o sistema de anel “A” for heteroarila, Q é um -(alquila C_0-C_3)- opcionalmente substituído com oxo, e opcionalmente substituído com um ou mais R^{16}. Por exemplo, Q pode ser um -(alquila C_1-C_3)- tendo sua única substituição um único oxo, ou um -(alquila C_0-C_3)- não substituído. Em certas formas de realização, Q é $-CH_2-$; uma ligação simples; $-S(O)_2-$; -C(O)-; ou $-CH(CH_3)-$.

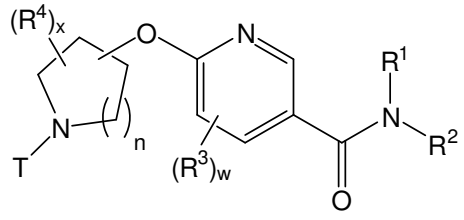
[22] Em uma forma de realização dos compostos agora divulgados, o composto tem a fórmula estrutural (II):



(II),

em que as variáveis são definidas como descrito acima com referência à fórmula estrutural (I).

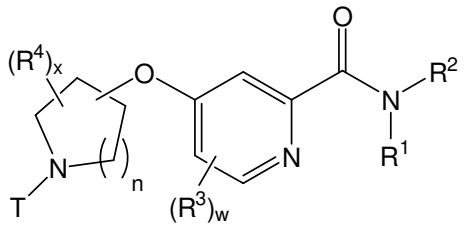
[23] Em uma outra forma de realização dos compostos agora divulgados, o composto tem a fórmula estrutural (III):



(III),

em que as variáveis são definidas como descrito acima com referência à fórmula estrutural (I).

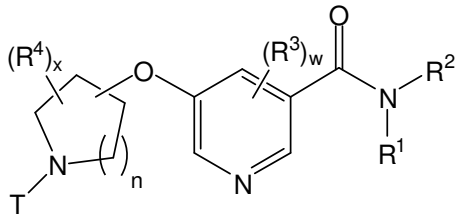
[24] Em uma outra forma de realização dos compostos agora divulgados, o composto tem a fórmula estrutural (IV):



(IV),

em que as variáveis são definidas como descrito acima com referência à fórmula estrutural (I).

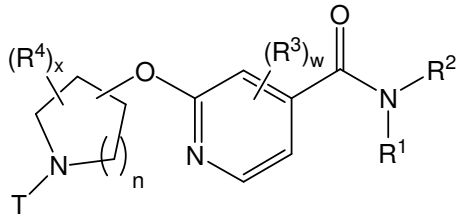
[25] Em uma outra forma de realização dos compostos agora divulgados, o composto tem a fórmula estrutural (V):



(V),

em que as variáveis são definidas como descrito acima com referência à fórmula estrutural (I).

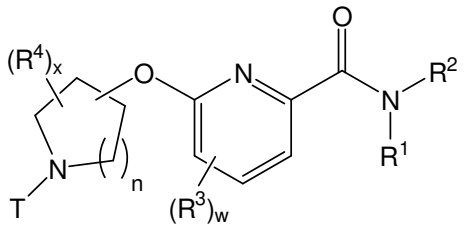
[26] Em uma outra forma de realização dos compostos agora divulgados, o composto tem a fórmula estrutural (VI):



(VI),

em que as variáveis são definidas como descrito acima com referência à fórmula estrutural (I).

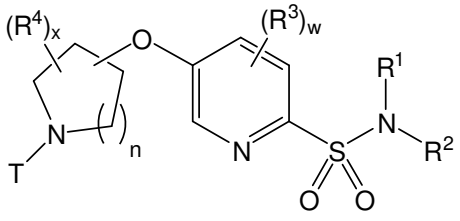
[27] Em uma outra forma de realização dos compostos agora divulgados, o composto tem a fórmula estrutural (VII):



(VII),

em que as variáveis são definidas como descrito acima com referência à fórmula estrutural (I).

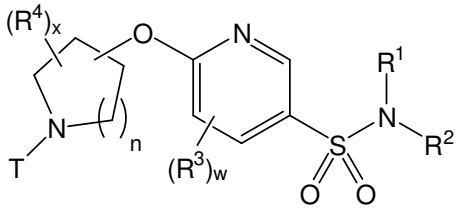
[28] Em uma outra forma de realização dos compostos agora divulgados, o composto tem a fórmula estrutural (VIII):



(VIII),

em que as variáveis são definidas como descrito acima com referência à fórmula estrutural (I).

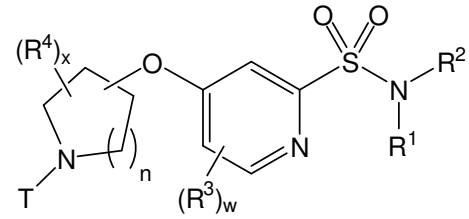
[29] Em uma outra forma de realização dos compostos agora divulgados, o composto tem a fórmula estrutural (IX):



(IX),

em que as variáveis são definidas como descrito acima com referência à fórmula estrutural (I).

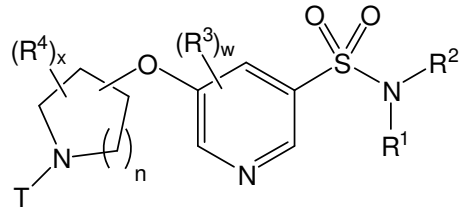
[30] Em uma outra forma de realização dos compostos agora divulgados, o composto tem a fórmula estrutural (X):



(X),

em que as variáveis são definidas como descrito acima com referência à fórmula estrutural (I).

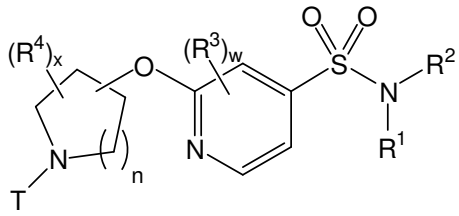
[31] Em uma outra forma de realização dos compostos agora divulgados, o composto tem a fórmula estrutural (XI):



(XI),

em que as variáveis são definidas como descrito acima com referência à fórmula estrutural (I).

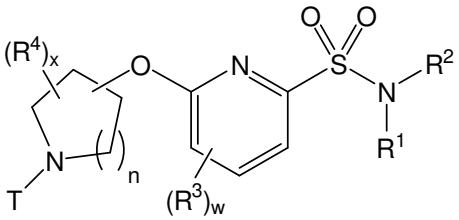
[32] Em uma outra forma de realização dos compostos agora divulgados, o composto tem a fórmula estrutural (XII):



(XII),

em que as variáveis são definidas como descrito acima com referência à fórmula estrutural (I).

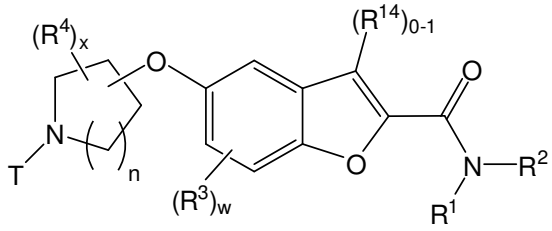
[33] Em uma outra forma de realização dos compostos agora divulgados, o composto tem a fórmula estrutural (XIII):



(XIII),

em que as variáveis são definidas como descrito acima com referência à fórmula estrutural (I).

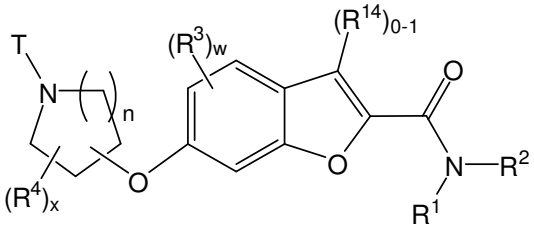
[34] Em uma forma de realização dos compostos agora divulgados, o composto tem a fórmula estrutural (XIV):



(XIV),

em que as variáveis são definidas como descrito acima com referência à fórmula estrutural (I). Em certas formas de realização, um R^{14} é substituído no carbono do furano. Em outras formas de realização, nenhum R^{14} é substituído no carbono do furano.

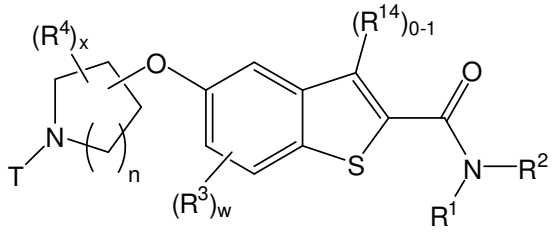
[35] Em uma outra forma de realização dos compostos agora divulgados, o composto tem a fórmula estrutural (XV):



(XV),

em que as variáveis são definidas como descrito acima com referência à fórmula estrutural (I). Em certas formas de realização, um R^{14} é substituído no carbono do furano. Em outras formas de realização, nenhum R^{14} é substituído no carbono do furano.

[36] Em uma forma de realização dos compostos agora divulgados, o composto tem a fórmula estrutural (XVI):

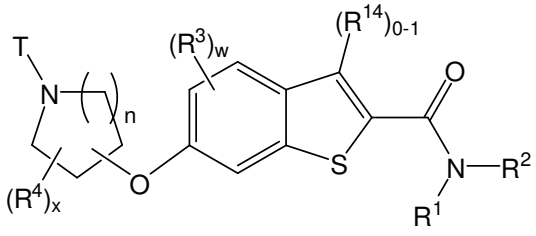


(XVI),

em que as variáveis são definidas como descrito acima com referência à fórmula estrutural (I). Em certas formas de realização, um R^{14} é substituído no carbono do tieno. Em outras formas de realização, nenhum R^{14} é substituído

no carbono do tieno.

[37] Em uma outra forma de realização dos compostos agora divulgados, o composto tem a fórmula estrutural (XVII):

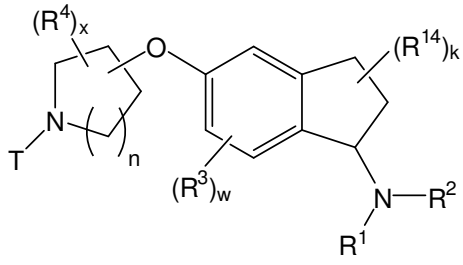


(XVII),

em que as variáveis são definidas como descrito acima com referência à fórmula estrutural (I). Em certas formas de realização, um R^{14} é substituído no carbono do tieno. Em outras formas de realização, nenhum R^{14} é substituído no carbono do tieno.

[38] Os compostos agora divulgados incluem formas S-oxidadas dos compostos de benzotiofeno descritos (por exemplo, com referência às fórmulas estruturais (XVI) e (XVII). S-óxidos incluem, por exemplo, sulfóxidos (-SO-) e sulfonas (-SO_2-). Tais compostos podem ser oxidados quimicamente ou em administração a por exemplo um paciente humano, pode ser oxidado biologicamente. Compostos quimicamente oxidados também podem ser biologicamente reduzidos à forma de benzotiofeno.

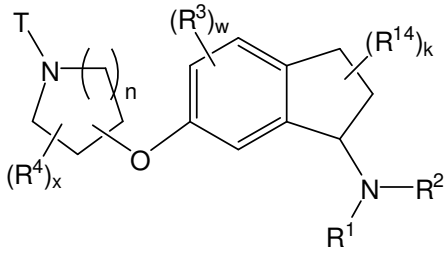
[39] Em uma forma de realização dos compostos agora divulgados, o composto tem a fórmula estrutural (XVIII):



(XVIII),

em que as variáveis são definidas como descrito acima com referência à fórmula estrutural (I).

[40] Em uma outra forma de realização dos compostos agora divulgados, o composto tem a fórmula estrutural (XIX):

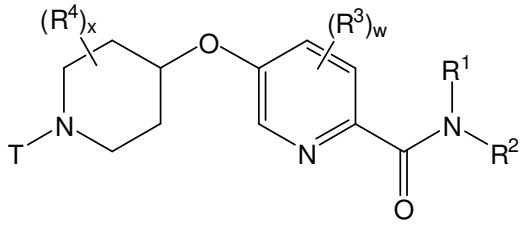


(XIX),

em que as variáveis são definidas como descrito acima com referência à fórmula estrutural (I).

[41] Em certas formas de realização dos compostos divulgados com respeito às fórmulas estruturais (I)-(XIX), n é 1 ou 2. Por exemplo, em uma forma de realização, n é 2. Em uma outra forma de realização, n é 1.

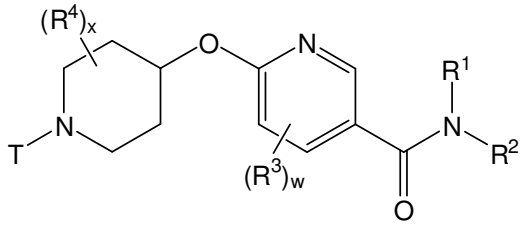
[42] Em uma forma de realização dos compostos agora divulgados, o composto tem a fórmula estrutural (XX):



(XX),

em que as variáveis são definidas como descrito acima com referência à fórmula estrutural (I).

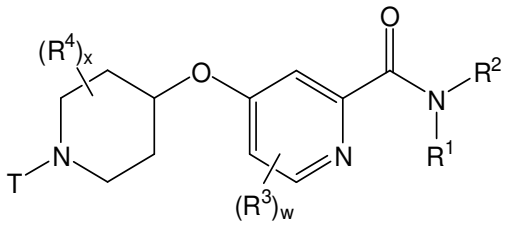
[43] Em uma outra forma de realização dos compostos agora divulgados, o composto tem a fórmula estrutural (XXI):



(XXI),

em que as variáveis são definidas como descrito acima com referência à fórmula estrutural (I).

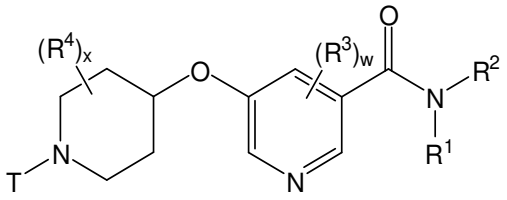
[44] Em uma outra forma de realização dos compostos agora divulgados, o composto tem a fórmula estrutural (XXII):



(XXII),

em que as variáveis são definidas como descrito acima com referência à fórmula estrutural (I).

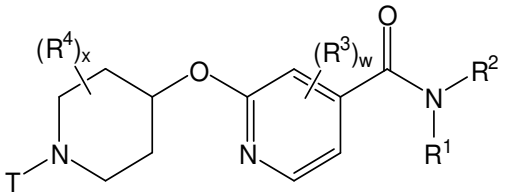
[45] Em uma outra forma de realização dos compostos agora divulgados, o composto tem a fórmula estrutural (XXIII):



(XXIII),

em que as variáveis são definidas como descrito acima com referência à fórmula estrutural (I).

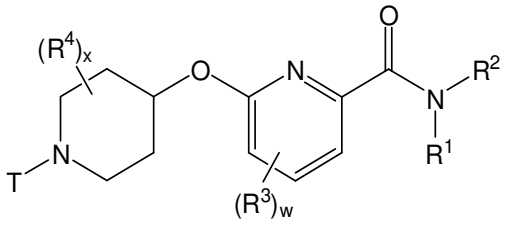
[46] Em uma outra forma de realização dos compostos agora divulgados, o composto tem a fórmula estrutural (XXIV):



(XXIV),

em que as variáveis são definidas como descrito acima com referência à fórmula estrutural (I).

[47] Em uma outra forma de realização dos compostos agora divulgados, o composto tem a fórmula estrutural (XXV):

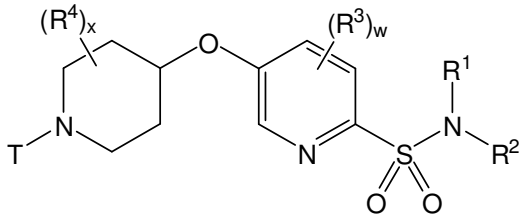


(XXV),

em que as variáveis são definidas como descrito acima com referência à

fórmula estrutural (I).

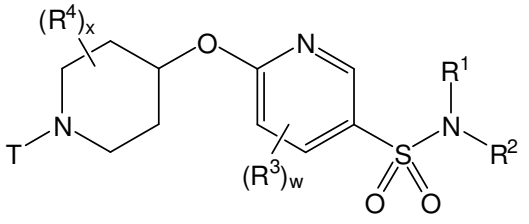
[48] Em uma forma de realização dos compostos agora divulgados, o composto tem a fórmula estrutural (XXVI):



(XXVI),

em que as variáveis são definidas como descrito acima com referência à fórmula estrutural (I).

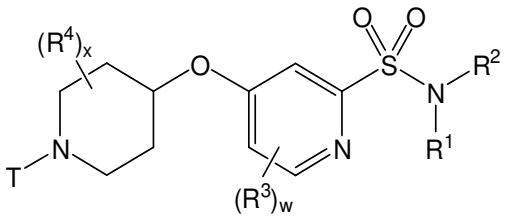
[49] Em uma outra forma de realização dos compostos agora divulgados, o composto tem a fórmula estrutural (XXVII):



(XXVII),

em que as variáveis são definidas como descrito acima com referência à fórmula estrutural (I).

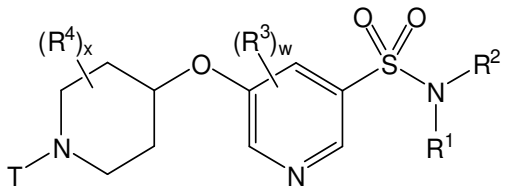
[50] Em uma outra forma de realização dos compostos agora divulgados, o composto tem a fórmula estrutural (XXVIII):



(XXVIII),

em que as variáveis são definidas como descrito acima com referência à fórmula estrutural (I).

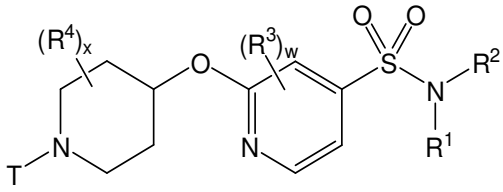
[51] Em uma outra forma de realização dos compostos agora divulgados, o composto tem a fórmula estrutural (XXIX):



(XXIX),

em que as variáveis são definidas como descrito acima com referência à fórmula estrutural (I).

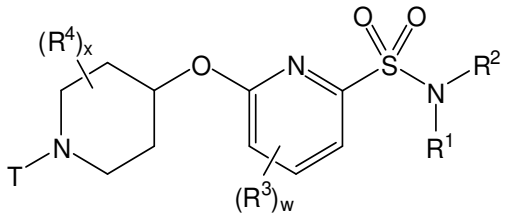
[52] Em uma outra forma de realização dos compostos agora divulgados, o composto tem a fórmula estrutural (XXX):



(XXX),

em que as variáveis são definidas como descrito acima com referência à fórmula estrutural (I).

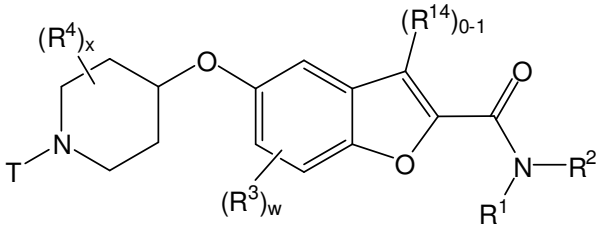
[53] Em uma outra forma de realização dos compostos agora divulgados, o composto tem a fórmula estrutural (XXXI):



(XXXI),

em que as variáveis são definidas como descrito acima com referência à fórmula estrutural (I).

[54] Em uma forma de realização dos compostos agora divulgados, o composto tem a fórmula estrutural (XXXII):

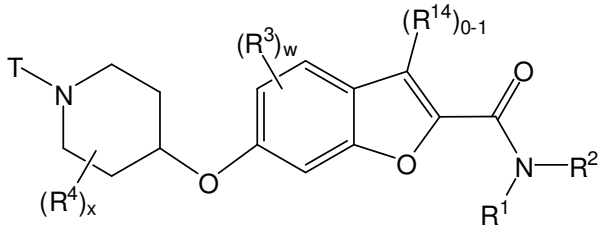


(XXXII),

em que as variáveis são definidas como descrito acima com referência à fórmula estrutural (I). Em certas formas de realização, um R^{14} é substituído no carbono do furano. Em outras formas de realização, nenhum R^{14} é substituído

no carbono do furano.

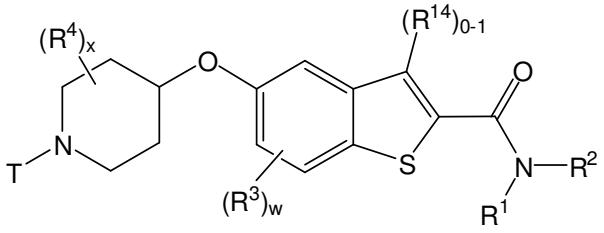
[55] Em uma outra forma de realização dos compostos agora divulgados, o composto tem a fórmula estrutural (XXXIII):



(XXXIII),

em que as variáveis são definidas como descrito acima com referência à fórmula estrutural (I). Em certas formas de realização, um R^{14} é substituído no carbono do furano. Em outras formas de realização, nenhum R^{14} é substituído no carbono do furano.

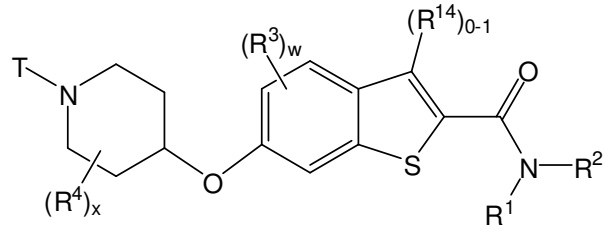
[56] Em uma forma de realização dos compostos agora divulgados, o composto tem a fórmula estrutural (XXXIV):



(XXXIV),

em que as variáveis são definidas como descrito acima com referência à fórmula estrutural (I). Em certas formas de realização, um R^{14} é substituído no carbono do tieno. Em outras formas de realização, nenhum R^{14} é substituído no carbono do tieno.

[57] Em uma outra forma de realização dos compostos agora divulgados, o composto tem a fórmula estrutural (XXXV):

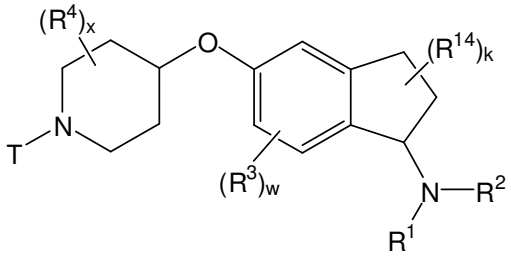


(XXXV),

em que as variáveis são definidas como descrito acima com referência à fórmula estrutural (I). Em certas formas de realização, um R^{14} é substituído no

carbono do tieno. Em outras formas de realização, nenhum R^{14} é substituído no carbono do tieno.

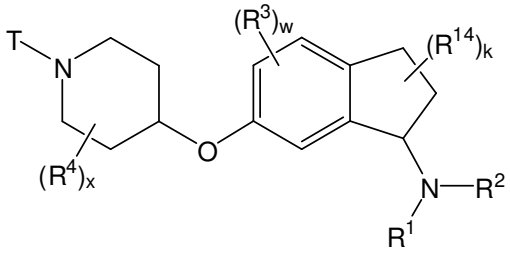
[58] Em uma forma de realização dos compostos agora divulgados, o composto tem a fórmula estrutural (XXXVI):



(XXXVI),

em que as variáveis são definidas como descrito acima com referência à fórmula estrutural (I).

[59] Em uma outra forma de realização dos compostos agora divulgados, o composto tem a fórmula estrutural (XXXVII):



(XXXVII),

em que as variáveis são definidas como descrito acima com referência à fórmula estrutural (I).

[60] Em certas formas de realização dos compostos agora divulgados de qualquer uma das fórmulas estruturais (I)-(XXXVII), R^1 é -H. Em outras formas de realização, R^1 é (alquila C_1-C_4), por exemplo metila, etila, n-propila ou isopropila.

[61] Em certas formas de realização dos compostos agora divulgados de quaisquer fórmulas estruturais (I)-(XXXVII), R^2 é -Hca. Em certas formas de realização, R^2 é um heterocicloalquila monocíclico opcionalmente substituído. Em uma outra forma de realização, R^2 não é um heterocicloalquila oxo-substituído.

[62] Em certos compostos particulares divulgados aqui tendo

qualquer uma das fórmulas estruturais (I)-(XXXVII), R^2 é -(azetidinila opcionalmente substituído), -(pirrolidinila opcionalmente substituído), -(piperidinila opcionalmente substituído), ou -(azepanila opcionalmente substituído). Por exemplo, R^2 pode ser -(piperidinila opcionalmente substituído) ou -(pirrolidinila opcionalmente substituído). Em uma forma de realização, R^2 é -(piperidinila opcionalmente substituído). Em uma outra forma de realização, R^2 é -(pirrolidinila opcionalmente substituído).

[63] Em formas de realização particulares dos compostos agora divulgados de qualquer uma das fórmulas estruturais (I)-(XXXVII), R^2 é -(azetidin-3-ila opcionalmente substituído), -(piperidin-4-ila opcionalmente substituído), -(pirrolidin-3-ila opcionalmente substituído) ou -(azepan-4-ila opcionalmente substituído). Por exemplo, em uma forma de realização, R^2 é -(piperidin-4-ila opcionalmente substituído). Em uma outra forma de realização, R^2 é -(pirrolidin-3-ila opcionalmente substituído).

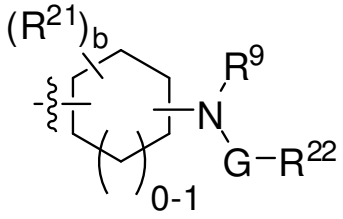
[64] Em certas formas de realização dos compostos agora divulgados de qualquer uma das fórmulas estruturais (I)-(XXXVII), as porções de R^2 azetidinila, pirrolidinila, piperidinila e azepanila descritas acima são substituídas em suas posições 1. Por exemplo, em uma forma de realização, R^2 é substituído em sua posição 1 com -(alquila C_0-C_3)-Ar ou -(alquila C_0-C_3)-Het, por exemplo -(alquila C_0-C_3 não substituído)-Ar ou -(alquila C_0-C_3 não substituído)-Het. Por exemplo, em uma forma de realização particular, a porção R^2 de azetidinila, pirrolidinila, piperidinila ou azepanila é substituída em sua posição 1 com um benzila opcionalmente substituído ou um fenila opcionalmente substituído. Em uma outra forma de realização, a porção R^2 de azetidinila, pirrolidinila, piperidinila ou azepanila é substituída em sua posição 1 com um benzila substituído com um grupo de retirada de elétron; ou com um piridinilmetila opcionalmente substituído com um grupo de retirada de elétron. Por exemplo, o benzila ou piridinilmetila pode ser substituído com um grupo de retirada de elétron selecionado do

grupo que consiste de halo, ciano, -(fluoroalquila C_1-C_4), -O-(fluoroalquila C_1-C_4), -C(O)-(alquila C_0-C_4), -C(O)O-(alquila C_0-C_4), -C(O)N(alquila C_0-C_4)(alquila C_0-C_4), -$S(O)_2$O-(alquila C_0-C_4), NO_2 e -C(O)-Hca em que o Hca inclui um átomo de nitrogênio ao qual o -C(O)- é ligado, em que nenhum alquila, fluoroalquila ou heterocicloalquila é substituído com um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila. Em outras formas de realização, a porção R^2 de azetidinila, pirrolidinila, piperidinila ou azepanila é substituída em sua posição 1 com um benzila não substituído ou um fenila não substituído.

[65] Em outras formas de realização dos compostos divulgados aqui tendo qualquer uma das fórmulas estruturais (I)-(XXXVII), a porção R^2 de azetidinila, pirrolidinila, piperidinila ou azepanila é substituída em sua posição 1 com um piridinilmetila opcionalmente substituído, um furanilmetila opcionalmente substituído ou um tienilmetila opcionalmente substituído. Por exemplo, a porção R^2 de azetidinila, pirrolidinila, piperidinila ou azepanila pode ser substituída com um piridinilmetila não substituído, um furanilmetila não substituído, ou um tienilmetila não substituído.

[66] Em outras formas de realização dos compostos agora divulgados de qualquer uma das fórmulas estruturais (I)-(XXXVII), a porção R^2 de azetidinila, pirrolidinila, piperidinila ou azepanila é substituída em sua posição 1 com -C(O)-O(alquila C_0-C_6), -C(O)-Het, -C(O)-Ar, -$S(O)_2$-Het, -$S(O)_2$-Ar ou -$S(O)_2$-O(alquila C_0-C_6).

[67] Em certas formas de realização dos compostos de qualquer uma das fórmulas estruturais (I)-(XXXVII), R^2 é -Cak-N(R^9)-G-R^{22}, como descrito acima. Por exemplo, em uma forma de realização da invenção, R^2 tem a estrutura

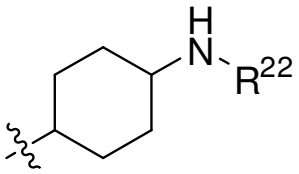


,

em que b é 0, 1, 2, 3 ou 4, e cada R^{21} é independentemente selecionado de -(alquila C_1-C_6), -(haloalquila C_1-C_6), -(alquila C_0-C_6)-Ar, -(alquila C_0-C_6)-Het, -(alquila C_0-C_6)-Cak, -(alquila C_0-C_6)-Hca, -(alquila C_0-C_6)-L-R^7, -(alquila C_0-C_6)-NR^8R^9, -(alquila C_0-C_6)-OR^{10}, -(alquila C_0-C_6)-$C(O)R^{10}$, -(alquila C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogênio, -NO_2 e -CN, e dois R^{21} no mesmo carbono opcionalmente combinam para formar oxo. Em certas formas de realização dos compostos agora divulgados, cada R^{21} é independentemente selecionado de -(alquila C_1-C_6), -(haloalquila C_1-C_6) (por exemplo, trifluorometila), -(alquila C_0-C_6)-L-R^7, -(alquila C_0-C_6)-NR^8R^9, -(alquila C_0-C_6)-OR^{10}, -(alquila C_0-C_6)-$C(O)R^{10}$, -(alquila C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogênio, -NO_2 e -CN e dois R^{21} no mesmo carbono opcionalmente combinam para formar oxo, em que cada R^7, R^8 e R^{10} é independentemente selecionado de H, -(alquila C_1-C_6), -(haloalquila C_1-C_6), -(alquila C_0-C_6)-L-(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-NR^9(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-O-(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-C(O)-(alquila C_0-C_6) e -(alquila C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}$-(alquila C_0-C_6), e em que nenhum alquila ou haloalquila é substituído com um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila. Por exemplo, em uma forma de realização, cada R^{21} é -(alquila C_1-C_3), -(haloalquila C_1-C_3), -(alquila C_0-C_3)-L-R^7, -(alquila C_0-C_3)-NR^8R^9, -(alquila C_0-C_3)-OR^{10}, -(alquila C_0-C_3)-$C(O)R^{10}$, -(alquila C_0-C_3)-$S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogênio, -NO_2 e -CN e dois R^{21} no mesmo carbono opcionalmente combinam para formar oxo, em que cada R^7, R^8 e R^{10} é independentemente selecionado de H, -(alquila C_1-C_2), -(haloalquila C_1-C_2), -(alquila C_0-C_2)-L-(alquila C_0-C_2), -(alquila C_0-C_2)-NR^9(alquila C_0-C_2), -(alquila C_0-C_2)-O-(alquila C_0-C_2), -(alquila C_0-C_2)-C(O)-(alquila C_0-C_2) e -(alquila C_0-C_2)-$S(O)_{0-2}$-(alquila C_0-C_2), e em que nenhum

alquila ou haloalquila é substituído com um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila. Em certas formas de realização, b é 1 ou 2. Em outras formas de realização, b é 0. Em certas formas de realização, R^9 é H. Em certas formas de realização, G é uma ligação simples.

[68] Em uma forma de realização dos compostos de qualquer uma das fórmulas estruturais (I)-(XXXVII), R^2 tem a estrutura



.

[69] Em certas formas de realização dos compostos de qualquer uma das fórmulas estruturais (I)-(XXXVII), R^2 é -(alquila C_2-C_8)-$N(R^9)$-R^{24} em que um ou dois carbonos do (alquila C_2-C_8) são opcionalmente substituídos por -O- ou -$N(R^9)$- e R^{24} é -R^{23}, -GR^{23}, ou -C(O)O-(alquila C_1-C_6). Em certas formas de realização, o (alquila C_2-C_8) é não substituído e nenhum carbono é substituído por -O- ou -$N(R^9)$-. Por exemplo, em uma forma de realização, R^2 é -CH_2-CH_2-CH_2-$N(R^9)$-R^{24} ou -CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$N(R^9)$-R^{24}. Em outras formas de realização, o (alquila C_2-C_8) é substituído e/ou um ou dois carbonos são substituídos por -O- ou -$N(R^9)$-. Por exemplo, em uma forma de realização, R^2 é -CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$N(R^9)$-R^{24}; -CH_2-$CH(CH_3)$-$N(R^9)$-R^{24}; ou -CH_2-CH_2-O-CH_2-C(O)-$N(R^9)$-R^{24}. Em certas formas de realização, R^9 é H. Em certas formas de realização, R^{24} é Ar ou Het. Em certas formas de realização, o (alquila C_2-C_8) é um (alquila C_2-C5).

[70] Nos compostos de qualquer uma das fórmulas estruturais (I)-(XXXVII), w é 0, 1, 2 ou 3. Por exemplo, em uma forma de realização, w é 0, 1 ou 2. Em uma outra forma de realização, w é 0. Em outras formas de realização, w é pelo menos 1, e pelo menos um R^3 é selecionado do grupo que consiste de halo, ciano, -(fluoroalquila C_1-C_4), -O-(fluoroalquila C_1-C_4), -C(O)-(alquila C_0-C_4), -C(O)O-(alquila C_0-C_4), -C(O)N(alquila C_0-C_4)(alquila C_0-C_4), -$S(O)_2$O-(alquila C_0-C_4), NO_2 e -C(O)-Hca em que o Hca inclui um

átomo de nitrogênio ao qual o -C(O)- é ligado, em que nenhum alquila, fluoroalquila ou heterocicloalquila é substituído com um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila. Em certas formas de realização, um R^3 é substituído no sistema de anel "B" em uma posição meta de anel benzo ou pirido ao oxigênio etéreo alicíclico.

[71] Em certas formas de realização dos compostos de qualquer uma das fórmulas estruturais (I)-(XXXVII), cada R^3 é independentemente selecionado de -(alquila C_1-C_6), -(haloalquila C_1-C_6) (por exemplo, trifluorometila), -(alquila C_0-C_6)-L-R^7, -(alquila C_0-C_6)-NR^8R^9, -(alquila C_0-C_6)-OR^{10}, -(alquila C_0-C_6)-$C(O)R^{10}$, -(alquila C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogênio, -NO_2 e -CN, em que cada R^7, R^8 e R^{10} é independentemente selecionado de H, -(alquila C_1-C_6), -(haloalquila C_1-C_6), -(alquila C_0-C_6)-L-(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-NR^9(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-O-(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-C(O)-(alquila C_0-C_6), e -(alquila C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}$-(alquila C_0-C_6), e em que nenhum alquila ou haloalquila é substituído com um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila. Por exemplo, em uma forma de realização, cada R^3 é -(alquila C_1-C_3), -(haloalquila C_1-C_3), -(alquila C_0-C_3)-L-R^7, -(alquila C_0-C_3)-NR^8R^9, -(alquila C_0-C_3)-OR^{10}, -(alquila C_0-C_3)-$C(O)R^{10}$, -(alquila C_0-C_3)-$S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogênio, -NO_2 e -CN, em que cada R^7, R^8 e R^{10} é independentemente selecionado de H, -(alquila C_1-C_2), -(haloalquila C_1-C_2), -(alquila C_0-C_2)-L-(alquila C_0-C_2), -(alquila C_0-C_2)-NR^9(alquila C_0-C_2), -(alquila C_0-C_2)-O-(alquila C_0-C_2), -(alquila C_0-C_2)-C(O)-(alquila C_0-C_2) e -(alquila C_0-C_2)-$S(O)_{0-2}$-(alquila C_0-C_2), e em que nenhum alquila ou haloalquila é substituído com um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila.

[72] Em certas formas de realização dos compostos de qualquer uma das fórmulas estruturais (I)-(XXXVII), w é pelo menos um, e pelo menos um R^3 é -NR^8R^9. Por exemplo, em uma forma de realização, w é 1. Em tais certas formas de realização, R^3 é substituído no sistema de anel "B" em uma

posição meta de anel benzo ou pirido ao oxigênio etéreo alicíclico.

[73] Em outras formas de realização dos compostos de qualquer uma das fórmulas estruturais (I)-(XXXVII), w é pelo menos um, e pelo menos um R^3 é -(alquila C_0-C_3)-Y^1-(alquila C_1-C_3)-Y^2-(alquila C_0-C_3), em que cada um de Y^1 e Y^2 é independentemente L, -O-, -S- ou -NR^9-. Por exemplo, em uma forma de realização, w é 1. Em tais certas formas de realização, R^3 é substituído no sistema de anel "B" em uma posição meta de anel benzo ou pirido ao oxigênio etéreo alicíclico. Em uma forma de realização particular, R^3 é -CH_2-$N(CH_3)$-CH_2-C(O)-OCH_3.

[74] Nos compostos agora divulgados de qualquer uma das fórmulas estruturais (I)-(XXXVII), o número de substituintes no anel de azacicloalquila, x, é 0, 1, 2, 3 ou 4. Em uma forma de realização, x é 0, 1, 2 ou 3. Por exemplo, x pode ser 0, ou pode ser 1 ou 2.

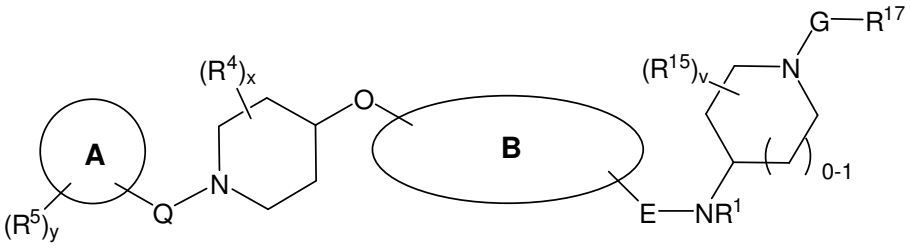
[75] Em certas formas de realização dos compostos agora divulgados de qualquer uma das fórmulas estruturais (I)-(XXXVII), dois R^4s combinam para formar um oxo. O oxo pode ser ligado, por exemplo, na posição alfa ao nitrogênio do anel de azacicloalquila. Em outras formas de realização, nenhum dos dois R^4s combinam para formar um oxo.

[76] Em certas formas de realização dos compostos agora divulgados de qualquer uma das fórmulas estruturais (I)-(XXXVII), quando x é 4, nem todas as quatro porções R^4 são (alquila C_1-C_6).

[77] Em certas formas de realização dos compostos agora divulgados de qualquer uma das fórmulas estruturais (I)-(XXXVII), cada R^4 é independentemente selecionado de -(alquila C_1-C_6), -(haloalquila C_1-C_6) (por exemplo, trifluorometila), -(alquila C_0-C_6)-L-R^7, -(alquila C_0-C_6)-NR^8R^9, -(alquila C_0-C_6)-OR^{10}, -(alquila C_0-C_6)-C(O)R^{10}, -(alquila C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogênio, -NO_2 e -CN, em que cada R^7, R^8 e R^{10} é independentemente selecionado de H, -(alquila C_1-C_6), -(haloalquila C_1-C_6), -(alquila C_0-C_6)-L-(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-NR^9(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-O-

(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-C(O)-(alquila C_0-C_6) e -(alquila C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}$-(alquila C_0-C_6), e em que nenhum alquila ou haloalquila é substituído com um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila. Por exemplo, em uma forma de realização, cada R^4 é -(alquila C_1-C_3), -(haloalquila C_1-C_3), -(alquila C_0-C_3)-L-R^7, -(alquila C_0-C_3)-NR^8R^9, -(alquila C_0-C_3)-OR^{10}, -(alquila C_0-C_3)-$C(O)R^{10}$, -(alquila C_0-C_3)-$S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogênio, -NO_2 e -CN, em que cada R^7, R^8 e R^{10} é independentemente selecionado de H, -(alquila C_1-C_2), -(haloalquila C_1-C_2), -(alquila C_0-C_2)-L-(alquila C_0-C_2), -(alquila C_0-C_2)-NR^9(alquila C_0-C_2), -(alquila C_0-C_2)-O-(alquila C_0-C_2), -(alquila C_0-C_2)-C(O)-(alquila C_0-C_2) e -(alquila C_0-C_2)-$S(O)_{0-2}$-(alquila C_0-C_2), e em que nenhum alquila ou haloalquila é substituído com um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila.

[78] Em certas formas de realização, os compostos agora divulgados têm a fórmula estrutural (XXXVIII):



(XXXVIII)

em que Q e G são todos independentemente uma ligação, -CH_2-, -C(H)(R^{16})-, -$C(R^{16})_2$- ou -$S(O)_2$-; v é 0, 1, 2, 3 ou 4; cada R^{15} é independentemente selecionado de -(alquila C_1-C_6), -(haloalquila C_1-C_6), -(alquila C_0-C_6)-Ar, -(alquila C_0-C_6)-Het, -(alquila C_0-C_6)-Cak, -(alquila C_0-C_6)-Hca, -(alquila C_0-C_6)-L-R^7, -(alquila C_0-C_6)-NR^8R^9, -(alquila C_0-C_6)-OR^{10}, -(alquila C_0-C_6)-$C(O)R^{10}$, -(alquila C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogênio, -NO_2 e -CN, e dois R^{15} no mesmo carbono opcionalmente combinam para formar oxo; R^{17} é Het ou Ar, e todas as outras variáveis são definidas como descrito acima com referência às fórmulas estruturais (I)-(XXXVII). Em uma forma de realização, Q é uma ligação simples. Em uma outra forma de realização, Q é -CH_2-. Em outras formas de realização, Q é -C(O)- ou -$S(O)_2$-. Em certas formas de realização,

G é $-CH_2-$. Em outras formas de realização, G é $-C(O)-$ ou $-S(O)_2-$. Em outras formas de realização, G é $-CH(CH_3)-$. Por exemplo, em uma forma de realização, Q é uma ligação simples e G é $-CH_2-$ ou $-C(O)-$. Como descrito acima, em certas formas de realização, o sistema de anel indicado por "A" é arila ou heteroarila. Em uma forma de realização, o sistema de anel indicado por "A" é substituído com um ou mais grupos de retirada de elétron. Em uma outra forma de realização, R^{17} é substituído com um ou mais grupos de retirada de elétron. Em certas formas de realização, o sistema de anel indicado por "A", R^{17} ou ambos não são substituídos com um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila.

[79] Nos compostos agora divulgados da fórmula estrutural (XXXVIII), v é 0, 1, 2, 3 ou 4. Em uma forma de realização, v é 0, 1, 2 ou 3. Por exemplo, v pode ser 0, ou pode ser 1 ou 2.

[80] Em certas formas de realização dos compostos agora divulgados da fórmula estrutural (XXXVIII), dois R^{15}s combinam para formar um oxo. O oxo pode ser ligado, por exemplo, na posição alfa ao nitrogênio do anel de azacicloalquila. Em outras formas de realização, nenhum dos dois R^{15}s combinam para formar um oxo.

[81] Em certas formas de realização dos compostos agora divulgados da fórmula estrutural (XXXVIII), quando v é 4, nem todas as quatro porções R^{15} são (alquila C_1-C_6).

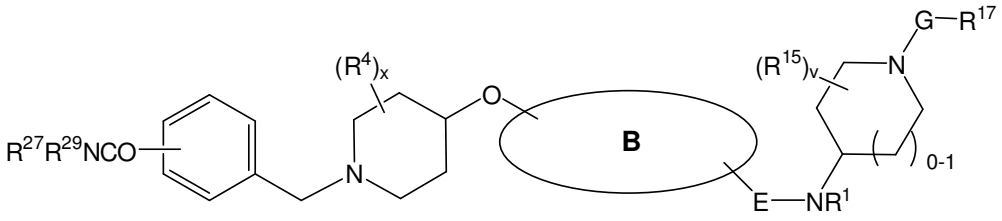
[82] Em certas formas de realização dos compostos agora divulgados da fórmula estrutural (XXXVIII), cada R^{15} é independentemente selecionado de -(alquila C_1-C_6), -(haloalquila C_1-C_6) (por exemplo, trifluorometila), -(alquila C_0-C_6)-L-R^7, -(alquila C_0-C_6)-NR^8R^9, -(alquila C_0-C_6)-OR^{10}, -(alquila C_0-C_6)-$C(O)R^{10}$, -(alquila C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogênio, $-NO_2$ e -CN e dois R^{15} no mesmo carbono opcionalmente combinam para formar oxo, em que cada R^7, R^8 e R^{10} é independentemente selecionado de H, -(alquila C_1-C_6), -(haloalquila C_1-C_6), -(alquila C_0-C_6)-L-(alquila C_0-C_6), -

(alquila C_0-C_6)-NR^9(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-O-(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-C(O)-(alquila C_0-C_6) e -(alquila C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}$-(alquila C_0-C_6), e em que nenhum alquila ou haloalquila é substituído com um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila. Por exemplo, em uma forma de realização, cada R^{15} é -(alquila C_1-C_3), -(haloalquila C_1-C_3), -(alquila C_0-C_3)-L-R^7, -(alquila C_0-C_3)-NR^8R^9, -(alquila C_0-C_3)-OR^{10}, -(alquila C_0-C_3)-$C(O)R^{10}$, -(alquila C_0-C_3)-$S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogênio, $-NO_2$ e -CN e dois R^{15} no mesmo carbono opcionalmente combinam para formar oxo, em que cada R^7, R^8 e R^{10} é independentemente selecionado de H, -(alquila C_1-C_2), -(haloalquila C_1-C_2), -(alquila C_0-C_2)-L-(alquila C_0-C_2), -(alquila C_0-C_2)-NR^9(alquila C_0-C_2), -(alquila C_0-C_2)-O-(alquila C_0-C_2), -(alquila C_0-C_2)-C(O)-(alquila C_0-C_2) e -(alquila C_0-C_2)-$S(O)_{0-2}$-(alquila C_0-C_2), e em que nenhum alquila ou haloalquila é substituído com um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila. Em algumas formas de realização, um R^{15} é $-C(O)NR^9R^7$, que pode ser ligado, por exemplo, em uma posição alfa ao nitrogênio da piperidina, ou na posição ligada ao $-N(R^1)-$.

[83] Em certas formas de realização dos compostos agora divulgados da fórmula estrutural (XXXVIII), R^{17} é um arila ou heteroarila não substituído. Em outras formas de realização, o Ar ou Het de R^{17} é substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de -(alquila C_1-C_6), -(haloalquila C_1-C_6) (por exemplo, trifluorometila), -(alquila C_0-C_6)-L-R^7, -(alquila C_0-C_6)-NR^8R^9, -(alquila C_0-C_6)-OR^{10}, -(alquila C_0-C_6)-$C(O)R^{10}$, -(alquila C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogênio, $-NO_2$ e -CN, em que cada R^7, R^8 e R^{10} é independentemente selecionado de H, -(alquila C_1-C_6), -(haloalquila C_1-C_6), -(alquila C_0-C_6)-L-(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-NR^9(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-O-(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-C(O)-(alquila C_0-C_6) e -(alquila C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}$-(alquila C_0-C_6), e em que nenhum alquila ou haloalquila é substituído com um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila. Por exemplo, em uma forma de realização,

o Ar ou Het de R^{17} é substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de -(alquila C_1-C_3), -(haloalquila C_1-C_3), -(alquila C_0-C_3)-L-R^7, -(alquila C_0-C_3)-NR^8R^9, -(alquila C_0-C_3)-OR^{10}, -(alquila C_0-C_3)-$C(O)R^{10}$, -(alquila C_0-C_3)-$S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogênio, -NO_2 e -CN, em que cada R^7, R^8 e R^{10} é independentemente selecionado de H, -(alquila C_1-C_2), -(haloalquila C_1-C_2), -(alquila C_0-C_2)-L-(alquila C_0-C_2), -(alquila C_0-C_2)-NR^9(alquila C_0-C_2), -(alquila C_0-C_2)-O-(alquila C_0-C_2), -(alquila C_0-C_2)-C(O)-(alquila C_0-C_2) e -(alquila C_0-C_2)-$S(O)_{0-2}$-(alquila C_0-C_2), e em que nenhum alquila ou haloalquila é substituído com um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila. Em certas formas de realização, R^{17} é substituído com 1, 2 ou 3 substituintes selecionados de halo, ciano, -(haloalquila C_1-C_4), -O-(haloalquila C_1-C_4), -(alquila C_1-C_4), -O-(alquila C_1-C_4), -C(O)-(alquila C_0-C_4), -C(O)O-(alquila C_0-C_4), -C(O)N(alquila C_0-C_4)(alquila C_0-C_4), NO_2 e -C(O)-Hca. R^{17} pode ser substituído com, por exemplo, um tal substituinte, ou dois tais substituintes.

[84] Em certas formas de realização, os compostos agora divulgados têm a fórmula estrutural (XXXIX):

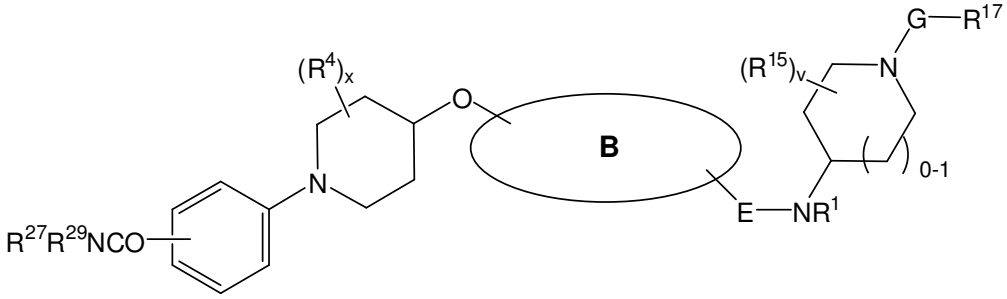


(XXXIX),

em que R^{27} é selecionado de H, -(alquila C_1-C_6), -(haloalquila C_1-C_6) (por exemplo, trifluorometila), -(alquila C_0-C_6)-L-(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-NR^9(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-O-(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-C(O)-(alquila C_0-C_6) -(alquila C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}$-(alquila C_0-C_6), em que nenhum heterocicloalquila, alquila ou haloalquila é substituído com um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila, e R^{29} é -H, -(alquila C_1-C_4) ou -CO-O-(alquila C_1-C_4) em que nenhum (alquila C_1-C_4) é substituído por um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou

heterocicloalquila, ou R^{27} e R^{29} juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam Hca, e todas as outras variáveis são como descrito acima com respeito às fórmulas estruturais (I) e (XXXVIII).

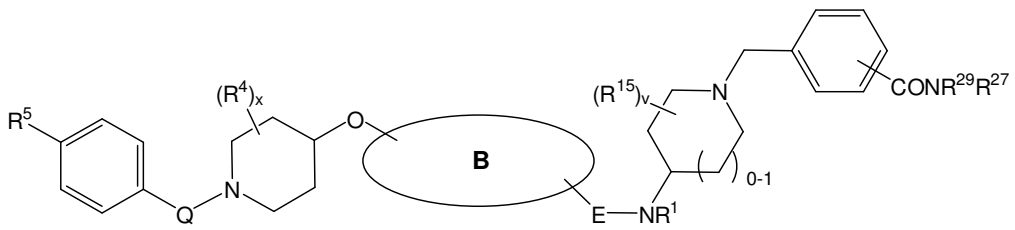
[85] Em certas formas de realização, os compostos agora divulgados têm a fórmula estrutural (XL):



(XL),

em que R^{27} é selecionado de H, -(alquila C_1-C_6), -(haloalquila C_1-C_6) (por exemplo, trifluorometila), -(alquila C_0-C_6)-L-(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-NR^9(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-O-(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-C(O)-(alquila C_0-C_6) -(alquila C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}$-(alquila C_0-C_6), em que nenhum heterocicloalquila, alquila ou haloalquila é substituído com um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila, e R^{29} é -H, -(alquila C_1-C_4) ou -CO-O-(alquila C_1-C_4) em que nenhum (alquila C_1-C_4) é substituído por um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila, ou R^{27} e R^{29} juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam Hca, e todas as outras variáveis são como descrito acima com respeito às fórmulas estruturais (I) e (XXXVIII).

[86] Em certas formas de realização, os compostos agora divulgados têm a fórmula estrutural (XLI):

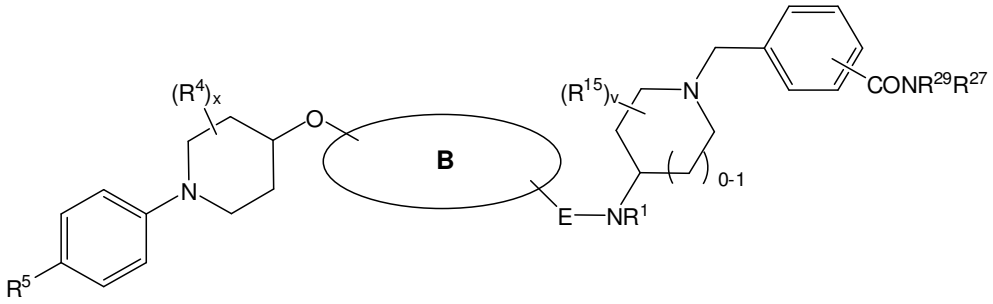


(XLI),

em que R^{27} é selecionado de H, -(alquila C_1-C_6), -(haloalquila C_1-C_6) (por exemplo, trifluorometila), -(alquila C_0-C_6)-L-(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-

NR^9(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-O-(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-C(O)-(alquila C_0-C_6) -(alquila C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}$-(alquila C_0-C_6), em que nenhum heterocicloalquila, alquila ou haloalquila é substituído com um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila, e R^{29} é -H, -(alquila C_1-C_4) ou -CO-O-(alquila C_1-C_4) em que nenhum (alquila C_1-C_4) é substituído por um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila, ou R^{27} e R^{29} juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam Hca, e todas as outras variáveis são como descrito acima com respeito às fórmulas estruturais (I) e (XXXVIII).

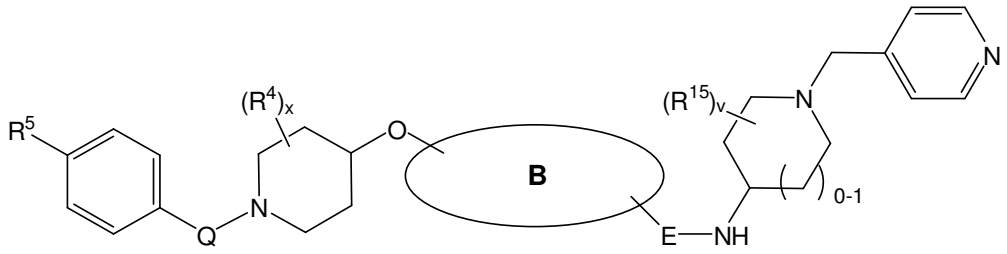
[87] Em certas formas de realização, os compostos agora divulgados têm a fórmula estrutural (XLII):



(XLII),

em que R^{27} é selecionado de H, -(alquila C_1-C_6), -(haloalquila C_1-C_6) (por exemplo, trifluorometila), -(alquila C_0-C_6)-L-(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-NR^9(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-O-(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-C(O)-(alquila C_0-C_6) -(alquila C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}$-(alquila C_0-C_6), em que nenhum heterocicloalquila, alquila ou haloalquila é substituído com um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila, e R^{29} é -H, -(alquila C_1-C_4) ou -CO-O-(alquila C_1-C_4) em que nenhum (alquila C_1-C_4) é substituído por um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila, ou R^{27} e R^{29} juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam Hca, e todas as outras variáveis são como descrito acima com respeito às fórmulas estruturais (I) e (XXXVIII).

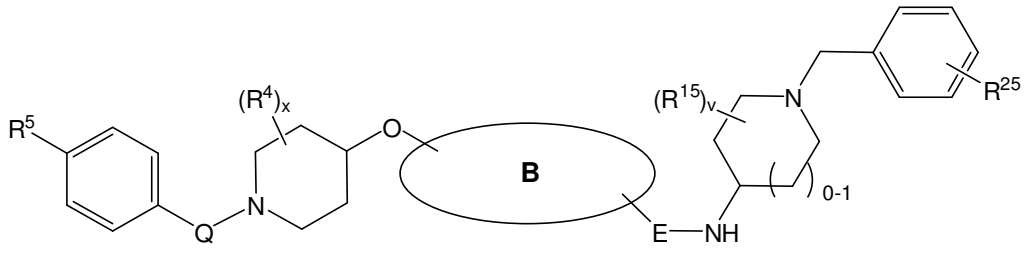
[88] Em certas formas de realização, os compostos agora divulgados têm a fórmula estrutural (XLIII):



(XLIII),

em que todas as variáveis são como descrito acima com respeito às fórmulas estruturais (I) e (XXXVIII).

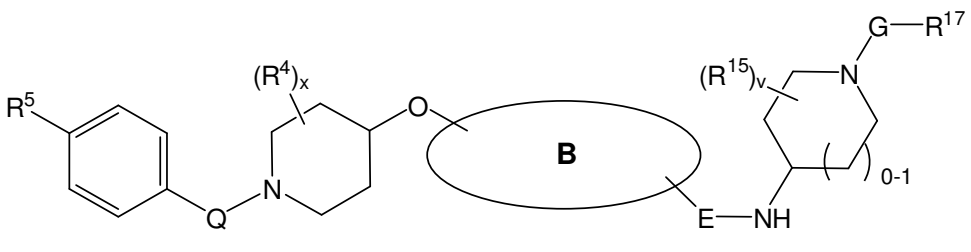
[89] Em certas formas de realização, os compostos agora divulgados têm a fórmula estrutural (XLIV):



(XLIV),

em que R^{25} é selecionado de halo, ciano, -(haloalquila C_1-C_4), -O-(haloalquila C_1-C_4), -(alquila C_1-C_4), -O-(alquila C_1-C_4), -C(O)-(alquila C_0-C_4), -C(O)O-(alquila C_0-C_4), -C(O)N(alquila C_0-C_4)(alquila C_0-C_4), NO_2 e -C(O)-Hca em que o Hca contém um átomo de nitrogênio no anel através do qual ele é ligado ao -C(O)-, em que nenhum alquila ou haloalquila é substituído por um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila; e todas as outras variáveis são como descrito acima com respeito às fórmulas estruturais (I) e (XXXVIII). R^{25} pode ser, por exemplo, -Cl, -F, ciano, -C(O)CH_3, -C(O)OH, -C(O)NH_2, trifluorometila, difluorometila, difluorometóxi ou trifluorometóxi.

[90] Em certas formas de realização, os compostos agora divulgados têm a fórmula estrutural (XLV):

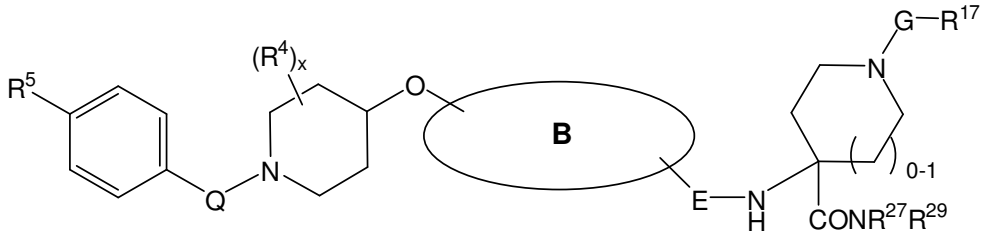


(XLV),

em que G é -C(O)- ou -S(O)$_2$- e todas as outras variáveis são como descrito

acima com respeito às fórmulas estruturais (I) e (XXXVIII).

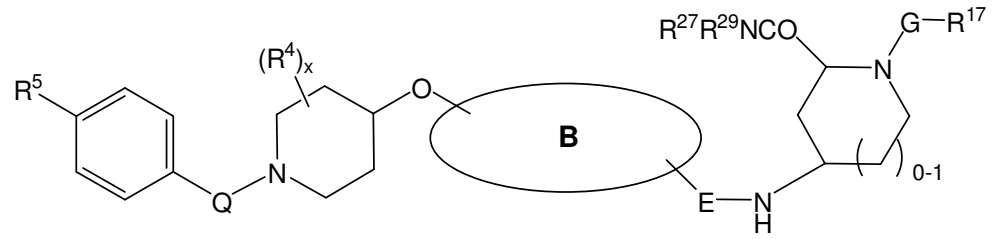
[91] Em certas formas de realização, os compostos agora divulgados têm a fórmula estrutural (XLVI):



(XLVI),

em que R^{27} é selecionado de H, -(alquila C_1-C_6), -(haloalquila C_1-C_6) (por exemplo, trifluorometila), -(alquila C_0-C_6)-L-(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-NR^9(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-O-(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-C(O)-(alquila C_0-C_6) -(alquila C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}$-(alquila C_0-C_6), em que nenhum heterocicloalquila, alquila ou haloalquila é substituído com um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila, e R^{29} é -H, -(alquila C_1-C_4) ou -CO-O-(alquila C_1-C_4) em que nenhum (alquila C_1-C_4) é substituído por um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila, ou R^{27} e R^{29} juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam Hca, e todas as outras variáveis são como descrito acima com respeito às fórmulas estruturais (I) e (XXXVIII). Em algumas formas de realização, os compostos da fórmula estrutural (XLVI) estão presentes como misturas racêmicas ou misturas escalênicas. Em outras formas de realização, os compostos da fórmula estrutural (XLVI) estão presentes em uma forma enantiomericamente enriquecida, por exemplo como um estereoisômero substancialmente puro.

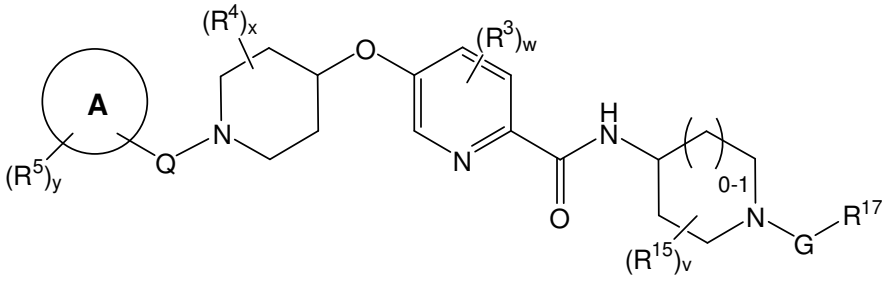
[92] Em certas formas de realização, os compostos agora divulgados têm a fórmula estrutural (XLVII):



(XLVII),

em que R^{27} é selecionado de H, -(alquila C_1-C_6), -(haloalquila C_1-C_6) (por exemplo, trifluorometila), -(alquila C_0-C_6)-L-(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-NR^9(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-O-(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-C(O)-(alquila C_0-C_6) -(alquila C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}$-(alquila C_0-C_6), em que nenhum heterocicloalquila, alquila ou haloalquila é substituído com um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila, e R^{29} é -H, -(alquila C_1-C_4) ou -CO-O-(alquila C_1-C_4) em que nenhum (alquila C_1-C_4) é substituído por um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila, ou R^{27} e R^{29} juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam Hca, e todas as outras variáveis são como descrito acima com respeito às fórmulas estruturais (I) e (XXXVIII). Em algumas formas de realização, os compostos da fórmula estrutural (XLVII) estão presentes como misturas racêmicas ou misturas escalênicas. Em outras formas de realização, os compostos da fórmula estrutural (XLVII) estão presentes em uma forma enantiomericamente enriquecida, por exemplo como um estereoisômero substancialmente puro.

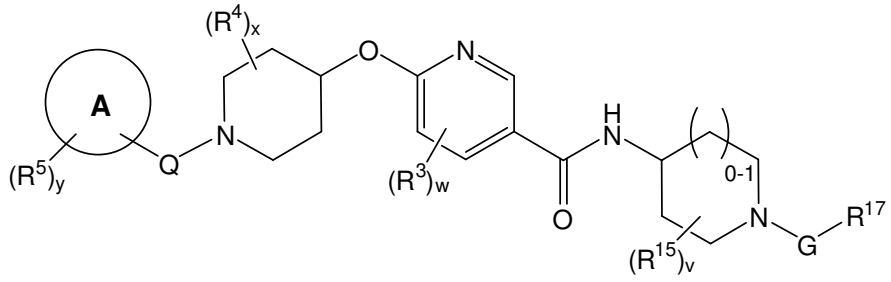
[93] Em certas formas de realização, os compostos agora divulgados têm a fórmula estrutural (XLVIII):



(XLVIII)

em que G, v, R^{15} e R^{17} são definidos como descrito acima com referência à fórmula estrutural (XXXVIII), e todas as outras variáveis são definidas como descrito acima com referência às fórmulas estruturais (I) e (XXXVIII). R^5, v, R^{15}, R^{17}, Q, G e o anel indicado por "A" pode ser definido, por exemplo, como descrito com respeito a qualquer uma das fórmulas estruturais (XXXIX)-(XLVII).

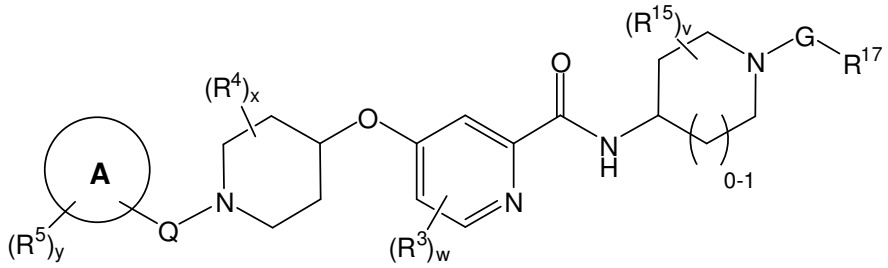
[94] Em certas formas de realização, os compostos agora divulgados têm a fórmula estrutural (XLIX):



(XLIX)

em que G, v, R^{15} e R^{17} são definidos como descrito acima com referência à fórmula estrutural (XXXVIII), e todas as outras variáveis são definidas como descrito acima com referência às fórmulas estruturais (I) e (XXXVIII). R^5, v, R^{15}, R^{17}, Q, G e o anel indicado por "A" pode ser definido, por exemplo, como descrito com respeito a qualquer uma das fórmulas estruturais (XXXIX)-(XLVII).

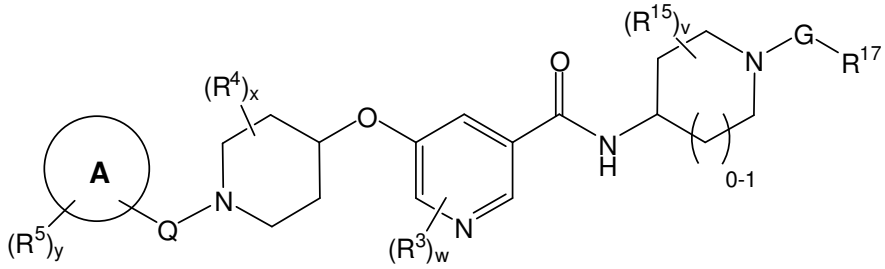
[95] Em certas formas de realização, os compostos agora divulgados têm a fórmula estrutural (L):



(L)

em que G, v, R^{15} e R^{17} são definidos como descrito acima com referência à fórmula estrutural (XXXVIII), e todas as outras variáveis são definidas como descrito acima com referência às fórmulas estruturais (I) e (XXXVIII). R^5, v, R^{15}, R^{17}, Q, G e o anel indicado por "A" pode ser definido, por exemplo, como descrito com respeito a qualquer uma das fórmulas estruturais (XXXIX)-(XLVII).

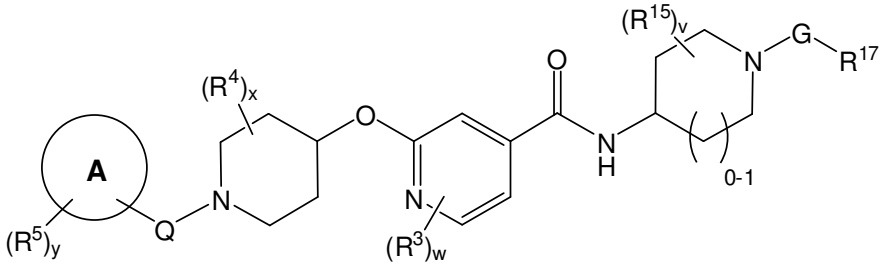
[96] Em certas formas de realização, os compostos agora divulgados têm a fórmula estrutural (LI):



(LI)

em que G, v, R^{15} e R^{17} são definidos como descrito acima com referência à fórmula estrutural (XXXVIII), e todas as outras variáveis são definidas como descrito acima com referência às fórmulas estruturais (I) e (XXXVIII). R^5, v, R^{15}, R^{17}, Q, G e o anel indicado por "A" pode ser definido, por exemplo, como descrito com respeito a qualquer uma das fórmulas estruturais (XXXIX)-(XLVII).

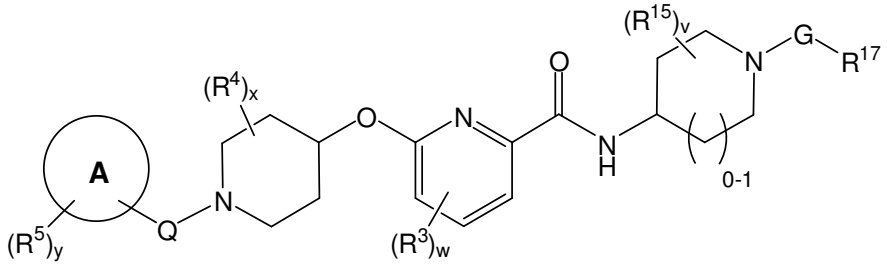
[97] Em certas formas de realização, os compostos agora divulgados têm a fórmula estrutural (LII):



(LII)

em que G, v, R^{15} e R^{17} são definidos como descrito acima com referência à fórmula estrutural (XXXVIII), e todas as outras variáveis são definidas como descrito acima com referência às fórmulas estruturais (I) e (XXXVIII). R^5, v, R^{15}, R^{17}, Q, G e o anel indicado por "A" pode ser definido, por exemplo, como descrito com respeito a qualquer uma das fórmulas estruturais (XXXIX)-(XLVII).

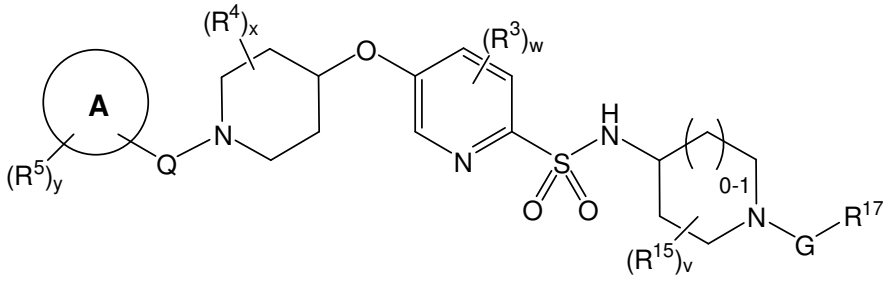
[98] Em certas formas de realização, os compostos agora divulgados têm a fórmula estrutural (LIII):



(LIII)

em que G, v, R^{15} e R^{17} são definidos como descrito acima com referência à fórmula estrutural (XXXVIII), e todas as outras variáveis são definidas como descrito acima com referência às fórmulas estruturais (I) e (XXXVIII). R^5, v, R^{15}, R^{17}, Q, G e o anel indicado por "A" pode ser definido, por exemplo, como descrito com respeito a qualquer uma das fórmulas estruturais (XXXIX)-(XLVII).

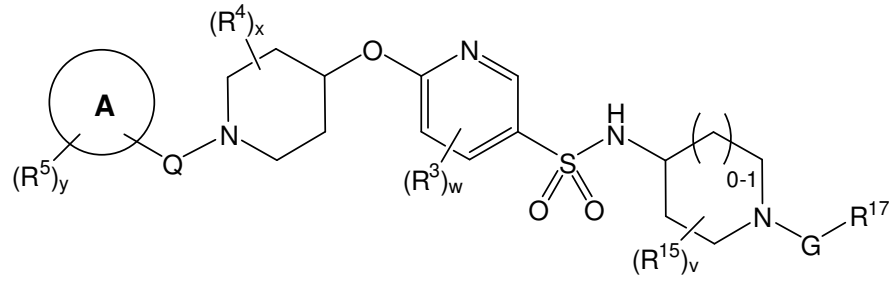
[99] Em certas formas de realização, os compostos agora divulgados têm a fórmula estrutural (LIV):



(LIV)

em que G, v, R^{15} e R^{17} são definidos como descrito acima com referência à fórmula estrutural (XXXVIII), e todas as outras variáveis são definidas como descrito acima com referência às fórmulas estruturais (I) e (XXXVIII). R^5, v, R^{15}, R^{17}, Q, G e o anel indicado por "A" pode ser definido, por exemplo, como descrito com respeito a qualquer uma das fórmulas estruturais (XXXIX)-(XLVII).

[100] Em certas formas de realização, os compostos agora divulgados têm a fórmula estrutural (LV):

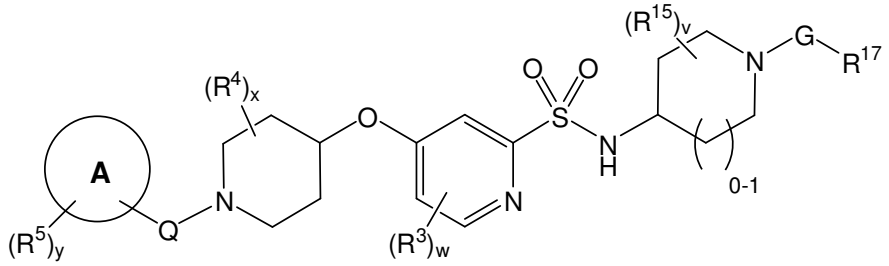


(LV)

em que G, v, R^{15} e R^{17} são definidos como descrito acima com referência à fórmula estrutural (XXXVIII), e todas as outras variáveis são definidas como descrito acima com referência às fórmulas estruturais (I) e (XXXVIII). R^5, v, R^{15}, R^{17}, Q, G e o anel indicado por "A" pode ser definido, por exemplo,

como descrito com respeito a qualquer uma das fórmulas estruturais (XXXIX)-(XLVII).

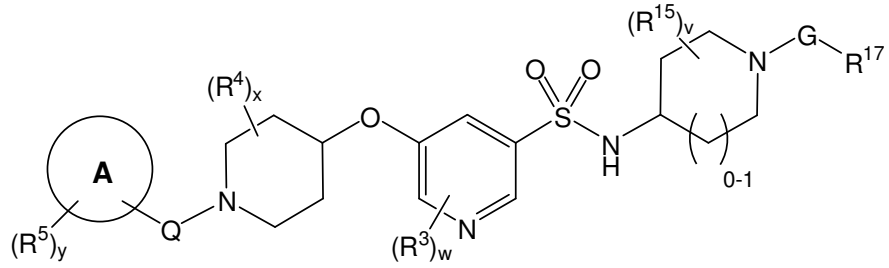
[101] Em certas formas de realização, os compostos agora divulgados têm a fórmula estrutural (LVI):



(LVI)

em que G, v, R^{15} e R^{17} são definidos como descrito acima com referência à fórmula estrutural (XXXVIII), e todas as outras variáveis são definidas como descrito acima com referência às fórmulas estruturais (I) e (XXXVIII). R^5, v, R^{15}, R^{17}, Q, G e o anel indicado por "A" pode ser definido, por exemplo, como descrito com respeito a qualquer uma das fórmulas estruturais (XXXIX)-(XLVII).

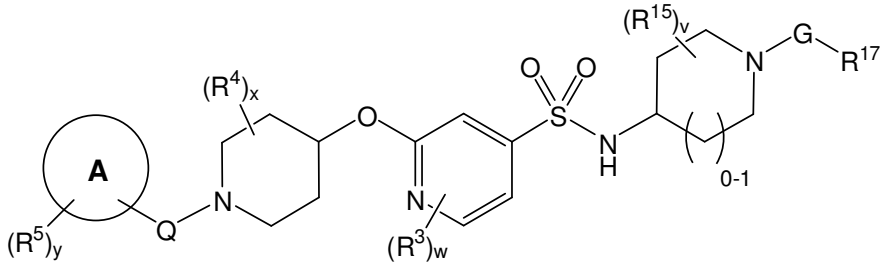
[102] Em certas formas de realização, os compostos agora divulgados têm a fórmula estrutural (LVII):



(LVII)

em que G, v, R^{15} e R^{17} são definidos como descrito acima com referência à fórmula estrutural (XXXVIII), e todas as outras variáveis são definidas como descrito acima com referência às fórmulas estruturais (I) e (XXXVIII). R^5, v, R^{15}, R^{17}, Q, G e o anel indicado por "A" pode ser definido, por exemplo, como descrito com respeito a qualquer uma das fórmulas estruturais (XXXIX)-(XLVII).

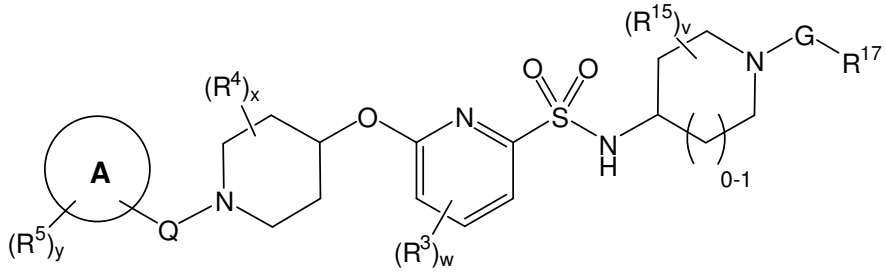
[103] Em certas formas de realização, os compostos agora divulgados têm a fórmula estrutural (LVIII):



(LVIII)

em que G, v, R^{15} e R^{17} são definidos como descrito acima com referência à fórmula estrutural (XXXVIII), e todas as outras variáveis são definidas como descrito acima com referência às fórmulas estruturais (I) e (XXXVIII). R^5, v, R^{15}, R^{17}, Q, G e o anel indicado por "A" pode ser definido, por exemplo, como descrito com respeito a qualquer uma das fórmulas estruturais (XXXIX)-(XLVII).

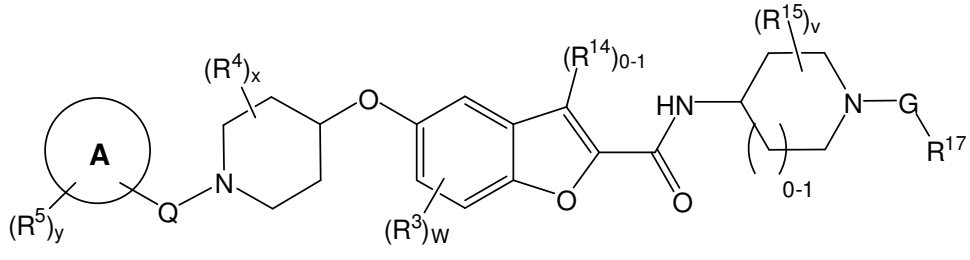
[104] Em certas formas de realização, os compostos agora divulgados têm a fórmula estrutural (LIX):



(LIX)

em que G, v, R^{15} e R^{17} são definidos como descrito acima com referência à fórmula estrutural (XXXVIII), e todas as outras variáveis são definidas como descrito acima com referência às fórmulas estruturais (I) e (XXXVIII). R^5, v, R^{15}, R^{17}, Q, G e o anel indicado por "A" pode ser definido, por exemplo, como descrito com respeito a qualquer uma das fórmulas estruturais (XXXIX)-(XLVII).

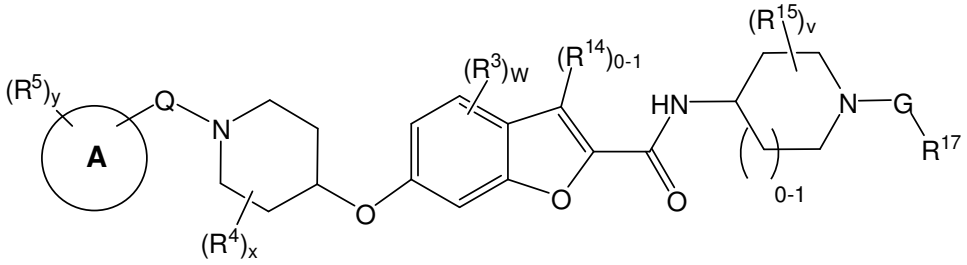
[105] Em certas formas de realização, os compostos agora divulgados têm a fórmula estrutural (LX):



(LX)

em que G, v, R^{15} e R^{17} são definidos como descrito acima com referência à fórmula estrutural (XXXVIII), e todas as outras variáveis são definidas como descrito acima com referência às fórmulas estruturais (I) e (XXXVIII). R^5, v, R^{15}, R^{17}, Q, G e o anel indicado por "A" pode ser definido, por exemplo, como descrito com respeito a qualquer uma das fórmulas estruturais (XXXIX)-(XLVII). Em certas formas de realização, um R^{14} é substituído no carbono do furano. R^{14} pode ser, por exemplo, como descrito acima com referência à fórmula estrutural (I). Por exemplo, em uma forma de realização R^{14} é halo (por exemplo, -Cl ou -F), ciano -(alquila C_1-C_4) não substituído (por exemplo, metila ou etila), -(haloalquila C_1-C_4) não substituído (por exemplo, trifluorometila). Em outras formas de realização, nenhum R^{14} é substituído no carbono do furano.

[106] Em certas formas de realização, os compostos agora divulgados têm a fórmula estrutural (LXI):

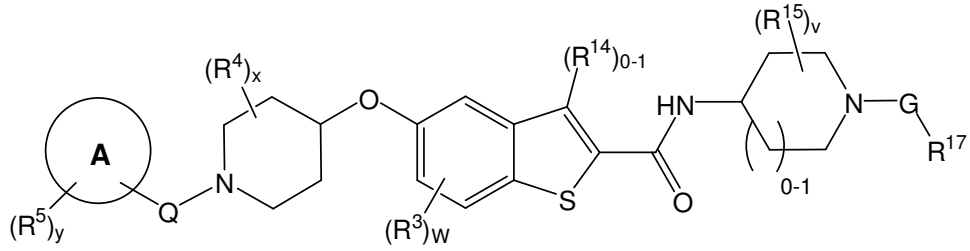


(LXI)

em que G, v, R^{15} e R^{17} são definidos como descrito acima com referência à fórmula estrutural (XXXVIII), e todas as outras variáveis são definidas como descrito acima com referência às fórmulas estruturais (I) e (XXXVIII). R^5, v, R^{15}, R^{17}, Q, G e o anel indicado por "A" pode ser definido, por exemplo, como descrito com respeito a qualquer uma das fórmulas estruturais (XXXIX)-(XLVII). Em certas formas de realização, um R^{14} é substituído no carbono do furano. R^{14} pode ser, por exemplo, como descrito acima com referência à fórmula estrutural (I). Por exemplo, em uma forma de realização R^{14} é halo (por exemplo, -Cl ou -F), ciano -(alquila C_1-C_4) não substituído (por exemplo, metila ou etila), -(haloalquila C_1-C_4) não substituído (por exemplo, trifluorometila). Em outras formas de realização, nenhum R^{14} é

substituído no carbono do furano.

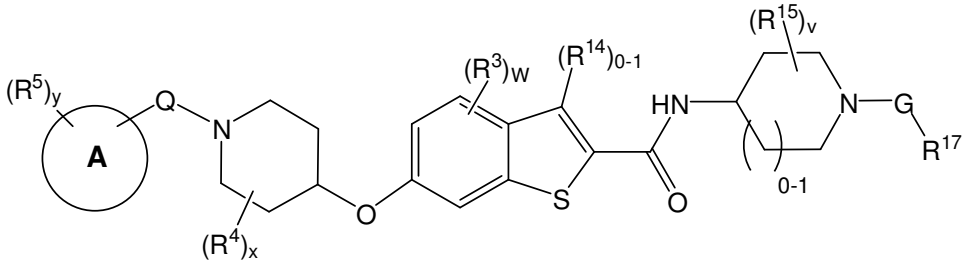
[107] Em certas formas de realização, os compostos agora divulgados têm a fórmula estrutural (LXII):



(LXII)

em que G, v, R^{15} e R^{17} são definidos como descrito acima com referência à fórmula estrutural (XXXVIII), e todas as outras variáveis são definidas como descrito acima com referência às fórmulas estruturais (I) e (XXXVIII). R^5, v, R^{15}, R^{17}, Q, G e o anel indicado por "A" pode ser definido, por exemplo, como descrito com respeito a qualquer uma das fórmulas estruturais (XXXIX)-(XLVII). Em certas formas de realização, um R^{14} é substituído no carbono do tieno. R^{14} pode ser, por exemplo, como descrito acima com referência à fórmula estrutural (I). Por exemplo, em uma forma de realização R^{14} é halo (por exemplo, -Cl ou -F), ciano -(alquila C_1-C_4) não substituído (por exemplo, metila ou etila), -(haloalquila C_1-C_4) não substituído (por exemplo, trifluorometila). Em outras formas de realização, nenhum R^{14} é substituído no carbono do tieno.

[108] Em certas formas de realização, os compostos agora divulgados têm a fórmula estrutural (LXIII):

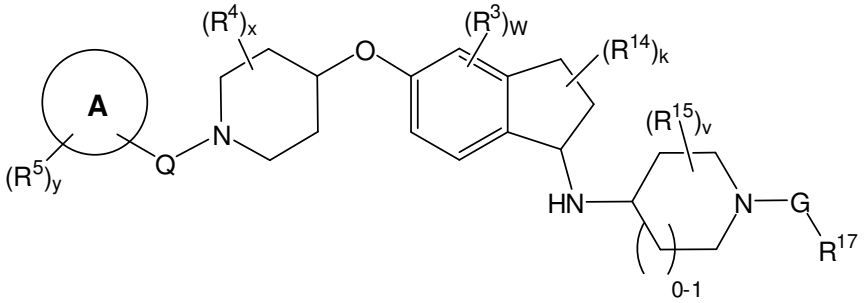


(LXIII)

em que G, v, R^{15} e R^{17} são definidos como descrito acima com referência à fórmula estrutural (XXXVIII), e todas as outras variáveis são definidas como descrito acima com referência às fórmulas estruturais (I) e (XXXVIII). R^5, v,

R^{15}, R^{17}, Q, G e o anel indicado por "A" pode ser definido, por exemplo, como descrito com respeito a qualquer uma das fórmulas estruturais (XXXIX)-(XLVII). Em certas formas de realização, um R^{14} é substituído no carbono do tieno. R^{14} pode ser, por exemplo, como descrito acima com referência à fórmula estrutural (I). Por exemplo, em uma forma de realização R^{14} é halo (por exemplo, -Cl ou -F), ciano -(alquila C_1-C_4) não substituído (por exemplo, metila ou etila), -(haloalquila C_1-C_4) não substituído (por exemplo, trifluorometila). Em outras formas de realização, nenhum R^{14} é substituído no carbono do tieno.

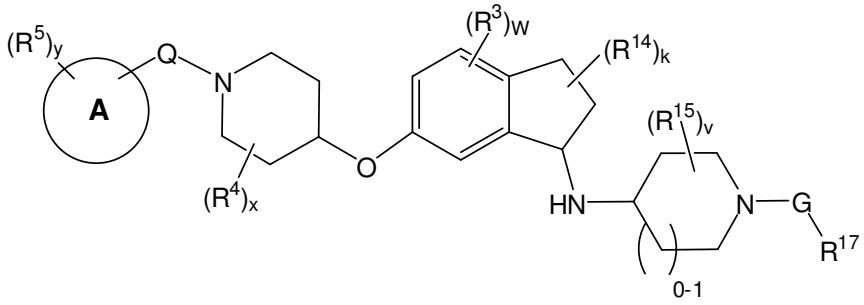
[109] Em certas formas de realização, os compostos agora divulgados têm a fórmula estrutural (LXIV):



(LXIV)

em que Q, G, v, R^{15} e R^{17} são definidos como descrito acima com referência à fórmula estrutural (XXXVIII), e todas as outras variáveis são definidas como descrito acima com referência à fórmula estrutural (I). R^5, R^{15}, R^{17}, Q, G e o anel indicado por "A" pode ser definido, por exemplo, como descrito com respeito a qualquer uma das fórmulas estruturais (XXXIX)-(XLVII).

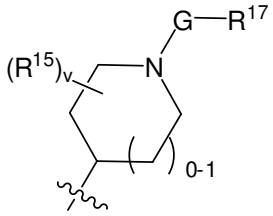
[110] Em certas formas de realização, os compostos agora divulgados têm a fórmula estrutural (LXV):



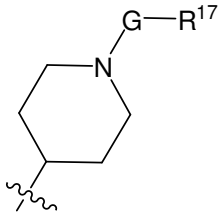
(LXV)

em que Q, G, v, R^{15} e R^{17} são definidos como descrito acima com referência à fórmula estrutural (XXXVIII), e todas as outras variáveis são definidas como descrito acima com referência à fórmula estrutural (I). R^5, R^{15}, R^{17}, Q, G e o anel indicado por "A" pode ser definido, por exemplo, como descrito com respeito a qualquer uma das fórmulas estruturais (XXXIX)-(XLVII).

[111] Em certas formas de realização dos compostos tendo as fórmulas estruturais (XXXVIII)-(LXV), a porção



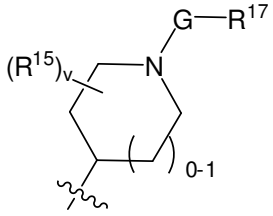
tem a estrutura



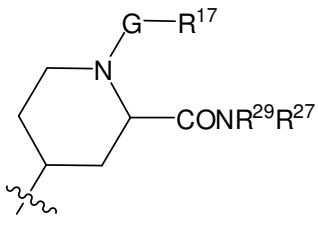
,

em que G é $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, -C(O)- ou $-S(O)_2-$. Por exemplo, em uma forma de realização, G é $-CH_2-$. Em uma outra forma de realização, G é -C(O)- ou $-S(O)_2-$.

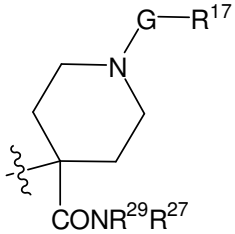
[112] Em outras formas de realização dos compostos tendo as fórmulas estruturais (XXXVIII)-(LXV), a porção



tem a estrutura



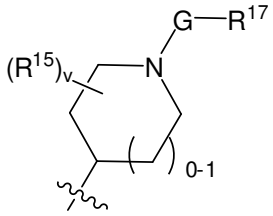
ou



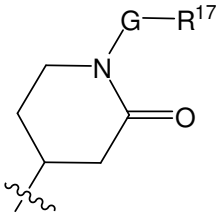
,

em que G é -CH_2-, -C(O)- ou -$S(O)_2$-. Em tais formas de realização, os compostos da fórmula estrutural (XLVII) podem estar presentes como misturas racêmicas ou misturas escalênicas, ou em uma forma enantiomericamente enriquecida, por exemplo como um estereoisômero substancialmente puro.

[113] Em outras formas de realização dos compostos tendo as fórmulas estruturais (XXXVIII)-(LXV), a porção

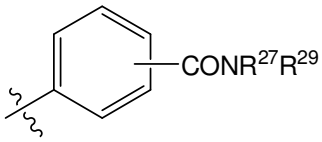


tem a estrutura



em que G é -CH_2-, -C(O)- ou -$S(O)_2$-.

[114] Em certas formas de realização dos compostos tendo as fórmulas estruturais (XXXVIII)-(LXV), a porção R^{17} tem a estrutura



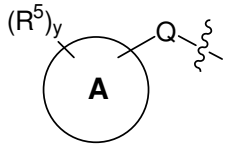
,

em que R^{27} é selecionado de H, -(alquila C_1-C_6), -(haloalquila C_1-C_6) (por exemplo, trifluorometila), -(alquila C_0-C_6)-L-(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-NR^9(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-O-(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-C(O)-(alquila C_0-C_6) -(alquila C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}$-(alquila C_0-C_6), em que nenhum heterocicloalquila, alquila ou haloalquila é substituído com um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila, e R^{29} é -H, -(alquila C_1-C_4) ou -CO-O-(alquila C_1-C_4) em que nenhum (alquila C_1-C_4) é substituído por um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou

heterocicloalquila, ou R^{27} e R^{29} juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam Hca.

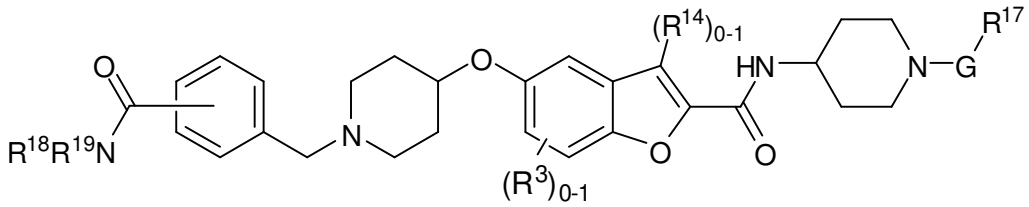
[115] Em certas formas de realização descrito acima, cada R27 é selecionado de -(alquila C_1-C_3), -(haloalquila C_1-C_3), -(alquila C_0-C_3)-L-R^7, -(alquila C_0-C_3)-NR^8R^9, -(alquila C_0-C_3)-OR^{10}, -(alquila C_0-C_3)-$C(O)R^{10}$, -(alquila C_0-C_3)-$S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogênio, $-NO_2$ e -CN e dois R^{21} no mesmo carbono opcionalmente combinam para formar oxo, em que cada R^7, R^8 e R^{10} é independentemente selecionado de H, -(alquila C_1-C_2), -(haloalquila C_1-C_2), -(alquila C_0-C_2)-L-(alquila C_0-C_2), -(alquila C_0-C_2)-NR^9(alquila C_0-C_2), -(alquila C_0-C_2)-O-(alquila C_0-C_2), -(alquila C_0-C_2)-C(O)-(alquila C_0-C_2) e -(alquila C_0-C_2)-$S(O)_{0-2}$-(alquila C_0-C_2), e em que nenhum alquila ou haloalquila é substituído com um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila, e cada R^{29} é H, metila ou etila, ou R^{27} e R^{29} juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam Hca.

[116] Em certas formas de realização dos compostos tendo as fórmulas estruturais (XXXVIII)-(LXV), a porção



é *p*-(trifluorometil)fenila.

[117] Em uma forma de realização, os compostos agora divulgados têm a fórmula estrutural (LXVI):



(LXVI)

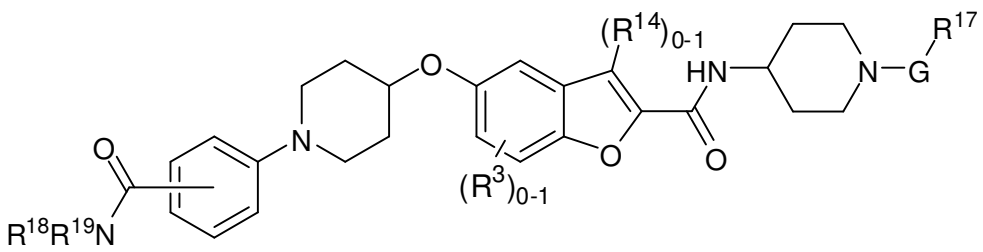
em que G, R^3 e R^{17} são como descrito acima com respeito à fórmula estrutural (XXXVIII); R^{18} é H, -(alquila C_1-C_6), -(haloalquila C_1-C_6) (por exemplo, trifluorometila), -(alquila C_0-C_6)-L-(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-NR^9(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-O-(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-C(O)-

(alquila C_0-C_6) e -(alquila C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}$-(alquila C_0-C_6), em que nenhum alquila ou haloalquila é substituído com um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila e R^{19} é -H, -(alquila C_1-C_4) ou -CO-O-(alquila C_1-C_4) em que nenhum alquila é substituído por um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila, ou R^{18} e R^{19} juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam Hca; e R^{20} é Ar ou Het. Em certas formas de realização, R^{18} é H ou (alquila C_1-C_4), e R^{19} é -H. Em certas formas de realização, um R^{14} é substituído no carbono do furano. R^{14} pode ser, por exemplo, como descrito acima com referência à fórmula estrutural (I). Por exemplo, em uma forma de realização R^{14} é halo (por exemplo, -Cl ou -F), ciano -(alquila C_1-C_4) não substituído (por exemplo, metila ou etila), -(haloalquila C_1-C_4) não substituído (por exemplo, trifluorometila). Em outras formas de realização, nenhum R^{14} é substituído no carbono do furano.

[118] Em certas formas de realização dos compostos da fórmula estrutural (LXVI), w é 1, e R^3 é -NR^8R^9. Em tais certas formas de realização, R^3 é substituído em uma posição meta de anel benzo ou pirido ao oxigênio etéreo alicíclico.

[119] Em outras formas de realização dos compostos da fórmula estrutural (LXVI), w é 1, e R^3 é -(alquila C_0-C_3)-Y^1-(alquila C_1-C_3)-Y^2-(alquila C_0-C_3), em que cada um de Y^1 e Y^2 é independentemente L, -O-, -S- ou -NR^9-. Em tais certas formas de realização, R^3 é substituído em uma posição meta de anel benzo ou pirido ao oxigênio etéreo alicíclico.

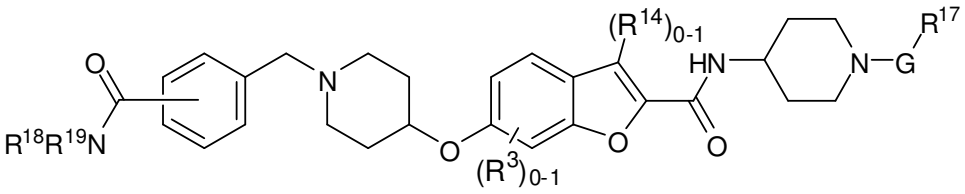
[120] Em uma outra forma de realização, os compostos agora divulgados têm a fórmula estrutural (LXVII):



(LXVII)

em que R^3 e R^{14} são definidos como descrito acima com referência às fórmulas estruturais (I) e (XXXVIII); G e R^{17} são definidos como descrito acima com referência à fórmula estrutural (XXXVIII); e R^{18} e R^{19} são definidos como descrito acima com referência à fórmula estrutural (LXVI).

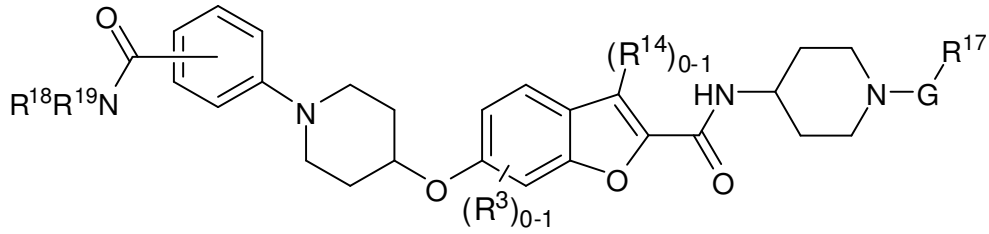
[121] Em uma outra forma de realização, os compostos agora divulgados têm a fórmula estrutural (LXVIII):



(LXVIII)

em que R^3 e R^{14} são definidos como descrito acima com referência às fórmulas estruturais (I) e (XXXVIII); G e R^{17} são definidos como descrito acima com referência à fórmula estrutural (XXXVIII); e R^{18} e R^{19} são definidos como descrito acima com referência à fórmula estrutural (LXVI).

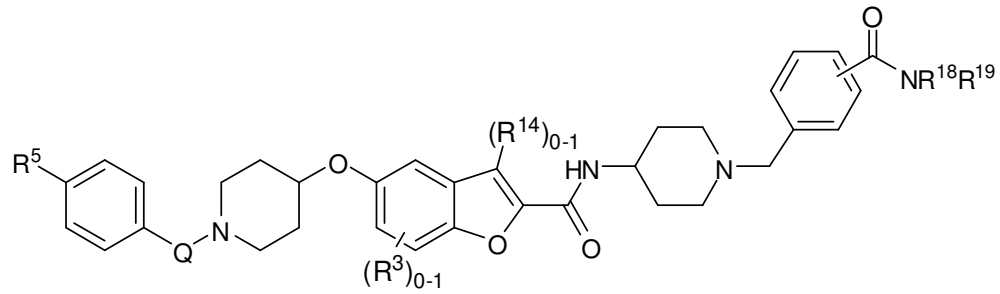
[122] Em uma outra forma de realização, os compostos agora divulgados têm a fórmula estrutural (LXIX):



(LXIX)

em que R^3 e R^{14} são definidos como descrito acima com referência às fórmulas estruturais (I) e (XXXVIII); G e R^{17} são definidos como descrito acima com referência à fórmula estrutural (XXXVIII); e R^{18} e R^{19} são definidos como descrito acima com referência à fórmula estrutural (LXVI).

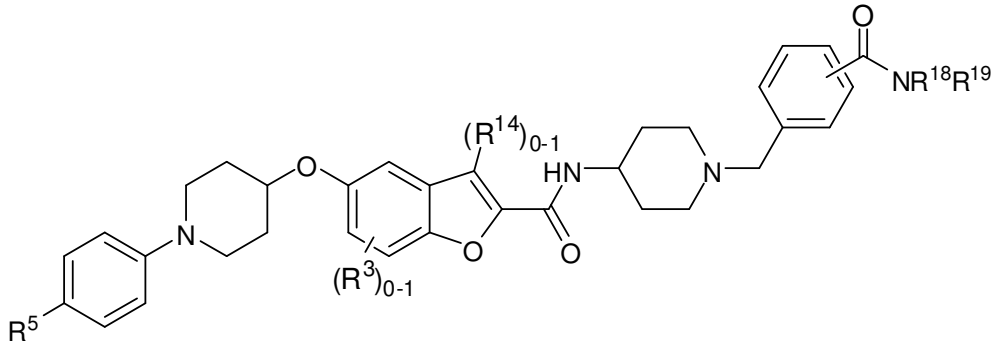
[123] Em uma outra forma de realização, os compostos agora divulgados têm a fórmula estrutural (LXX):



(LXX),

em que Q, R^3, R^5 e R^{14} são definidos como descrito acima com referência às fórmulas estruturais (I) e (XXXVIII); e R^{18} e R^{19} são definidos como descrito acima com referência à fórmula estrutural (LXVI).

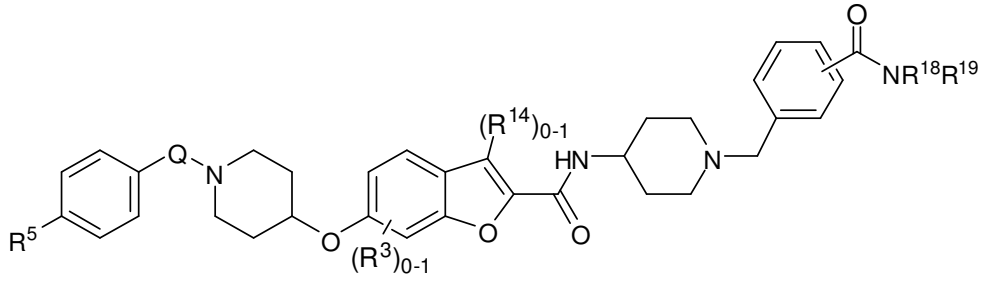
[124] Em uma outra forma de realização, os compostos agora divulgados têm a fórmula estrutural (LXXI):



(LXXI),

em que R^3, R^5 e R^{14} são definidos como descrito acima com referência às fórmulas estruturais (I) e (XXXVIII); e R^{18} e R^{19} são definidos como descrito acima com referência à fórmula estrutural (LXVI).

[125] Em uma outra forma de realização, os compostos agora divulgados têm a fórmula estrutural (LXXII):

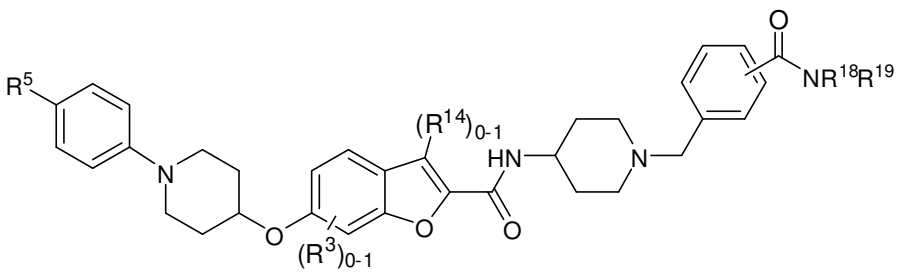


(LXXII),

em que Q, R^3, R^5 e R^{14} são definidos como descrito acima com referência às fórmulas estruturais (I) e (XXXVIII); e R^{18} e R^{19} são definidos como descrito acima com referência à fórmula estrutural (LXVI).

[126] Em uma outra forma de realização, os compostos agora

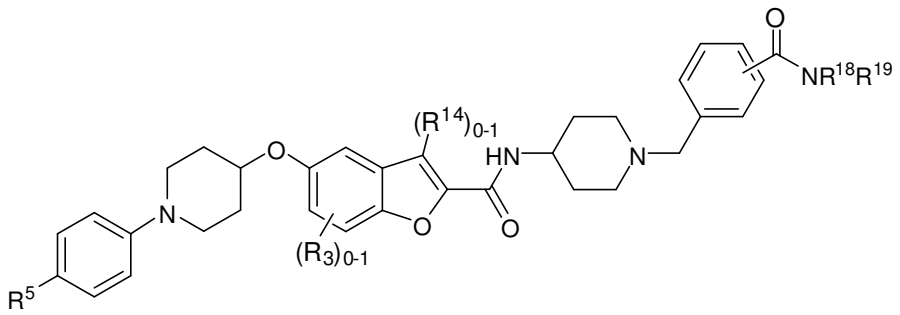
divulgados têm a fórmula estrutural (LXXIII):



(LXXIII),

em que R^3, R^5 e R^{14} são definidos como descrito acima com referência às fórmulas estruturais (I) e (XXXVIII); e R^{18} e R^{19} são definidos como descrito acima com referência à fórmula estrutural (LXVI).

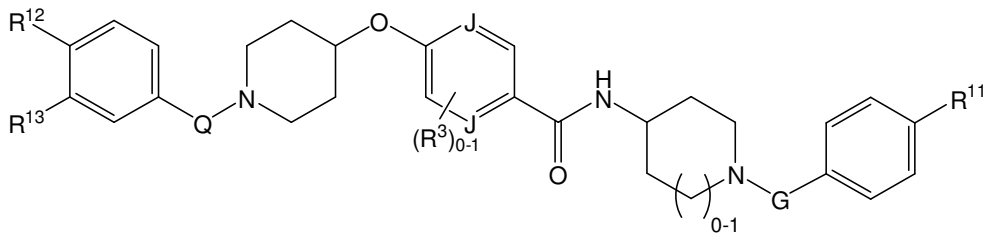
[127] Em uma outra forma de realização, os compostos agora divulgados têm a fórmula estrutural (LXXIV):



(LXXIV)

em que R^3, R^5 e R^{14} são definidos como descrito acima com referência às fórmulas estruturais (I) e (XXXVIII); e R^{18} e R^{19} são definidos como descrito acima com referência à fórmula estrutural (LXVI).

[128] Em uma forma de realização, os compostos agora divulgados têm a fórmula estrutural (LXXV):

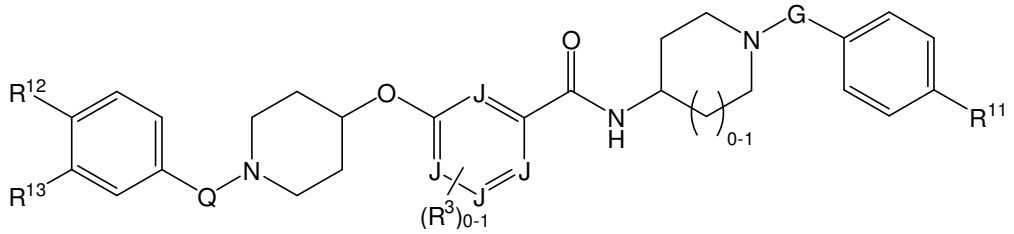


(LXXV),

em que um J é N e o outro é CH; Q é $-CH_2-$ ou uma ligação simples; G é CH_2 ou C(O); R^3 é como descrito acima com respeito às fórmulas estruturais (I) e (XXXVIII) (por exemplo, ausente ou halo); e R^{11}, R^{12} e R^{13} são independentemente selecionados de H, halo, ciano, -(haloalquila C_1-C_4), -O-

(haloalquila C_1-C_4), -(alquila C_1-C_4), -O-(alquila C_1-C_4), -C(O)-(alquila C_0-C_4), -C(O)O-(alquila C_0-C_4), -C(O)N(alquila C_0-C_4)(alquila C_0-C_4), NO_2 e -C(O)-Hca em que o Hca contém um átomo de nitrogênio no anel através do qual ele é ligado ao -C(O)-, em que nenhum alquila, haloalquila ou heterocicloalquila é substituído por um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila. Em uma tal forma de realização particular, pelo menos um de R^{11}, R^{12} e R^{13} não é H.

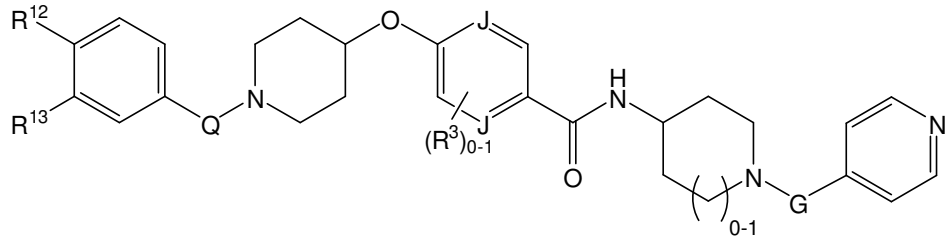
[129] Em certas formas de realização, os compostos agora divulgados têm a fórmula estrutural (LXXVI):



(LXXVI),

em que um J é N e o outro é CH; Q é -CH_2- ou uma ligação simples; G é CH_2 ou C(O); R^3 é como descrito acima com respeito às fórmulas estruturais (I) e (XXXVIII) (por exemplo, ausente ou halo); e R^{11}, R^{12} e R^{13} são independentemente selecionados de H, halo, ciano, -(haloalquila C_1-C_4), -O-(haloalquila C_1-C_4), -(alquila C_1-C_4), -O-(alquila C_1-C_4), -C(O)-(alquila C_0-C_4), -C(O)O-(alquila C_0-C_4), -C(O)N(alquila C_0-C_4)(alquila C_0-C_4), NO_2 e -C(O)-Hca em que o Hca contém um átomo de nitrogênio no anel através do qual ele é ligado ao -C(O)-, em que nenhum alquila, haloalquila ou heterocicloalquila é substituído por um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila. Em uma tal forma de realização particular, pelo menos um de R^{12} e R^{13} não é H.

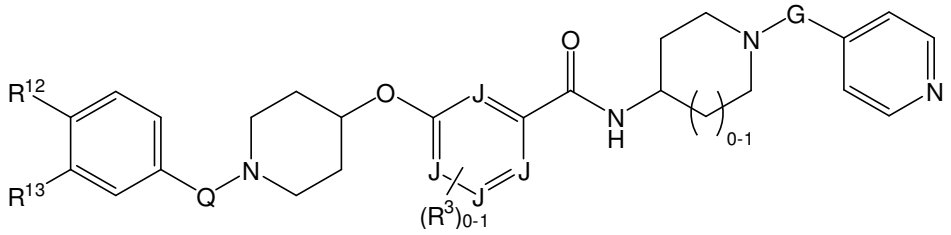
[130] Em certas formas de realização, os compostos agora divulgados têm a fórmula estrutural (LXXVII):



(LXXVII),

em que um J é N, e o outro é CH; Q é -CH_2- ou uma ligação simples; G é CH_2 ou C(O); R^3 é como descrito acima com respeito às fórmulas estruturais (I) e (XXXVIII) (por exemplo, ausente ou halo); e R^{12} e R^{13} são independentemente selecionados de H, halo, ciano, -(haloalquila C_1-C_4), -O-(haloalquila C_1-C_4), -(alquila C_1-C_4), -O-(alquila C_1-C_4), -C(O)-(alquila C_0-C_4), -C(O)O-(alquila C_0-C_4), -C(O)N(alquila C_0-C_4)(alquila C_0-C_4), NO_2 e -C(O)-Hca em que o Hca contém um átomo de nitrogênio no anel através do qual ele é ligado ao -C(O)-, em que nenhum alquila, haloalquila ou heterocicloalquila é substituído por um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila. Em uma tal forma de realização particular, pelo menos um de R^{11}, R^{12} e R^{13} não é H.

[131] Em certas formas de realização, os compostos agora divulgados têm a fórmula estrutural (LXXVIII):

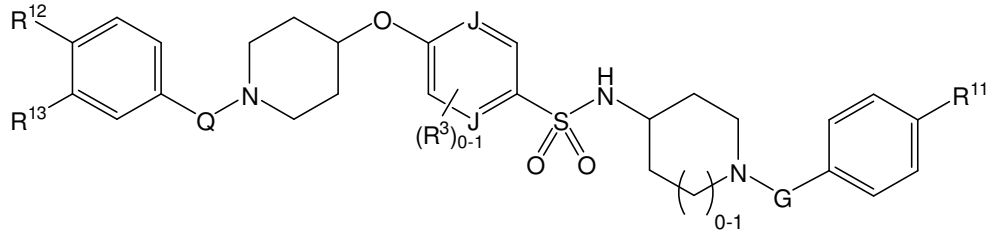


(LXXVIII),

em que um J é N, e os outros três são CH; Q é -CH_2- ou uma ligação simples; G G é CH_2 ou C(O); R^3 é como descrito acima com respeito às fórmulas estruturais (I) e (XXXVIII) (por exemplo, ausente ou halo); e R^{12} e R^{13} são independentemente selecionados de H, halo, ciano, -(haloalquila C_1-C_4), -O-(haloalquila C_1-C_4), -(alquila C_1-C_4), -O-(alquila C_1-C_4), -C(O)-(alquila C_0-C_4), -C(O)O-(alquila C_0-C_4), -C(O)N(alquila C_0-C_4)(alquila C_0-C_4), NO_2 e -C(O)-Hca em que o Hca contém um átomo de nitrogênio no anel através do qual ele é ligado ao -C(O)-, em que nenhum alquila, haloalquila ou

heterocicloalquila é substituído por um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila. Em uma tal forma de realização particular, pelo menos um de R^{12} e R^{13} não é H.

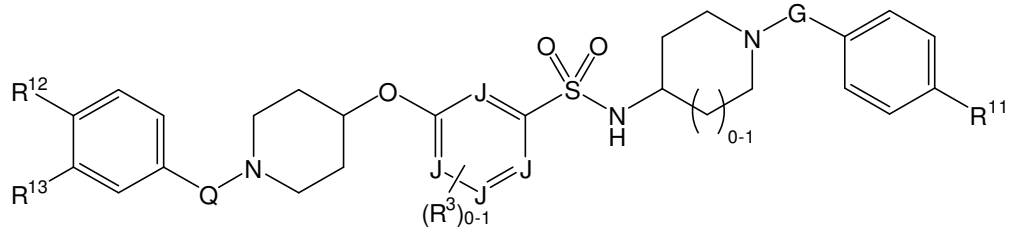
[132] Em certas formas de realização, os compostos agora divulgados têm a fórmula estrutural (LXXIX):



(LXXIX),

em que um J é N e o outro é CH; Q é $-CH_2-$ ou uma ligação simples G é CH_2 ou C(O); R^3 é como descrito acima com respeito às fórmulas estruturais (I) e (XXXVIII) (por exemplo, ausente ou halo); e R^{11}, R^{12} e R^{13} são independentemente selecionados de H, halo, ciano, -(haloalquila C_1-C_4), -O-(haloalquila C_1-C_4), -(alquila C_1-C_4), -O-(alquila C_1-C_4), -C(O)-(alquila C_0-C_4), -C(O)O-(alquila C_0-C_4), -C(O)N(alquila C_0-C_4)(alquila C_0-C_4), NO_2 e -C(O)-Hca em que o Hca contém um átomo de nitrogênio no anel através do qual ele é ligado ao -C(O)-, em que nenhum alquila, haloalquila ou heterocicloalquila é substituído por um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila. Em uma tal forma de realização particular, pelo menos um de R^{11}, R^{12} e R^{13} não é H.

[133] Em certas formas de realização, os compostos agora divulgados têm a fórmula estrutural (LXXX):

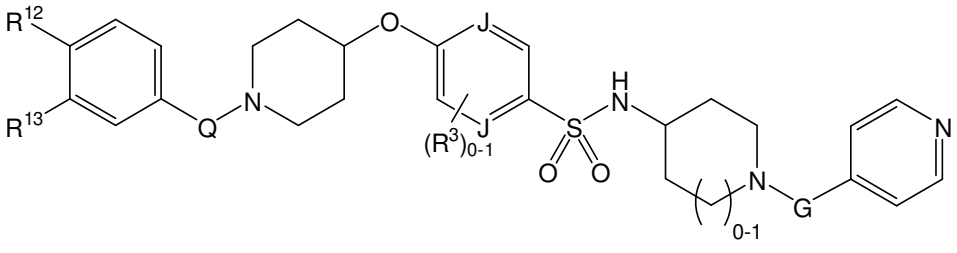


(LXXX),

em que um J é N, e os outros três são CH; Q é $-CH_2-$ ou uma ligação simples; G é CH_2 ou C(O); R^3 é como descrito acima com respeito às fórmulas estruturais (I) e (XXXVIII) (por exemplo, ausente ou halo); e R^{11}, R^{12} e R^{13}

são independentemente selecionados de H, halo, ciano, -(haloalquila C_1-C_4), -O-(haloalquila C_1-C_4), -(alquila C_1-C_4), -O-(alquila C_1-C_4), -C(O)-(alquila C_0-C_4), -C(O)O-(alquila C_0-C_4), -C(O)N(alquila C_0-C_4)(alquila C_0-C_4), NO_2 e -C(O)-Hca em que o Hca contém um átomo de nitrogênio no anel através do qual ele é ligado ao -C(O)-, em que nenhum alquila, haloalquila ou heterocicloalquila é substituído por um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila. Em uma tal forma de realização particular, pelo menos um de R^{12} e R^{13} não é H.

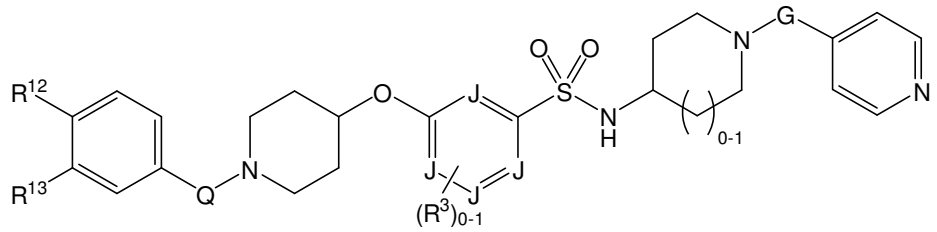
[134] Em certas formas de realização, os compostos agora divulgados têm a fórmula estrutural (LXXXI):



(LXXXI),

em que um J é N, e o outro é CH; Q é -CH_2- ou uma ligação simples; G é CH_2 ou C(O); R^3 é como descrito acima com respeito às fórmulas estruturais (I) e (XXXVIII) (por exemplo, ausente ou halo); e R^{12} e R^{13} são independentemente selecionados de H, halo, ciano, -(haloalquila C_1-C_4), -O-(haloalquila C_1-C_4), -(alquila C_1-C_4), -O-(alquila C_1-C_4), -C(O)-(alquila C_0-C_4), -C(O)O-(alquila C_0-C_4), -C(O)N(alquila C_0-C_4)(alquila C_0-C_4), NO_2 e -C(O)-Hca em que o Hca contém um átomo de nitrogênio no anel através do qual ele é ligado ao -C(O)-, em que nenhum alquila, haloalquila ou heterocicloalquila é substituído por um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila. Em uma tal forma de realização particular, pelo menos um de R^{11}, R^{12} e R^{13} não é H.

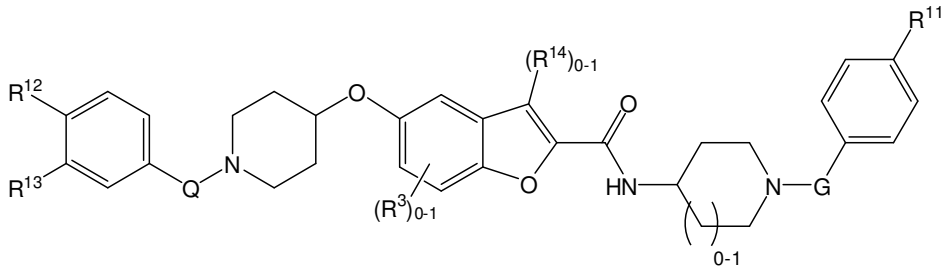
[135] Em certas formas de realização, os compostos agora divulgados têm a fórmula estrutural (LXXXII):



(LXXXII),

em que um J é N, e os outros três são CH; Q é -CH_2- ou uma ligação simples; G é CH_2 ou C(O); R^3 é como descrito acima com respeito às fórmulas estruturais (I) e (XXXVIII) (por exemplo, ausente ou halo); e R^{12} e R^{13} são independentemente selecionados de H, halo, ciano, -(haloalquila C_1-C_4), -O-(haloalquila C_1-C_4), -(alquila C_1-C_4), -O-(alquila C_1-C_4), -C(O)-(alquila C_0-C_4), -C(O)O-(alquila C_0-C_4), -C(O)N(alquila C_0-C_4)(alquila C_0-C_4), NO_2 e -C(O)-Hca em que o Hca contém um átomo de nitrogênio no anel através do qual ele é ligado ao -C(O)-, em que nenhum alquila, haloalquila ou heterocicloalquila é substituído por um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila. Em uma tal forma de realização particular, pelo menos um de R^{12} e R^{13} não é H.

[136] Em certas formas de realização, os compostos agora divulgados têm a fórmula estrutural (LXXXIII):

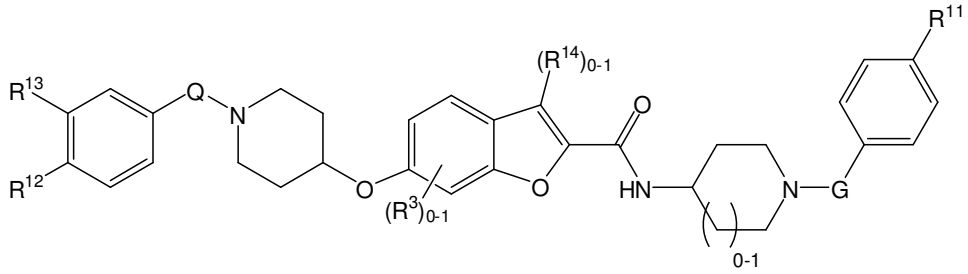


(LXXXIII),

em que Q é -CH_2- ou uma ligação simples; G é CH_2 ou C(O); R^3 é como descrito acima com respeito às fórmulas estruturais (I) e (XXXVIII) (por exemplo, ausente ou halo); R^{14} é como descrito acima com respeito às fórmulas estruturais (I) e (LX) (por exemplo, ausente, metila ou halo); e R^{11}, R^{12} e R^{13} são independentemente selecionados de H, halo, ciano, -(haloalquila C_1-C_4), -O-(haloalquila C_1-C_4), -(alquila C_1-C_4), -O-(alquila C_1-C_4), -C(O)-(alquila C_0-C_4), -C(O)O-(alquila C_0-C_4), -C(O)N(alquila C_0-C_4)(alquila C_0-C_4), NO_2 e -C(O)-Hca em que o Hca contém um átomo de nitrogênio no anel

através do qual ele é ligado ao -C(O)-, em que nenhum alquila, haloalquila ou heterocicloalquila é substituído por um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila. Em uma tal forma de realização particular, pelo menos um de R^{11}, R^{12} e R^{13} não é H.

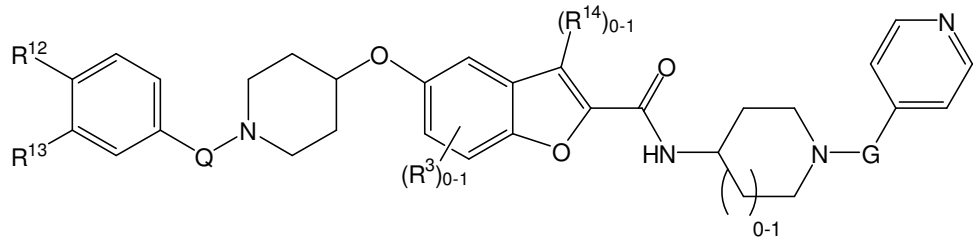
[137] Em certas formas de realização, os compostos agora divulgados têm a fórmula estrutural (LXXXIV):



(LXXXIV),

em que Q é -CH_2- ou uma ligação simples; G é CH_2 ou C(O); R^3 é como descrito acima com respeito às fórmulas estruturais (I) e (XXXVIII) (por exemplo, ausente ou halo); R^{14} é como descrito acima com respeito às fórmulas estruturais (I) e (LXI) (por exemplo, ausente, metila ou halo); e R^{11}, R^{12} e R^{13} são independentemente selecionados de H, halo, ciano, -(haloalquila C_1-C_4), -O-(haloalquila C_1-C_4), -(alquila C_1-C_4), -O-(alquila C_1-C_4), -C(O)-(alquila C_0-C_4), -C(O)O-(alquila C_0-C_4), -C(O)N(alquila C_0-C_4)(alquila C_0-C_4), NO_2 e -C(O)-Hca em que o Hca contém um átomo de nitrogênio no anel através do qual ele é ligado ao -C(O)-, em que nenhum alquila, haloalquila ou heterocicloalquila é substituído por um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila. Em uma tal forma de realização particular, pelo menos um de R^{11}, R^{12} e R^{13} não é H.

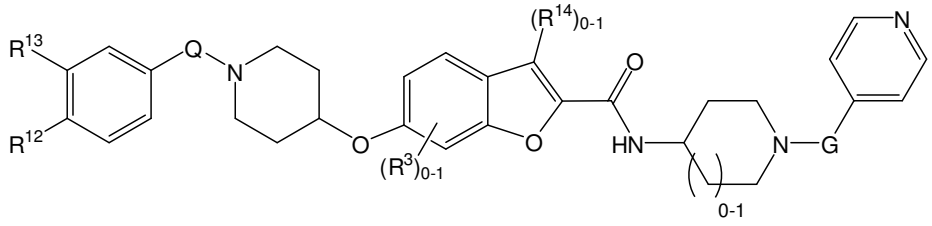
[138] Em certas formas de realização, os compostos agora divulgados têm a fórmula estrutural (LXXXV):



(LXXXV),

em que Q é -CH_2- ou uma ligação simples; G é CH_2 ou C(O); R^3 é como descrito acima com respeito às fórmulas estruturais (I) e (XXXVIII) (por exemplo, ausente ou halo); R^{14} é como descrito acima com respeito às fórmulas estruturais (I) e (LX) (por exemplo, ausente, metila ou halo); e R^{12} e R^{13} são independentemente selecionados de H, halo, ciano, -(haloalquila C_1-C_4), -O-(haloalquila C_1-C_4), -(alquila C_1-C_4), -O-(alquila C_1-C_4), -C(O)-(alquila C_0-C_4), -C(O)O-(alquila C_0-C_4), -C(O)N(alquila C_0-C_4)(alquila C_0-C_4), NO_2 e -C(O)-Hca em que o Hca contém um átomo de nitrogênio no anel através do qual ele é ligado ao -C(O)-, em que nenhum alquila, haloalquila ou heterocicloalquila é substituído por um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila. Em uma tal forma de realização particular, pelo menos um de R^{12} e R^{13} não é H.

[139] Em certas formas de realização, os compostos agora divulgados têm a fórmula estrutural (LXXXVI):

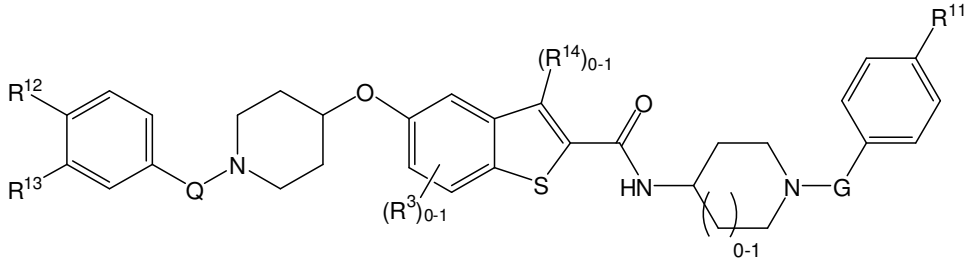


(LXXXVI),

em que Q é -CH_2- ou uma ligação simples; G é CH_2 ou C(O); R^3 é como descrito acima com respeito às fórmulas estruturais (I) e (XXXVIII) (por exemplo, ausente ou halo); R^{14} é como descrito acima com respeito às fórmulas estruturais (I) e (LXI) (por exemplo, ausente, metila ou halo); e R^{12} e R^{13} são independentemente selecionados de H, halo, ciano, -(haloalquila C_1-C_4), -O-(haloalquila C_1-C_4), -(alquila C_1-C_4), -O-(alquila C_1-C_4), -C(O)-(alquila C_0-C_4), -C(O)O-(alquila C_0-C_4), -C(O)N(alquila C_0-C_4)(alquila C_0-C_4), NO_2 e -C(O)-Hca em que o Hca contém um átomo de nitrogênio no anel através do qual ele é ligado ao -C(O)-, em que nenhum alquila, haloalquila ou heterocicloalquila é substituído por um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila. Em uma tal forma de realização particular,

pelo menos um de R^{12} e R^{13} não é H.

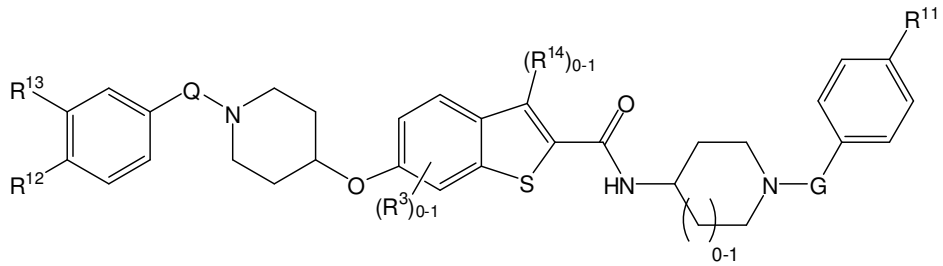
[140] Em certas formas de realização, os compostos agora divulgados têm a fórmula estrutural (LXXXVII):



(LXXXVII),

em que Q é -CH_2- ou uma ligação simples; G é CH_2 ou C(O); R^3 é como descrito acima com respeito às fórmulas estruturais (I) e (XXXVIII) (por exemplo, ausente ou halo); R^{14} é como descrito acima com respeito às fórmulas estruturais (I) e (LXII) (por exemplo, ausente, metila ou halo); e R^{11}, R^{12} e R^{13} são independentemente selecionados de H, halo, ciano, -(haloalquila C_1-C_4), -O-(haloalquila C_1-C_4), -(alquila C_1-C_4), -O-(alquila C_1-C_4), -C(O)-(alquila C_0-C_4), -C(O)O-(alquila C_0-C_4), -C(O)N(alquila C_0-C_4)(alquila C_0-C_4), NO_2 e -C(O)-Hca em que o Hca contém um átomo de nitrogênio no anel através do qual ele é ligado ao -C(O)-, em que nenhum alquila, haloalquila ou heterocicloalquila é substituído por um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila. Em uma tal forma de realização particular, pelo menos um de R^{11}, R^{12} e R^{13} não é H.

[141] Em certas formas de realização, os compostos agora divulgados têm a fórmula estrutural (LXXXVIII):

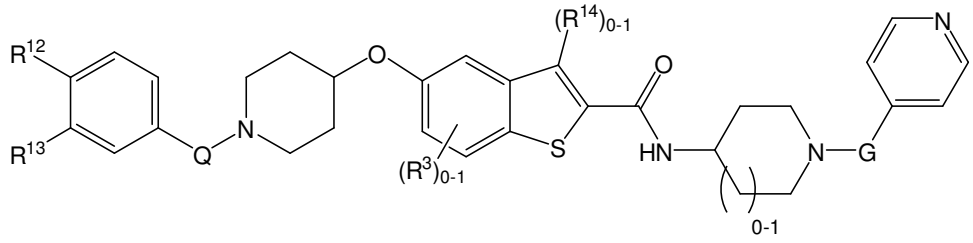


(LXXXVIII),

em que Q é -CH_2- ou uma ligação simples; G é CH_2 ou C(O); R^3 é como descrito acima com respeito às fórmulas estruturais (I) e (XXXVIII) (por exemplo, ausente ou halo); R^{14} é como descrito acima com respeito às

fórmulas estruturais (I) e (LXIII) (por exemplo, ausente, metila ou halo); e R^{11}, R^{12} e R^{13} são independentemente selecionados de H, halo, ciano, -(haloalquila C_1-C_4), -O-(haloalquila C_1-C_4), -(alquila C_1-C_4), -O-(alquila C_1-C_4), -C(O)-(alquila C_0-C_4), -C(O)O-(alquila C_0-C_4), -C(O)N(alquila C_0-C_4)(alquila C_0-C_4), NO_2 e -C(O)-Hca em que o Hca contém um átomo de nitrogênio no anel através do qual ele é ligado ao -C(O)-, em que nenhum alquila, haloalquila ou heterocicloalquila é substituído por um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila. Em uma tal forma de realização particular, pelo menos um de R^{11}, R^{12} e R^{13} não é H.

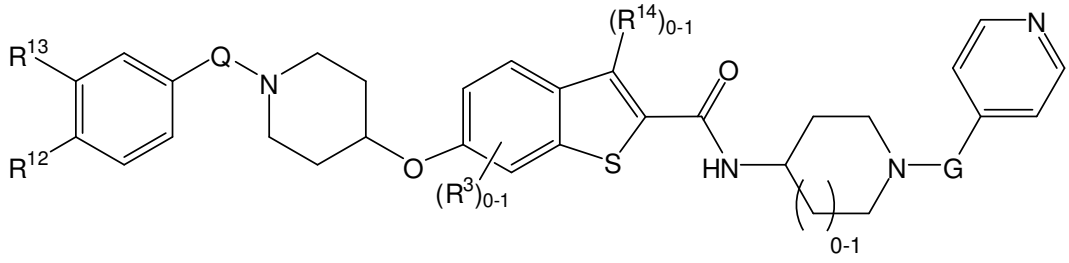
[142] Em certas formas de realização, os compostos agora divulgados têm a fórmula estrutural (LXXXIX):



(LXXXIX),

em que Q é -CH_2- ou uma ligação simples; G é CH_2 ou C(O); R^3 é como descrito acima com respeito às fórmulas estruturais (I) e (XXXVIII) (por exemplo, ausente ou halo); R^{14} é como descrito acima com respeito às fórmulas estruturais (I) e (LXII) (por exemplo, ausente, metila ou halo); e R^{12} e R^{13} são independentemente selecionados de H, halo, ciano, -(haloalquila C_1-C_4), -O-(haloalquila C_1-C_4), -(alquila C_1-C_4), -O-(alquila C_1-C_4), -C(O)-(alquila C_0-C_4), -C(O)O-(alquila C_0-C_4), -C(O)N(alquila C_0-C_4)(alquila C_0-C_4), NO_2 e -C(O)-Hca em que o Hca contém um átomo de nitrogênio no anel através do qual ele é ligado ao -C(O)-, em que nenhum alquila, haloalquila ou heterocicloalquila é substituído por um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila. Em uma tal forma de realização particular, pelo menos um de R^{12} e R^{13} não é H.

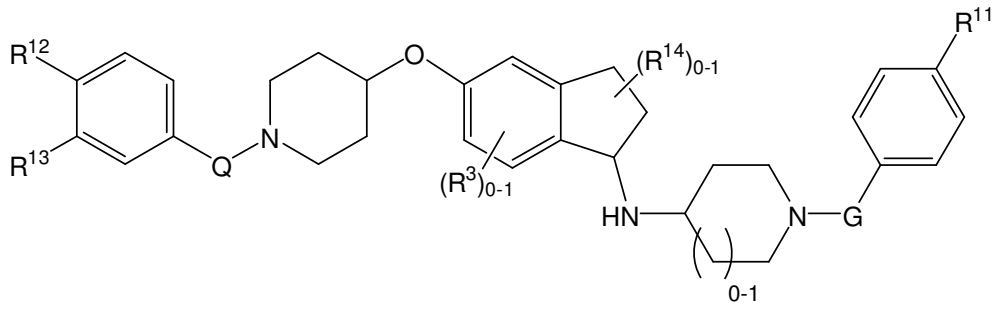
[143] Em certas formas de realização, os compostos agora divulgados têm a fórmula estrutural (XC):



(XC),

em que Q é -CH_2- ou uma ligação simples; G é CH_2 ou CO; G é CH_2 ou C(O); R^3 é como descrito acima com respeito às fórmulas estruturais (I) e (XXXVIII) (por exemplo, ausente ou halo); R^{14} é como descrito acima com respeito às fórmulas estruturais (I) e (LXIII) (por exemplo, ausente, metila ou halo); e R^{12} e R^{13} são independentemente selecionados de H, halo, ciano, -(haloalquila C_1-C_4), -O-(haloalquila C_1-C_4), -(alquila C_1-C_4), -O-(alquila C_1-C_4), -C(O)-(alquila C_0-C_4), -C(O)O-(alquila C_0-C_4), -C(O)N(alquila C_0-C_4)(alquila C_0-C_4), NO_2 e -C(O)-Hca em que o Hca contém um átomo de nitrogênio no anel através do qual ele é ligado ao -C(O)-, em que nenhum alquila, haloalquila ou heterocicloalquila é substituído por um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila. Em uma tal forma de realização particular, pelo menos um de R^{12} e R^{13} não é H.

[144] Em certas formas de realização, os compostos agora divulgados têm a fórmula estrutural (XCI):

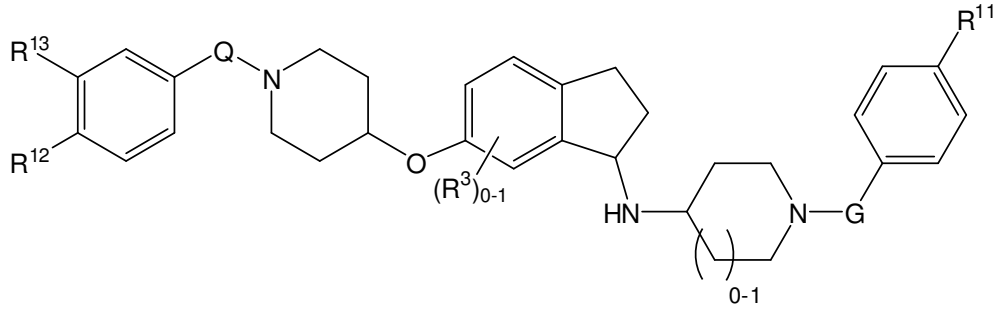


(XCI),

em que Q é -CH_2- ou uma ligação simples; G é CH_2 ou C(O); R^3 é como descrito acima com respeito às fórmulas estruturais (I) e (XXXVIII) (por exemplo, ausente ou halo); R^{14} é como descrito acima com respeito à fórmula estrutural (I) (por exemplo, ausente, metila ou halo); e R^{11}, R^{12} e R^{13} são independentemente selecionados de H, halo, ciano, -(haloalquila C_1-C_4), -O-

(haloalquila C_1-C_4), -(alquila C_1-C_4), -O-(alquila C_1-C_4), -C(O)-(alquila C_0-C_4), -C(O)O-(alquila C_0-C_4), -C(O)N(alquila C_0-C_4)(alquila C_0-C_4), NO_2 e -C(O)-Hca em que o Hca contém um átomo de nitrogênio no anel através do qual ele é ligado ao -C(O)-, em que nenhum alquila, haloalquila ou heterocicloalquila é substituído por um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila. Em uma tal forma de realização particular, pelo menos um de R^{11}, R^{12} e R^{13} não é H.

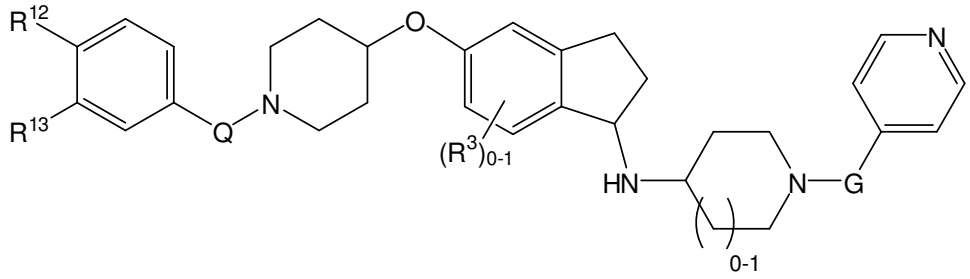
[145] Em certas formas de realização, os compostos agora divulgados têm a fórmula estrutural (XCII):



(XCII),

em que Q é -CH_2- ou uma ligação simples; G é CH_2 ou C(O); R^3 é como descrito acima com respeito às fórmulas estruturais (I) e (XXXVIII) (por exemplo, ausente ou halo); R^{14} é como descrito acima com respeito à fórmula estrutural (I) (por exemplo, ausente, metila ou halo); e R^{11}, R^{12} e R^{13} são independentemente selecionados de H, halo, ciano, -(haloalquila C_1-C_4), -O-(haloalquila C_1-C_4), -(alquila C_1-C_4), -O-(alquila C_1-C_4), -C(O)-(alquila C_0-C_4), -C(O)O-(alquila C_0-C_4), -C(O)N(alquila C_0-C_4)(alquila C_0-C_4), NO_2 e -C(O)-Hca em que o Hca contém um átomo de nitrogênio no anel através do qual ele é ligado ao -C(O)-, em que nenhum alquila, haloalquila ou heterocicloalquila é substituído por um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila. Em uma tal forma de realização particular, pelo menos um de R^{11}, R^{12} e R^{13} não é H.

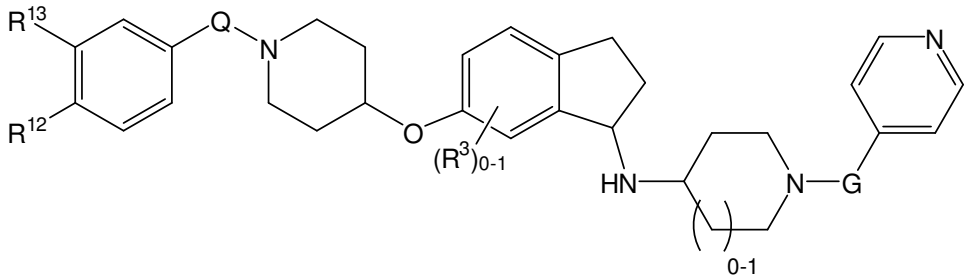
[146] Em certas formas de realização, os compostos agora divulgados têm a fórmula estrutural (XCIII):



(XCIII),

em que Q é -CH_2- ou uma ligação simples; G é CH_2 ou C(O); R^3 é como descrito acima com respeito às fórmulas estruturais (I) e (XXXVIII) (por exemplo, ausente ou halo); R^{14} é como descrito acima com respeito à fórmula estrutural (I) (por exemplo, ausente, metila ou halo); e R^{12} e R^{13} são independentemente selecionados de H, halo, ciano, -(haloalquila C_1-C_4), -O-(haloalquila C_1-C_4), -(alquila C_1-C_4), -O-(alquila C_1-C_4), -C(O)-(alquila C_0-C_4), -C(O)O-(alquila C_0-C_4), -C(O)N(alquila C_0-C_4)(alquila C_0-C_4), NO_2 e -C(O)-Hca em que o Hca contém um átomo de nitrogênio no anel através do qual ele é ligado ao -C(O)-, em que nenhum alquila, haloalquila ou heterocicloalquila é substituído por um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila. Em uma tal forma de realização particular, pelo menos um de R^{11}, R^{12} e R^{13} não é H.

[147] Em certas formas de realização, os compostos agora divulgados têm a fórmula estrutural (XCIV):



(XCIV),

em que Q é -CH_2- ou uma ligação simples; G é CH_2 ou C(O); R^3 é como descrito acima com respeito às fórmulas estruturais (I) e (XXXVIII) (por exemplo, ausente ou halo); R^{14} é como descrito acima com respeito à fórmula estrutural (I) (por exemplo, ausente, metila ou halo); e R^{12} e R^{13} são independentemente selecionados de H, halo, ciano, -(haloalquila C_1-C_4), -O-(haloalquila C_1-C_4), -(alquila C_1-C_4), -O-(alquila C_1-C_4), -C(O)-(alquila C_0-

C_4), -C(O)O-(alquila C_0-C_4), -C(O)N(alquila C_0-C_4)(alquila C_0-C_4), NO_2 e -C(O)-Hca em que o Hca contém um átomo de nitrogênio no anel através do qual ele é ligado ao -C(O)-, em que nenhum alquila, haloalquila ou heterocicloalquila é substituído por um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila. Em uma tal forma de realização particular, pelo menos um de R^{11}, R^{12} e R^{13} não é H.

[148] Exemplos dos compostos de acordo com a fórmula estrutural (I) incluem aqueles listados na Tabela 1. Estes compostos podem ser fabricados de acordo com os esquemas gerais descritos abaixo, por exemplo usando um procedimento análogo àqueles descritos abaixo nos Exemplos.

Tabela 1

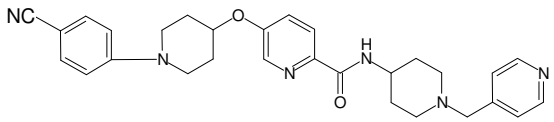
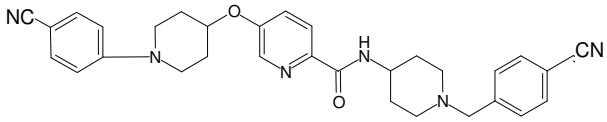
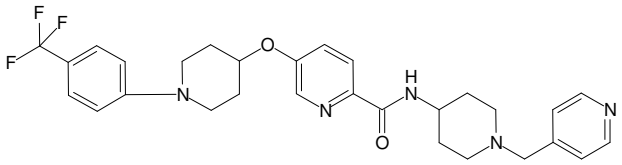
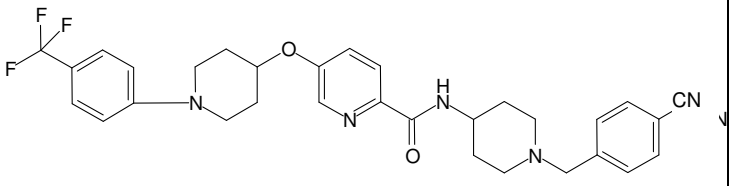
Nº	Nome	Estrutura
1	5-(1-(4-cianofenil)piperidin-4-ilóxi)-*N*-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)picolinamida	
2	*N*-(1-(4-cianobenzil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-cianofenil) piperidin-4-ilóxi)picolinamida	
3	*N*-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil) fenil)piperidin-4-ilóxi)picolinamida	
4	*N*-(1-(4-cianobenzil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)picolinamida	

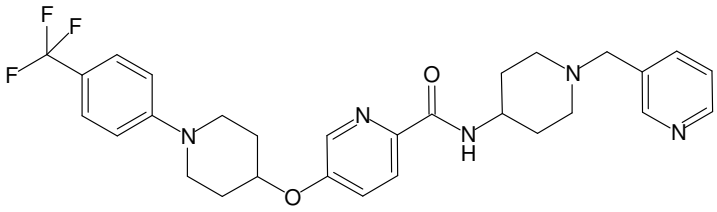
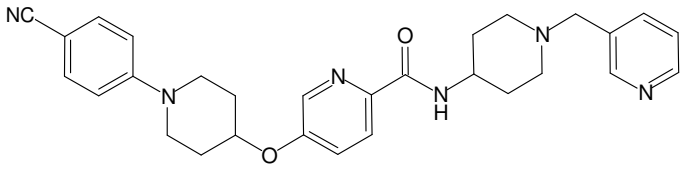
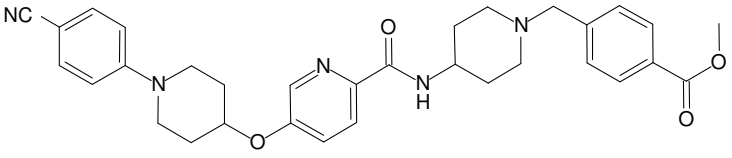
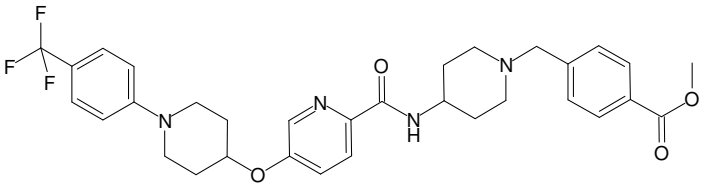
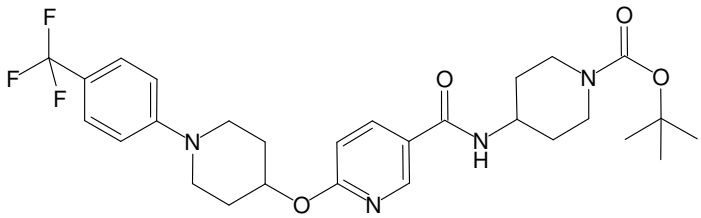
Tabela 1		
Nº	Nome	Estrutura
5	*N*-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)picolinamida	
6	*N*-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-cianofenil)piperidin-4-ilóxi)picolinamida	
7	4-((4-(5-(1-(4-cianofenil)piperidin-4-ilóxi)picolinamido)piperidin-1-il)metil)benzoato de metila	
8	4-((4-(5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)picolinamido)piperidin-1-il)metil)benzoato de metila	
9	4-(6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)nicotinamido)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila	

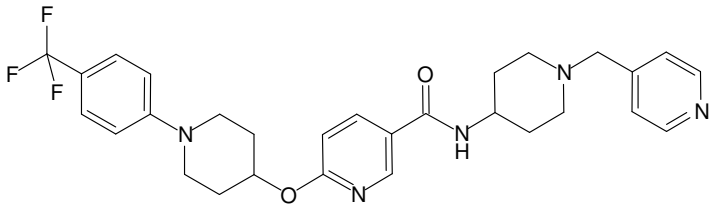
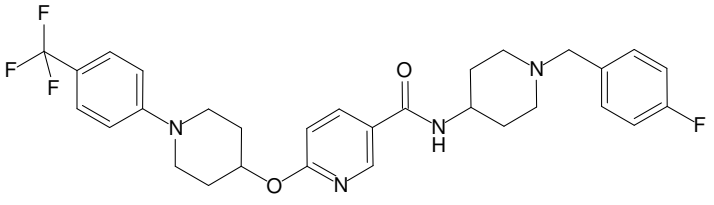
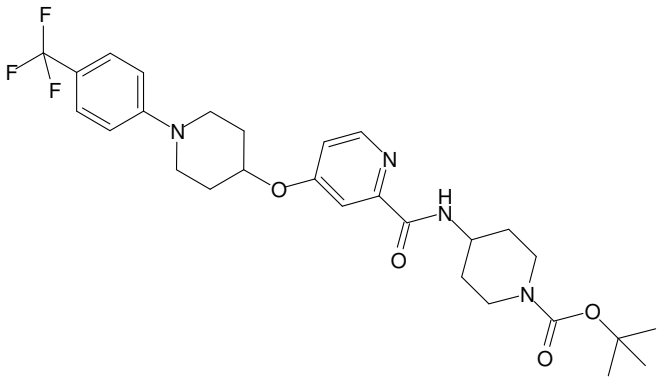
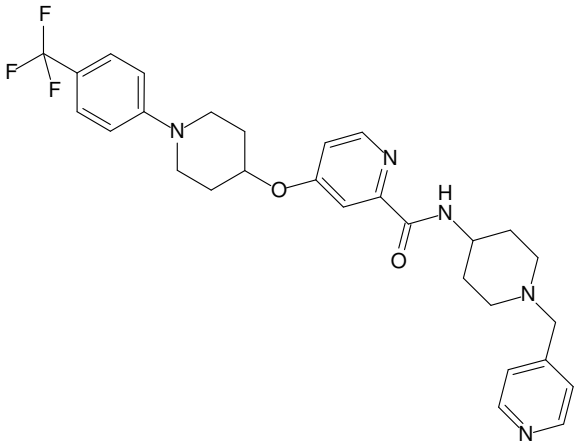
Tabela 1		
Nº	Nome	Estrutura
10	*N*-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)nicotinamida	
11	*N*-(1-(4-fluorobenzil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)nicotinamida	
12	4-(4-(1-(4-(trifluorometil) fenil)piperidin-4-ilóxi)picolinamido) piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila	
13	*N*-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)picolinamida	

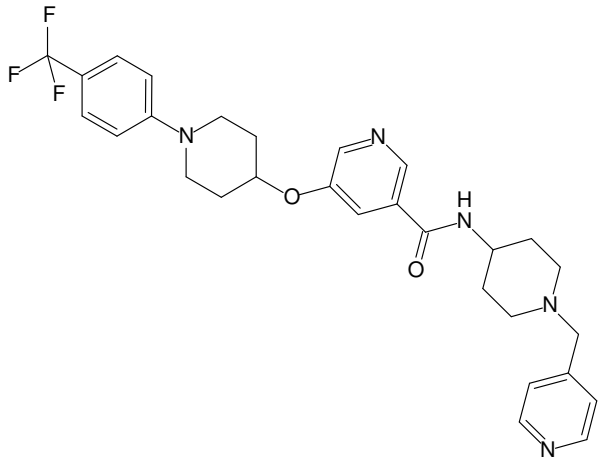
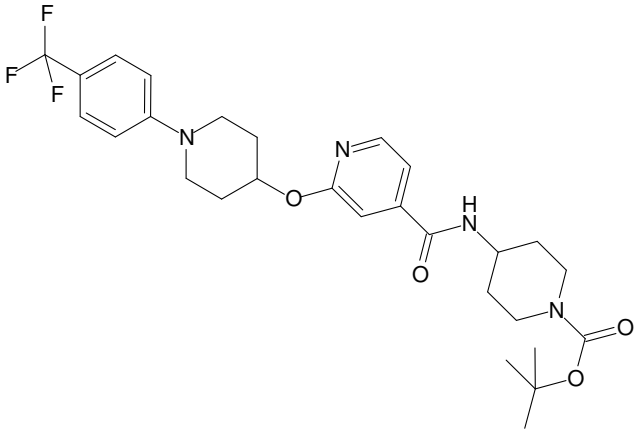
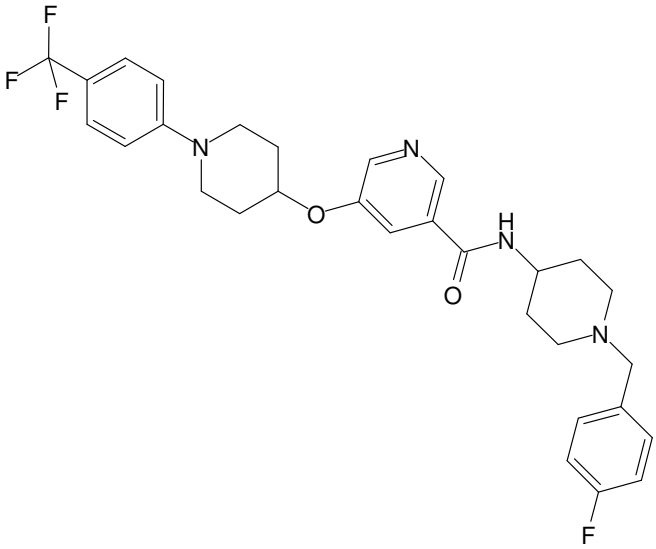
Tabela 1		
Nº	Nome	Estrutura
14	*N*-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)nicotinamida	
15	4-(2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)isonicotinamido)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila	
16	*N*-(1-(4-fluorobenzil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)nicotinamida	

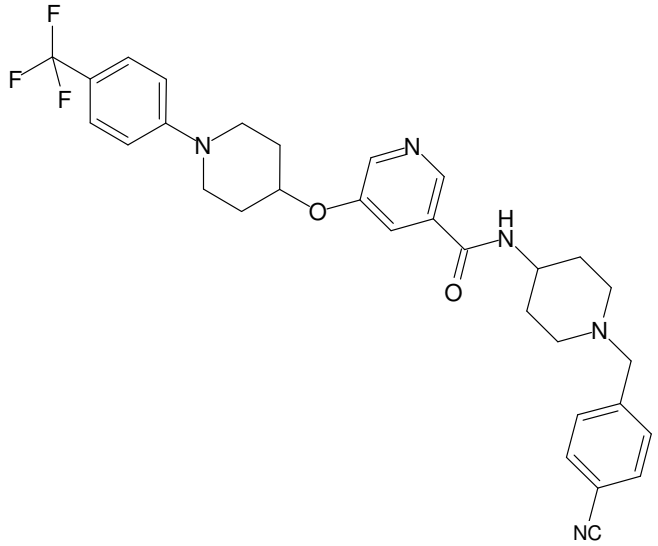
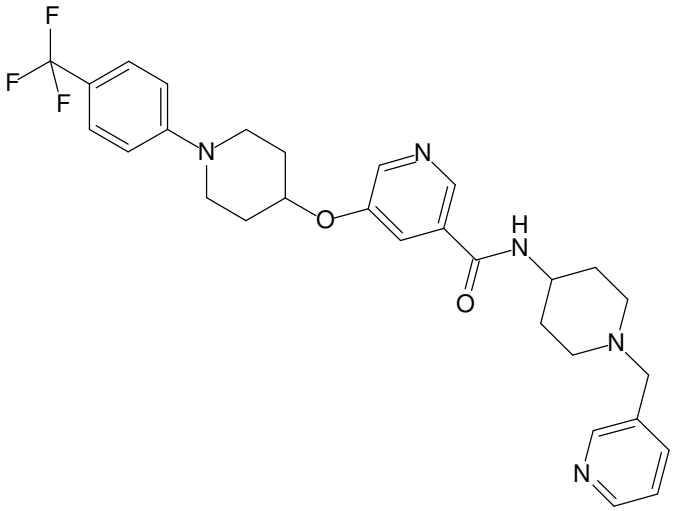
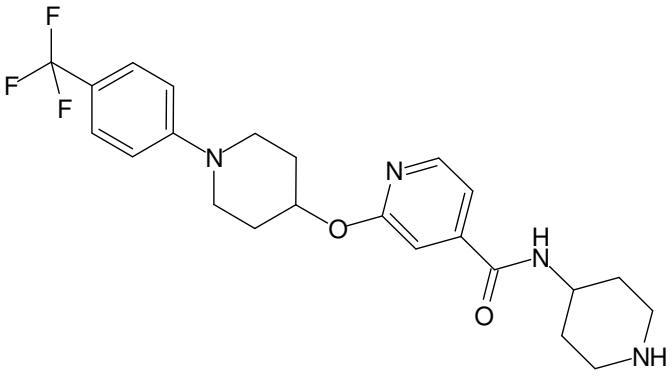
Tabela 1		
Nº	Nome	Estrutura
17	*N*-(1-(4-cianobenzil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)nicotinamida	
18	*N*-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)nicotinamida	
19	*N*-(piperidin-4-il)-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)isonicotinamida	

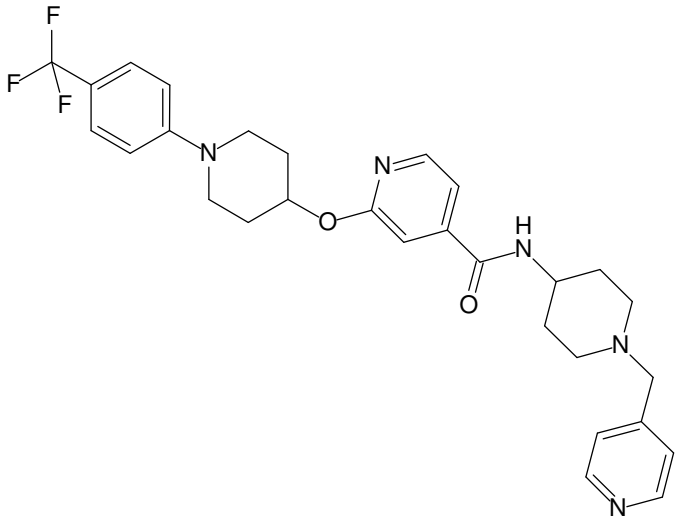
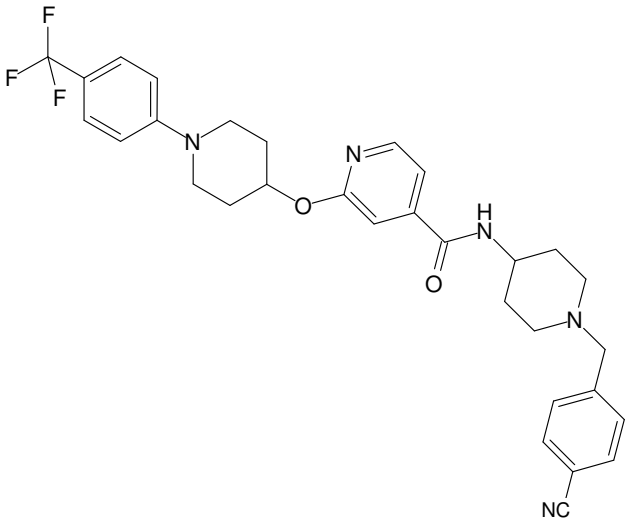
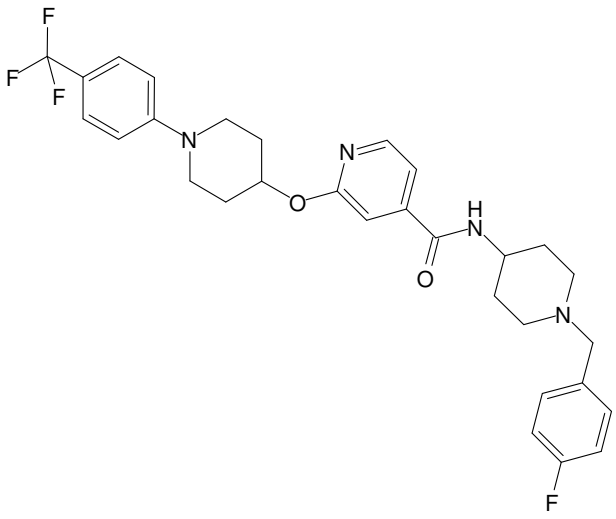
Tabela 1		
Nº	Nome	Estrutura
20	*N*-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)isonicotinamida	
21	*N*-(1-(4-cianobenzil)piperidin-4-il)-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)isonicotinamida	
22	*N*-(1-(4-fluorobenzil)piperidin-4-il)-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)isonicotinamida	

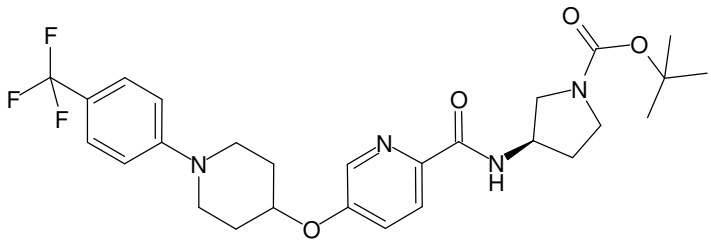
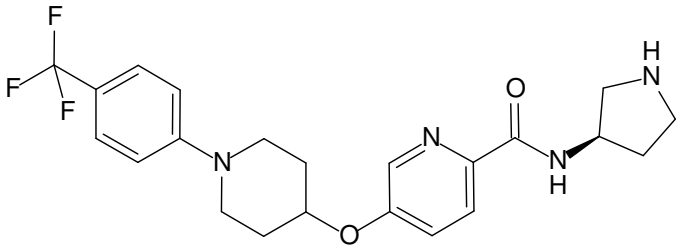
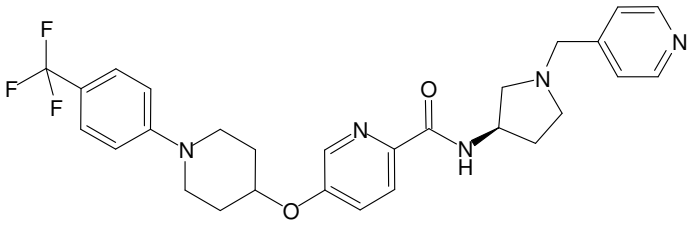
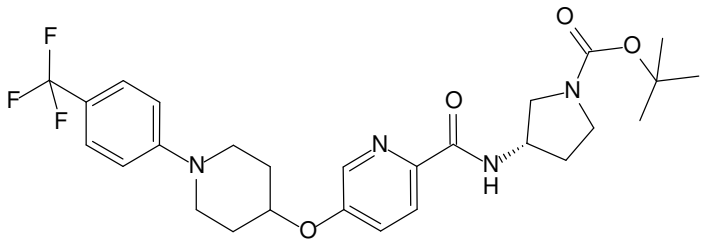
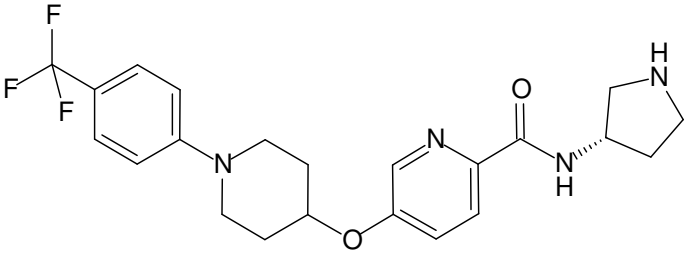
Tabela 1		
Nº	Nome	Estrutura
23	3-(5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)picolinamido)pirrolidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila	
24	(*R*)-*N*-(pirrolidin-3-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)picolinamida	
25	(*R*)-*N*-(1-(piridin-4-ilmetil)pirrolidin-3-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)picolinamida	
26	3-(5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)picolinamido)pirrolidina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butila	
27	(*S*)-*N*-(pirrolidin-3-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)picolinamida	

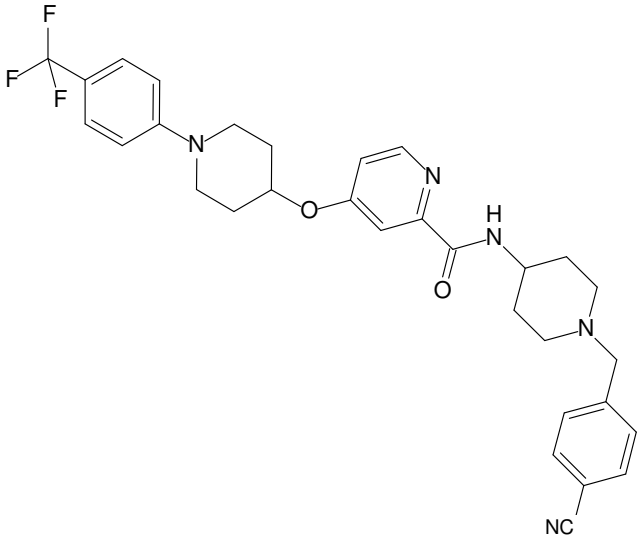
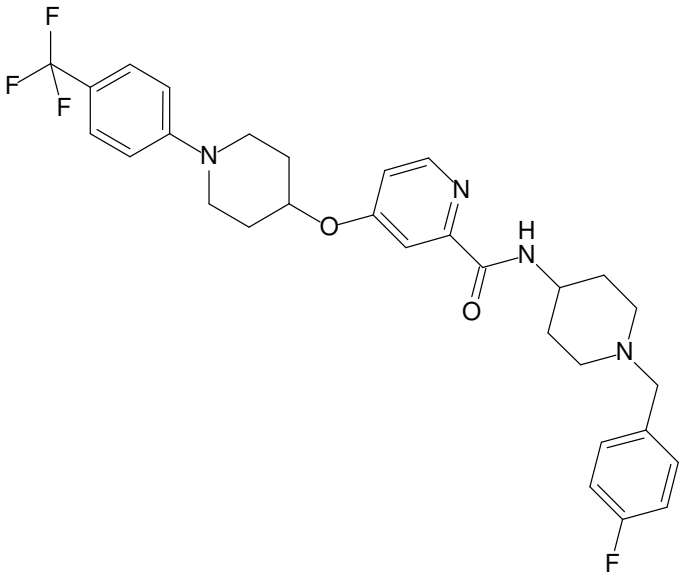
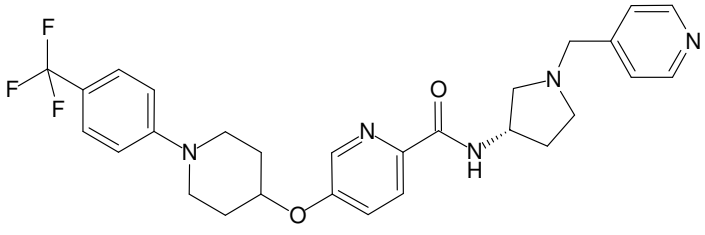
Tabela 1		
Nº	Nome	Estrutura
28	*N*-(1-(4-cianobenzil)piperidin-4-il)-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)picolinamida	
29	*N*-(1-(4-fluorobenzil)piperidin-4-il)-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)picolinamida	
30	(*S*)-*N*-(1-(piridin-4-ilmetil)pirrolidin-3-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)picolinamida	

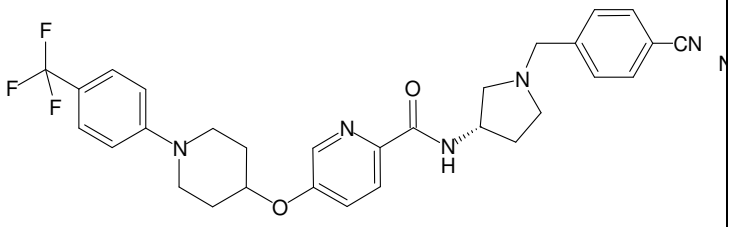
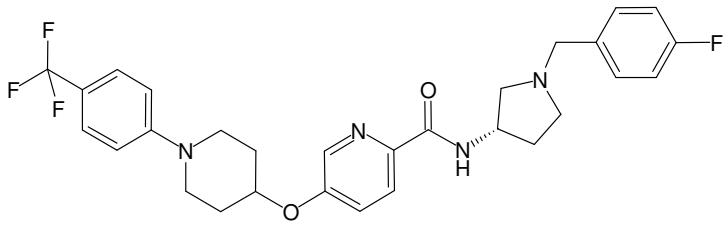
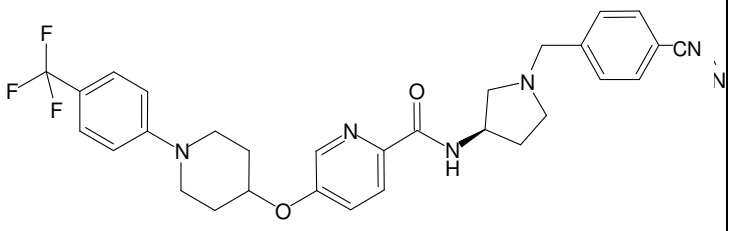
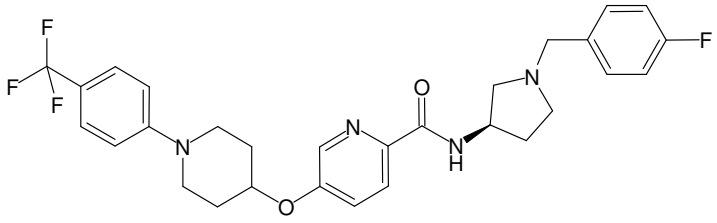
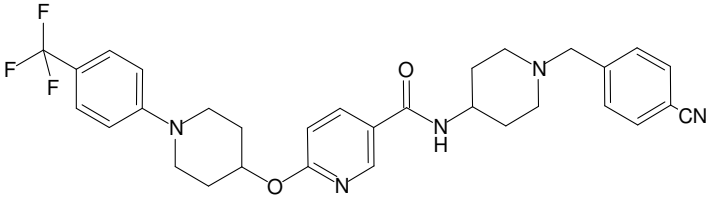
Tabela 1		
Nº	Nome	Estrutura
31	(*S*)-*N*-(1-(4-cianobenzil)pirrolidin-3-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)picolinamida	
32	(*S*)-*N*-(1-(4-fluorobenzil)pirrolidin-3-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)picolinamida	
33	(*R*)-*N*-(1-(4-cianobenzil)pirrolidin-3-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)picolinamida	
34	(*R*)-*N*-(1-(4-fluorobenzil)pirrolidin-3-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)picolinamida	
35	*N*-(1-(4-cianobenzil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)nicotinamida	

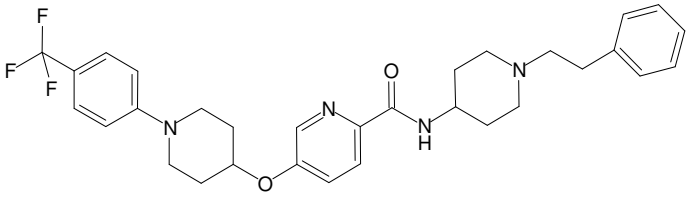
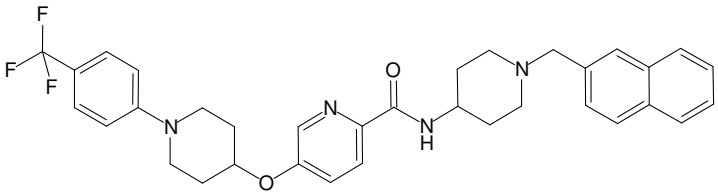
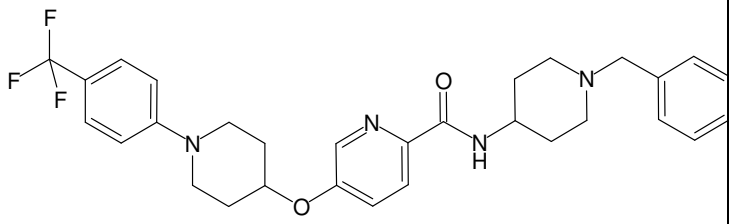
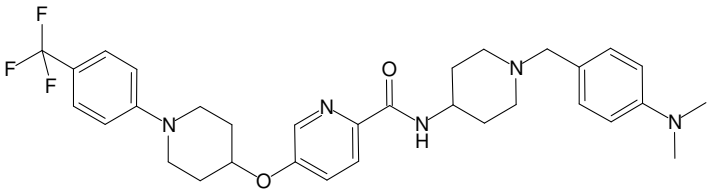
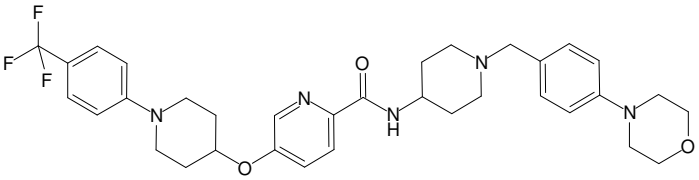
Tabela 1		
Nº	Nome	Estrutura
36	*N*-(1-fenetilpiperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)picolinamida	
37	*N*-(1-(naftalen-2-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)picolinamida	
38	*N*-(1-benzilpiperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)picolinamida	
39	*N*-(1-(4-(dimetilamino)benzil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)picolinamida	
40	*N*-(1-(4-morfolinobenzil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)picolinamida	

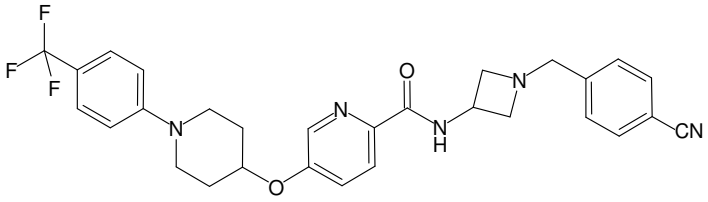
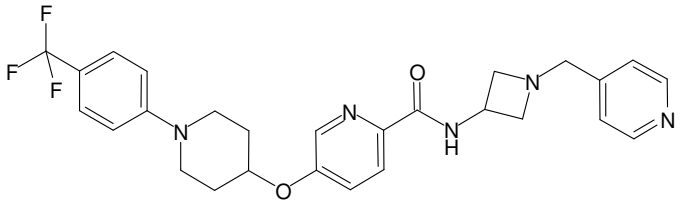
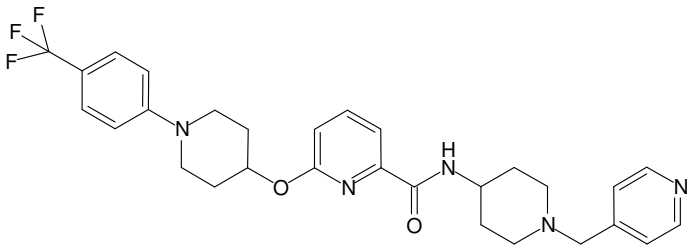
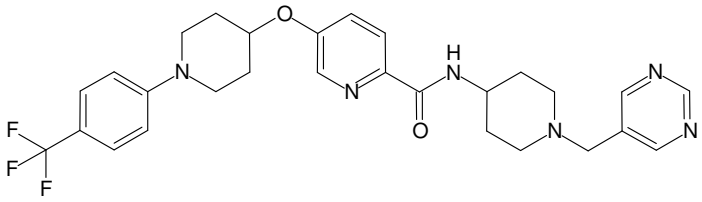
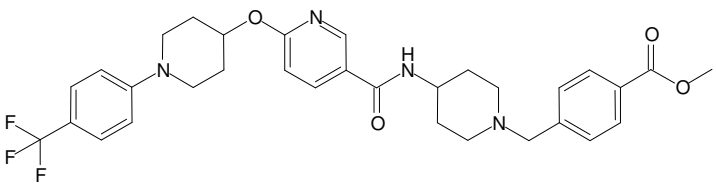
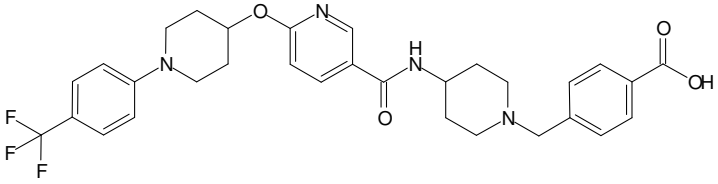
Tabela 1		
Nº	Nome	Estrutura
41	*N*-(1-(4-cianobenzil)azetidin-3-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)picolinamida	
42	*N*-(1-(piridin-4-ilmetil)azetidin-3-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)picolinamida	
43	*N*-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)picolinamida	
44	*N*-(1-(pirimidin-5-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)picolinamida	
45	4-((4-(6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)nicotinamido)piperidin-1-il)metil)benzoato de metila	
46	Ácido 4-((4-(6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)nicotinamido)piperidin-1-il)metil)benzóico	

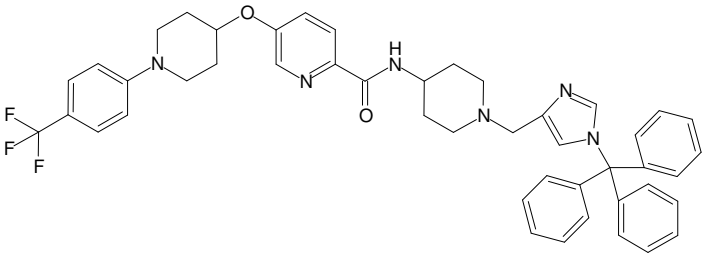
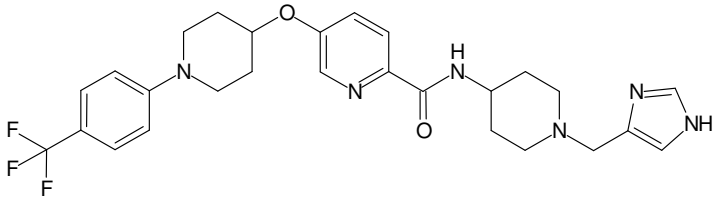
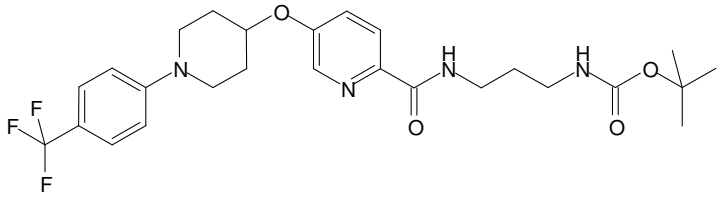
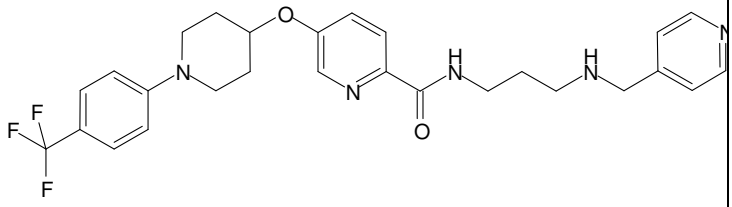
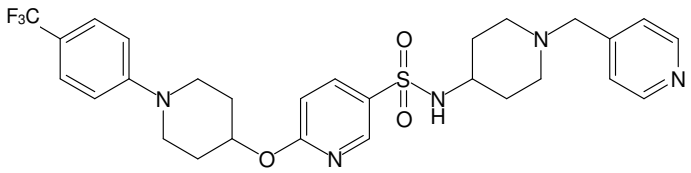
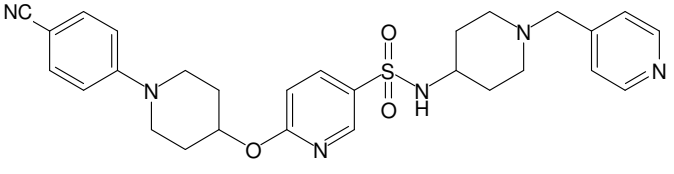
Tabela 1		
Nº	Nome	Estrutura
47	5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)-*N*-(1-((1-tritil-1*H*-imidazol-4-il)metil)piperidin-4-il)picolinamida	
48	*N*-(1-((1*H*-imidazol-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)picolinamida	
49	3-(5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)picolinamido)propilcarbamato de *terc*-butila	
50	*N*-(3-(piridin-4-ilmetilamino)propil)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)picolinamida	
51	*N*-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)piridina-3-sulfonamida	
52	*N*-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-cianofenil)piperidin-4-ilóxi)piridina-3-sulfonamida	

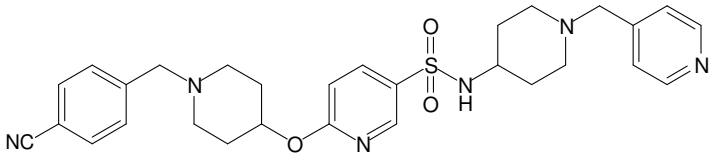
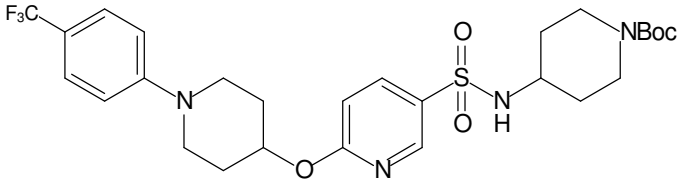
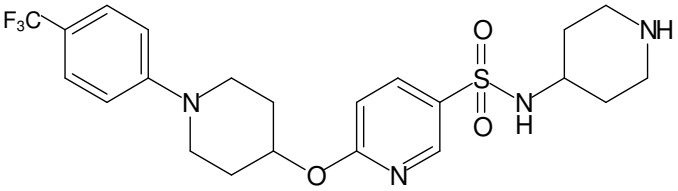
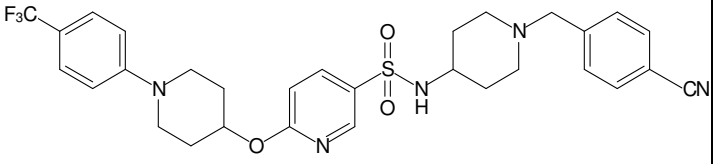
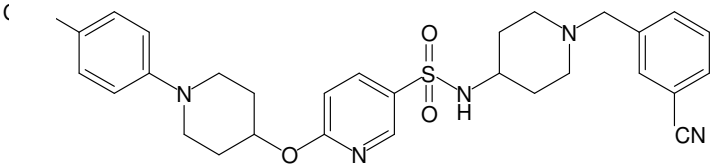
Tabela 1		
Nº	Nome	Estrutura
53	6-(1-(4-cianobenzil)piperidin-4-ilóxi)-*N*-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)piridina-3-sulfonamida	
54	4-(6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)piridina-3-sulfonamido)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila	
55	*N*-(piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)piridina-3-sulfonamida	
56	*N*-(1-(4-cianobenzil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)piridina-3-sulfonamida	
57	*N*-(1-(3-cianobenzil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)piridina-3-sulfonamida	

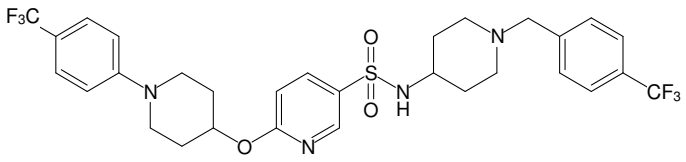
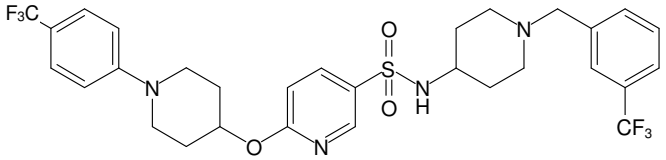
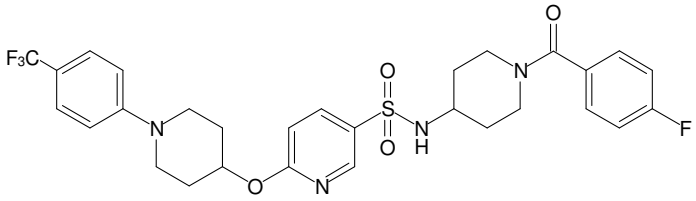
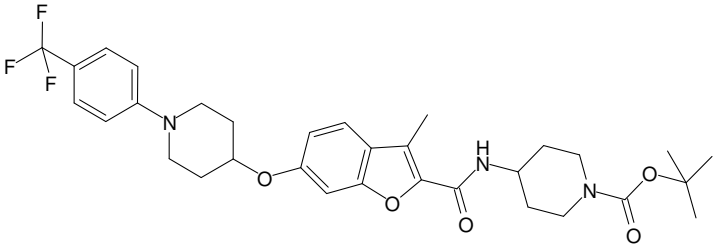
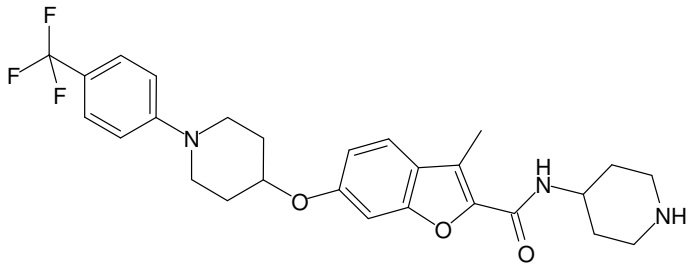
Tabela 1		
Nº	Nome	Estrutura
58	*N*-(1-(4-(trifluorometil)benzil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)piridina-3-sulfonamida	
59	*N*-(1-(3-(trifluorometil)benzil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)piridina-3-sulfonamida	
60	*N*-(1-(4-fluorobenzoil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)piridina-3-sulfonamida	
61	4-(3-metil-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila	
62	3-metil-*N*-(piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida	

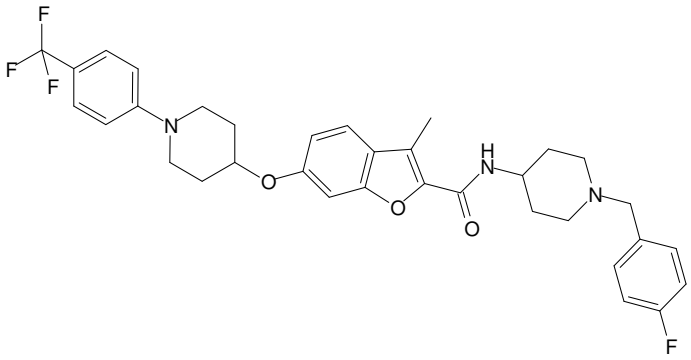
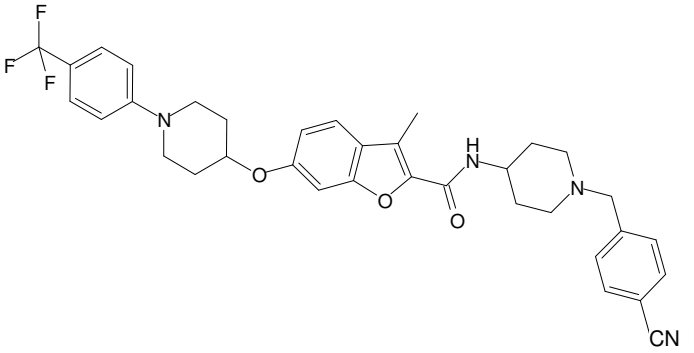
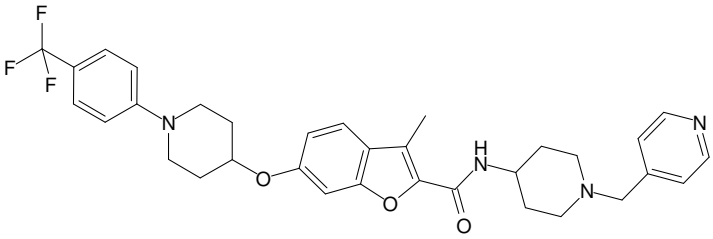
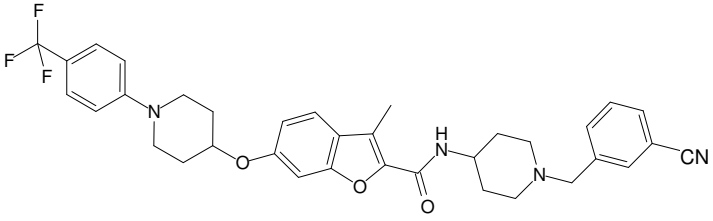
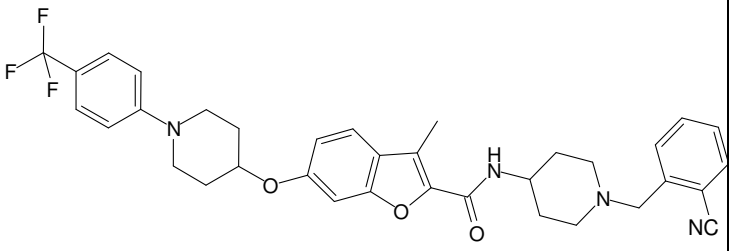
Tabela 1		
Nº	Nome	Estrutura
63	*N*-(1-(4-fluorobenzil)piperidin-4-il)-3-metil-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida	
64	*N*-(1-(4-cianobenzil)piperidin-4-il)-3-metil-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida	
65	3-metil-N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida	
66	*N*-(1-(3-cianobenzil)piperidin-4-il)-3-metil-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida	
67	*N*-(1-(2-cianobenzil)piperidin-4-il)-3-metil-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida	

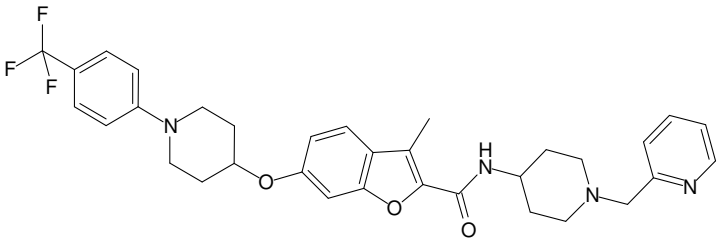
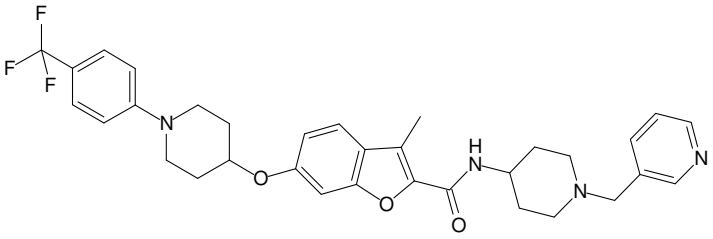
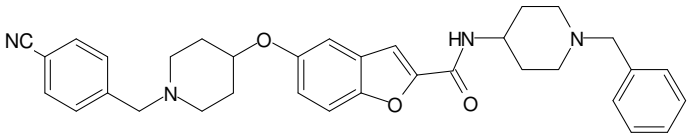
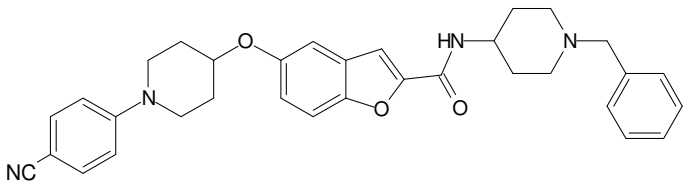
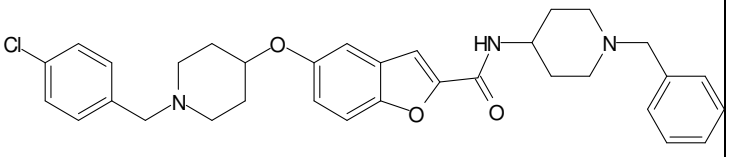
Tabela 1		
Nº	Nome	Estrutura
68	3-metil-*N*-(1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida	
69	3-metil-*N*-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida	
70	*N*-(1-benzilpiperidin-4-il)-5-(1-(4-cianobenzil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida	
71	*N*-(1-benzilpiperidin-4-il)-5-(1-(4-cianofenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida	
72	*N*-(1-benzilpiperidin-4-il)-5-(1-(4-clorobenzil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida	

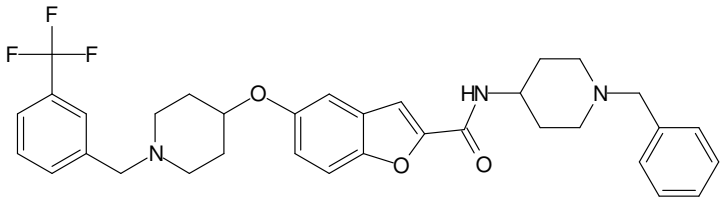
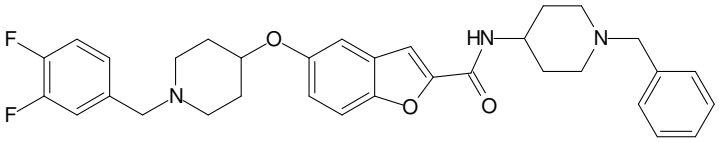
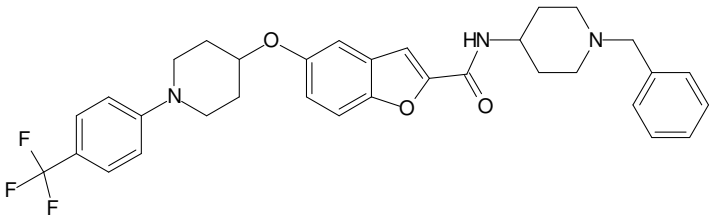
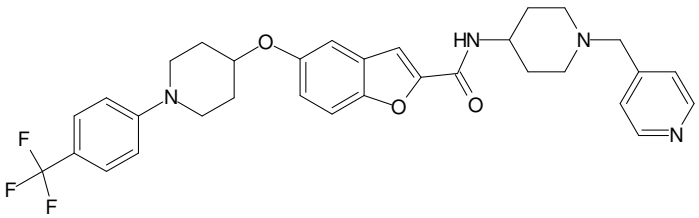
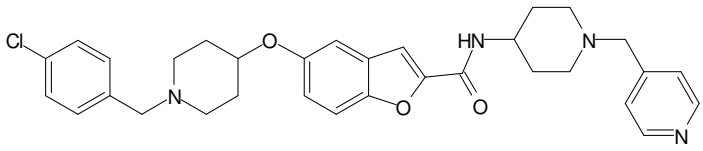
Tabela 1		
Nº	Nome	Estrutura
73	*N*-(1-benzilpiperidin-4-il)-5-(1-(3-(trifluorometil)benzil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida	
74	*N*-(1-benzilpiperidin-4-il)-5-(1-(3,4-difluorobenzil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida	
75	*N*-(1-benzilpiperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida	
76	*N*-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida	
77	5-(1-(4-clorobenzil)piperidin-4-ilóxi)-*N*-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)benzofuran-2-carboxamida	

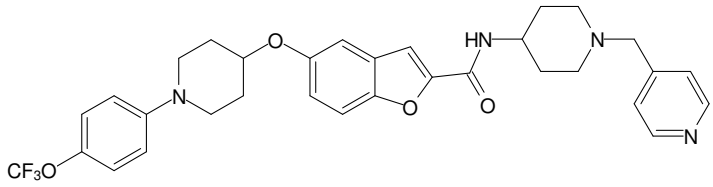
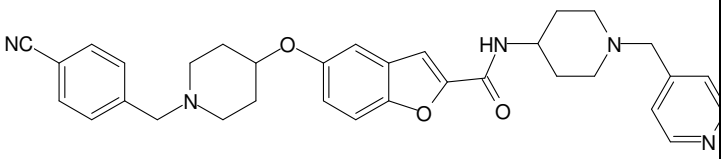
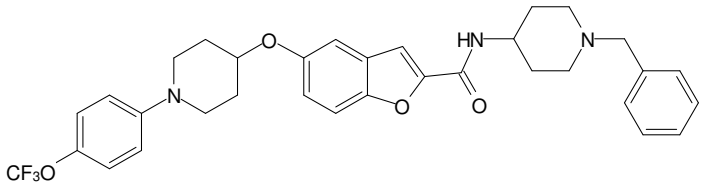
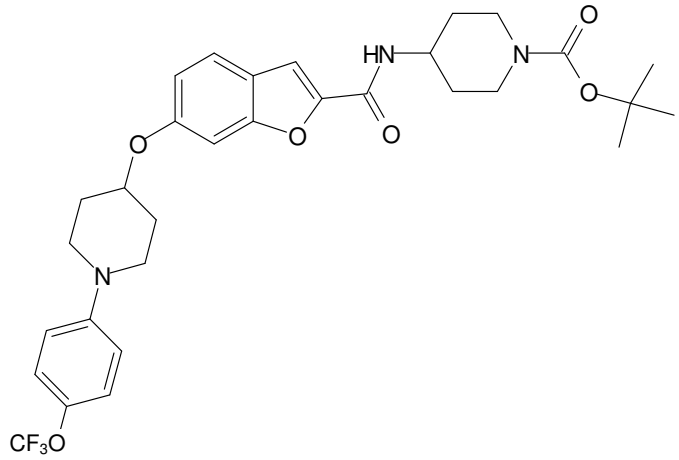
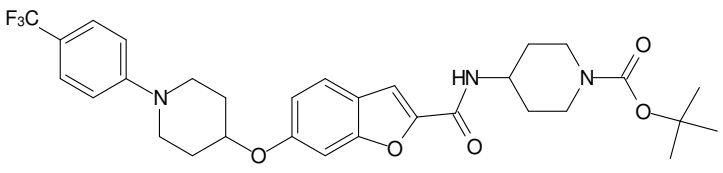
Tabela 1		
Nº	Nome	Estrutura
78	*N*-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometóxi)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida	
79	5-(1-(4-cianobenzil)piperidin-4-ilóxi)-*N*-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)benzofuran-2-carboxamida	
80	*N*-(1-benzilpiperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometóxi)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida	
81	4-(6-(1-(4-(trifluorometóxi)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila	
82	4-(6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila	

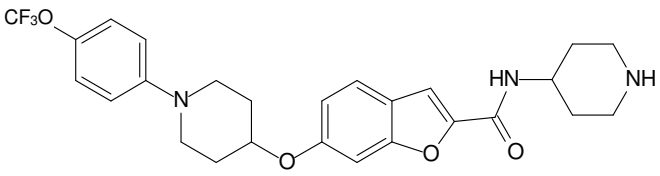
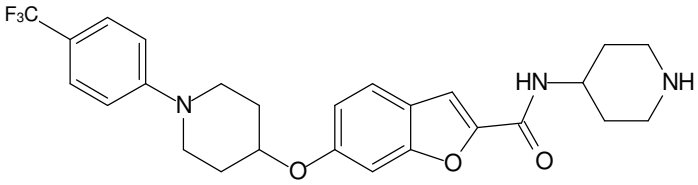
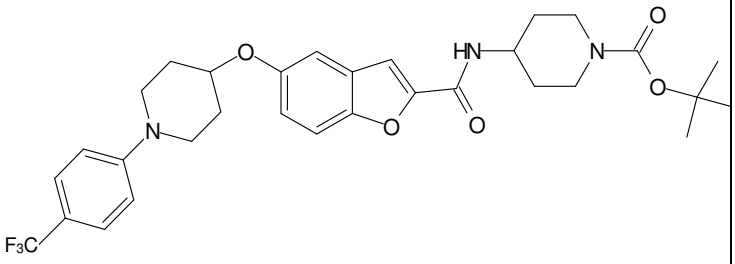
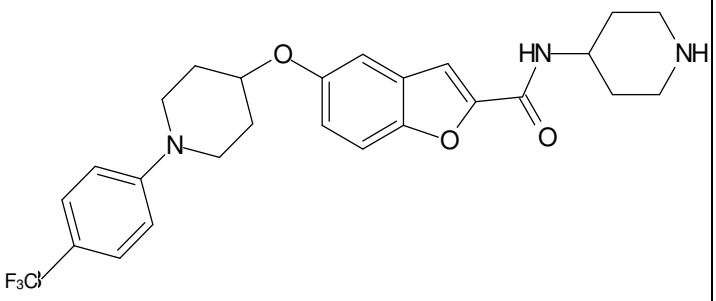
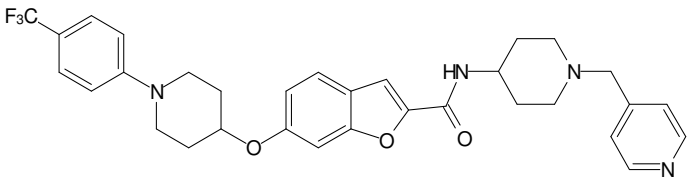
Tabela 1		
Nº	Nome	Estrutura
83	*N*-(piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometóxi)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida	
84	*N*-(piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida	
85	4-(5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila	
86	*N*-(piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida	
87	*N*-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida	

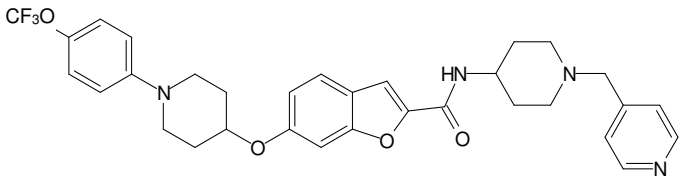
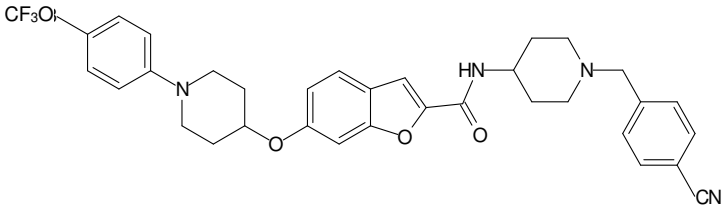
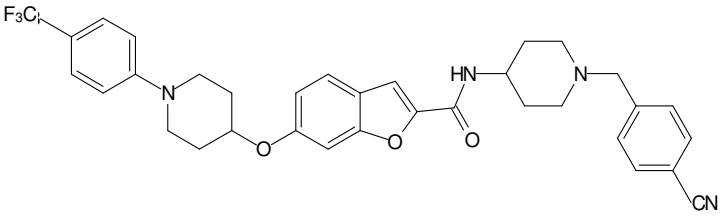
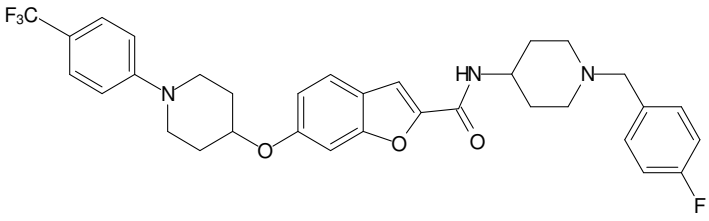
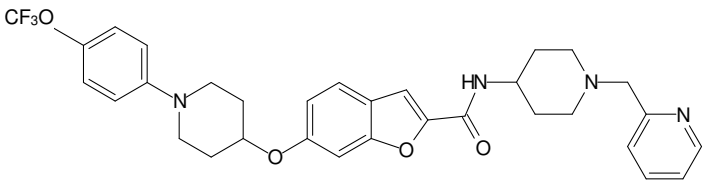
Tabela 1		
Nº	Nome	Estrutura
88	*N*-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometóxi)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida	
89	*N*-(1-(4-cianobenzil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometóxi)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida	
90	*N*-(1-(4-cianobenzil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida	
91	*N*-(1-(4-fluorobenzil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida	
92	*N*-(1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometóxi)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida	

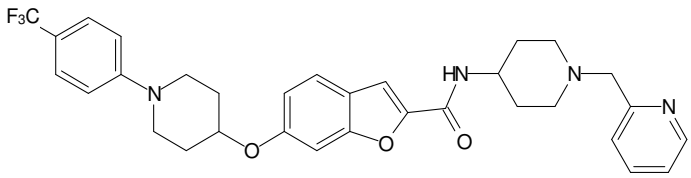
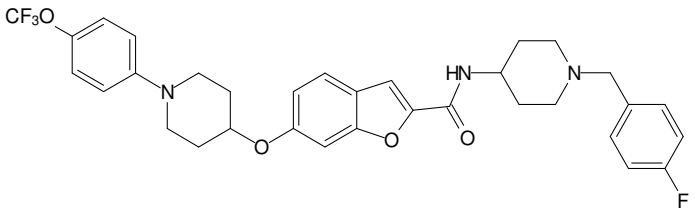
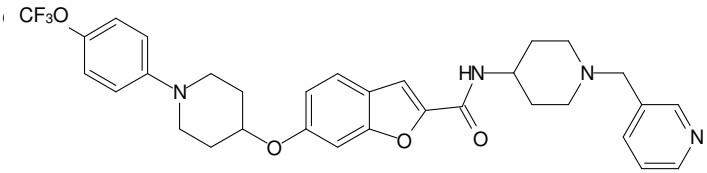
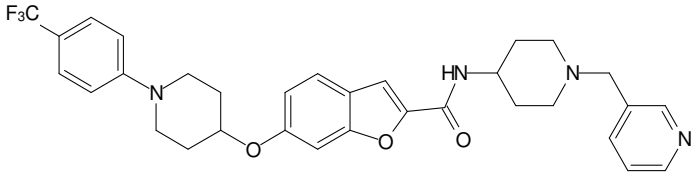
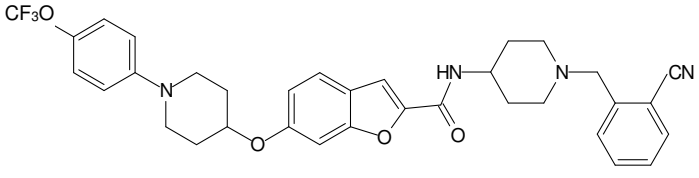
Tabela 1		
Nº	Nome	Estrutura
93	*N*-(1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida	
94	*N*-(1-(4-fluorobenzil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometóxi)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida	
95	*N*-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometóxi)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida	
96	*N*-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida	
97	*N*-(1-(2-cianobenzil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometóxi)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida	

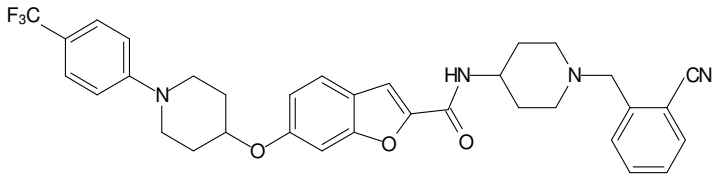
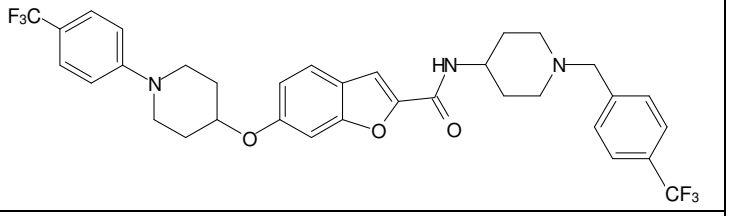
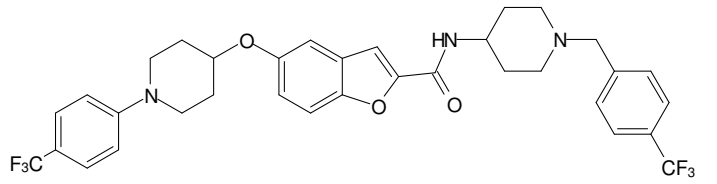
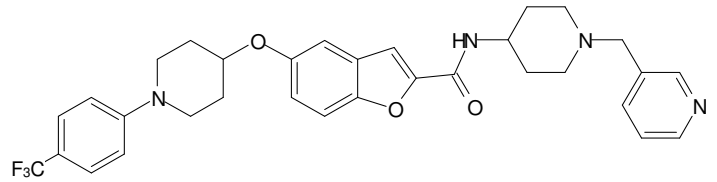
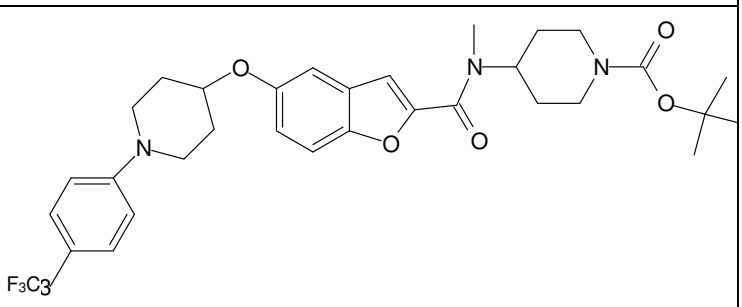
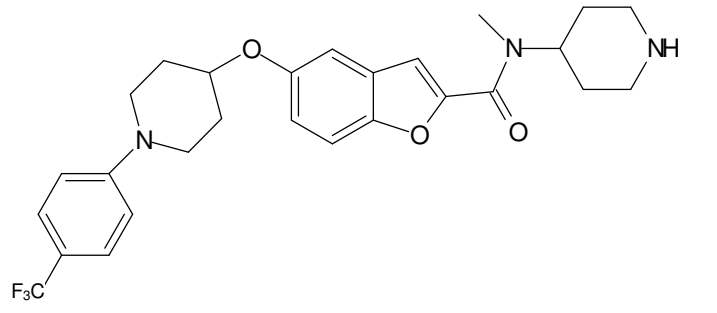
Tabela 1		
Nº	Nome	Estrutura
98	*N*-(1-(2-cianobenzil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida	
99	*N*-(1-(4-(trifluorometil)benzil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida	
100	*N*-(1-(4-(trifluorometil)benzil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida	
101	*N*-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida	
102	4-(*N*-metil-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila	
103	*N*-metil-*N*-(piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida	

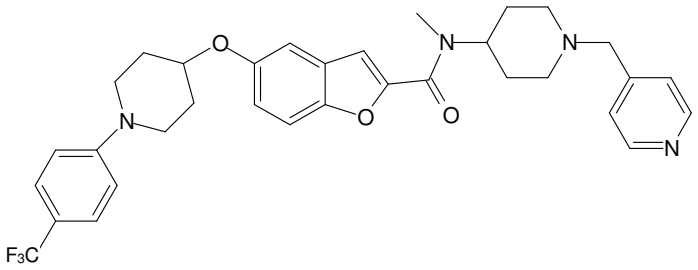
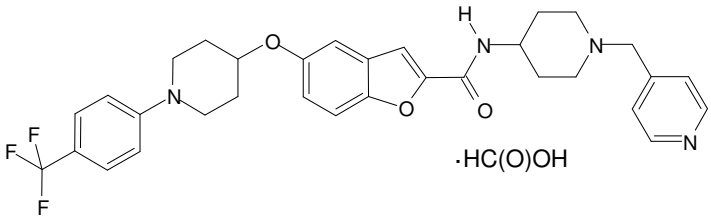
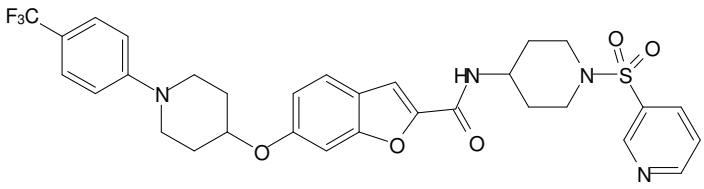
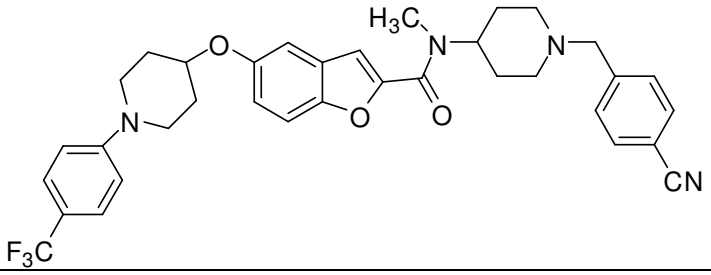
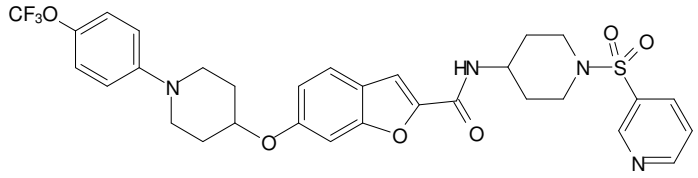
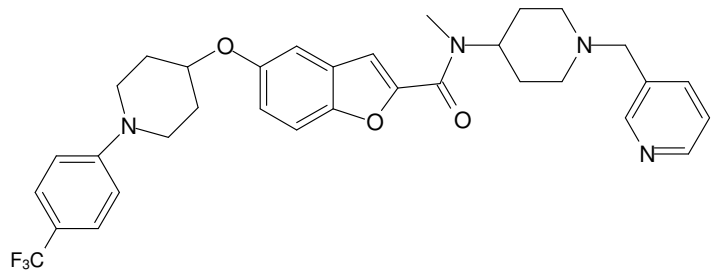
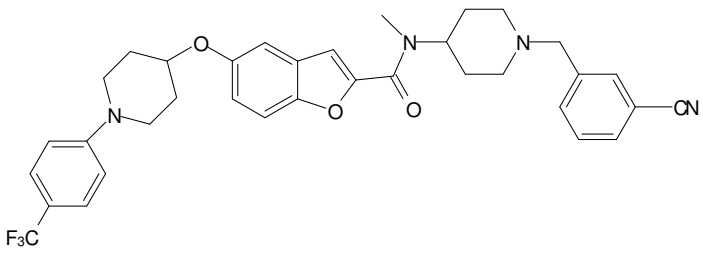
Tabela 1		
Nº	Nome	Estrutura
104	*N*-metil-*N*-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida	
105	*N*-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida, sal de formiato	
106	*N*-(1-(piridin-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida	
107	*N*-(1-(4-cianobenzil)piperidin-4-il)-*N*-metil-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida	
108	*N*-(1-(piridin-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometóxi)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida	
109	*N*-metil-*N*-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida	
110	*N*-(1-(3-cianobenzil)piperidin-4-il)-*N*-metil-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida	

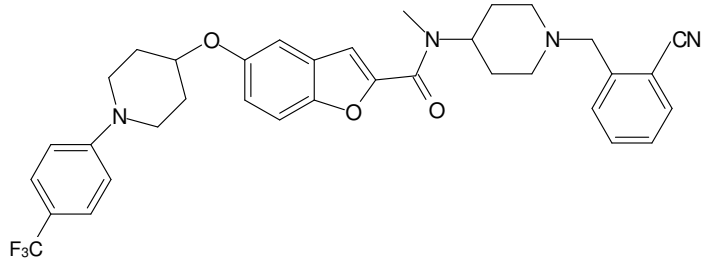
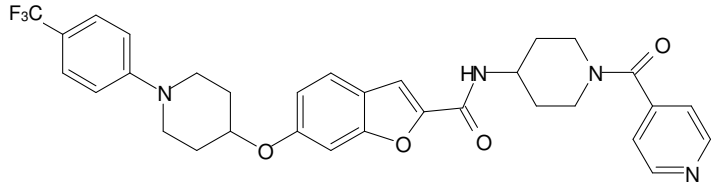
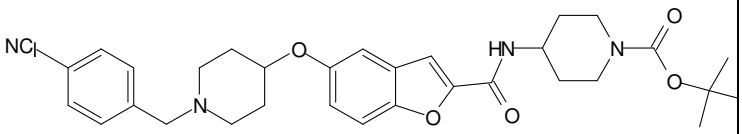
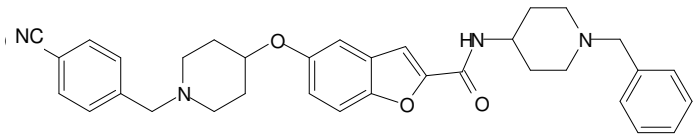
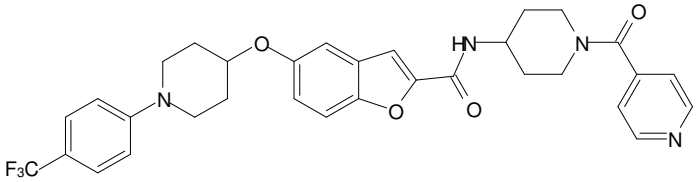
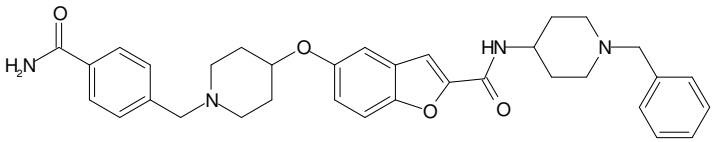
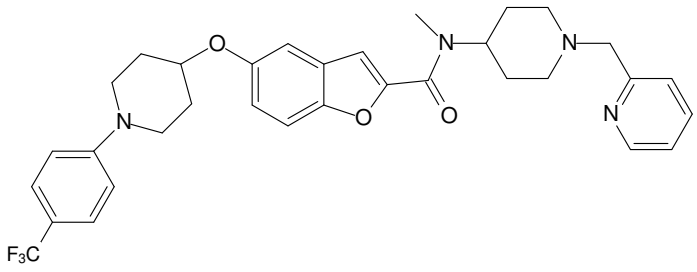
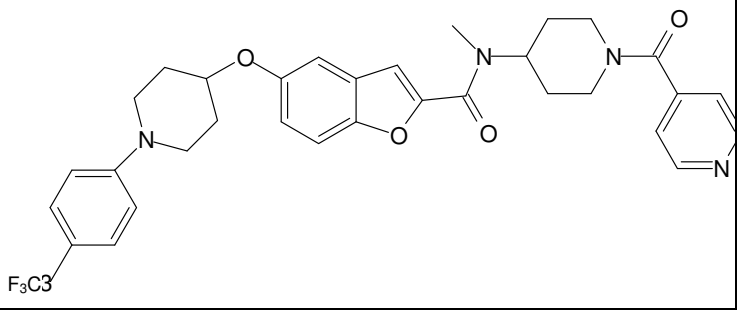
Tabela 1		
Nº	Nome	Estrutura
111	*N*-(1-(2-cianobenzil)piperidin-4-il)-*N*-metil-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida	
112	*N*-(1-isonicotinoilpiperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida	
113	4-(5-(1-(4-cianobenzil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila	
114	*N*-(1-benzilpiperidin-4-il)-5-(1-(4-cianobenzil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida	
115	*N*-(1-isonicotinoilpiperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida	
116	*N*-(1-benzilpiperidin-4-il)-5-(1-(4-carbamoilbenzil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida	
117	*N*-metil-*N*-(1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida	
118	*N*-(1-isonicotinoilpiperidin-4-il)-*N*-metil-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida	

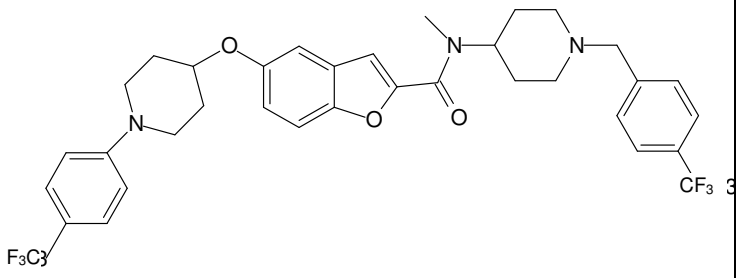
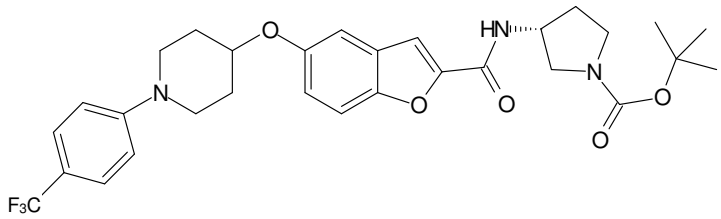
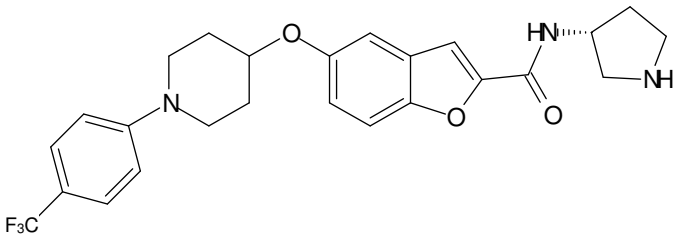
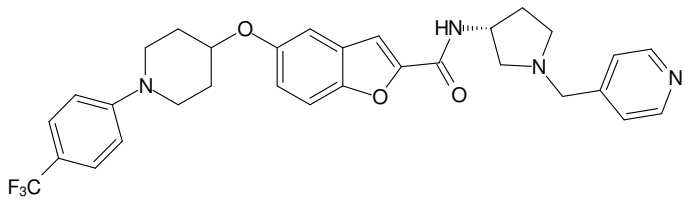
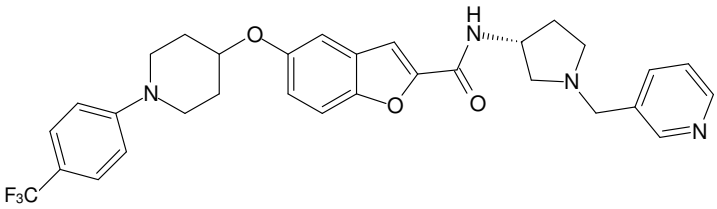
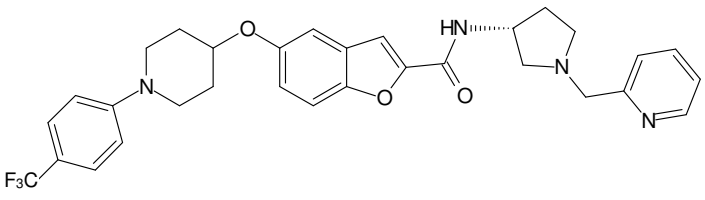
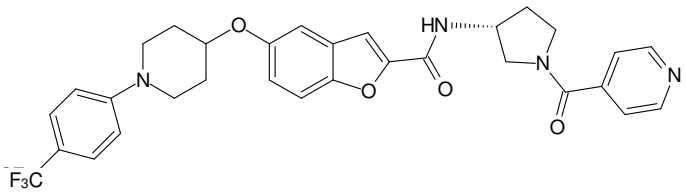
Tabela 1		
Nº	Nome	Estrutura
119	*N*-metil-*N*-(1-(4-(trifluorometil)benzil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida	
120	3-(5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamido)pirrolidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila	
121	(*R*)-*N*-(pirrolidin-3-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida	
122	(*R*)-*N*-(1-(piridin-4-ilmetil)pirrolidin-3-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida	
123	(*R*)-*N*-(1-(piridin-3-ilmetil)pirrolidin-3-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida	
124	(*R*)-*N*-(1-(piridin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida	
125	(*R*)-*N*-(1-isonicotinoilpirrolidin-3-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida	

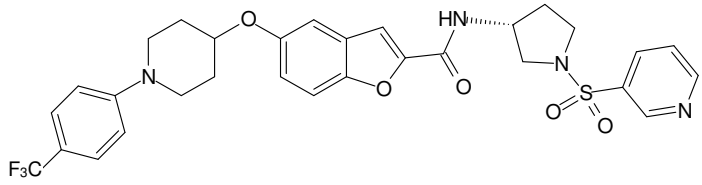
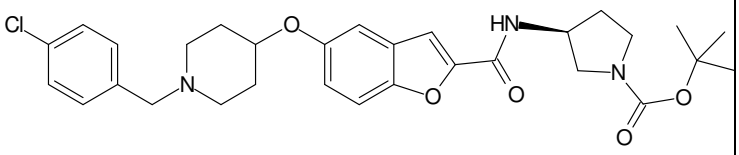
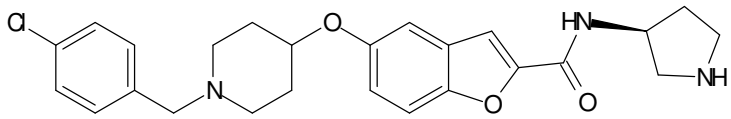
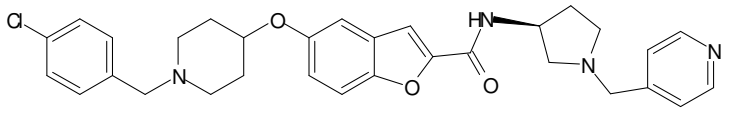
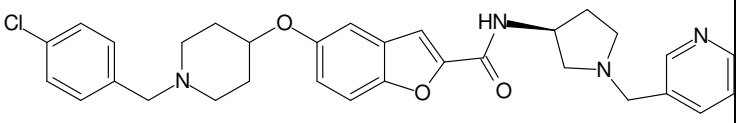
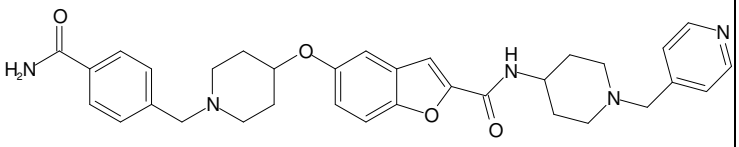
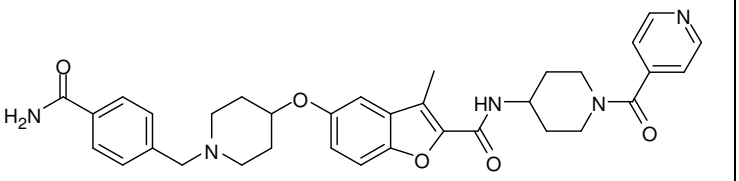
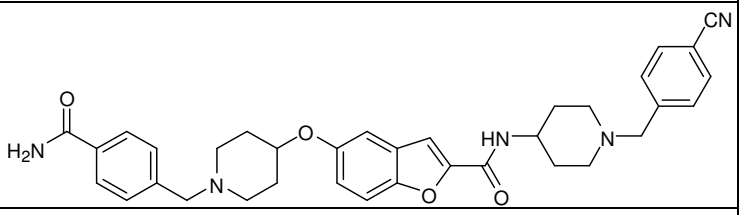
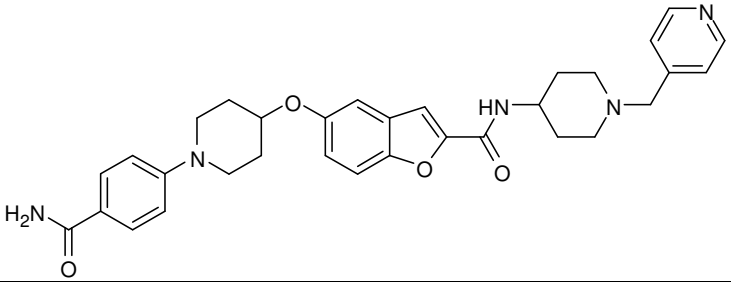
Tabela 1		
Nº	Nome	Estrutura
126	(*R*)-*N*-(1-(piridin-3-ilsulfonil)pirrolidin-3-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida	
127	3-(5-(1-(4-clorobenzil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamido)pirrolidina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butila	
128	(*S*)-5-(1-(4-clorobenzil)piperidin-4-ilóxi)-*N*-(pirrolidin-3-il)benzofuran-2-carboxamida	
129	(*S*)-5-(1-(4-clorobenzil)piperidin-4-ilóxi)-*N*-(1-(piridin-4-ilmetil)pirrolidin-3-il)benzofuran-2-carboxamida	
130	(*S*)-5-(1-(4-clorobenzil)piperidin-4-ilóxi)-*N*-(1-(piridin-3-ilmetil)pirrolidin-3-il)benzofuran-2-carboxamida	
131	5-(1-(4-carbamoilbenzil)piperidin-4-ilóxi)-*N*-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)benzofuran-2-carboxamida	
132	5-(1-(4-carbamoilbenzil)piperidin-4-ilóxi)-*N*-(1-isonicotinoilpiperidin-4-il)benzofuran-2-carboxamida	
133	5-(1-(4-carbamoilbenzil)piperidin-4-ilóxi)-*N*-(1-(4-cianobenzil)piperidin-4-il)benzofuran-2-carboxamida	
134	5-(1-(4-carbamoilfenil)piperidin-4-ilóxi)-*N*-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)benzofuran-2-carboxamida	

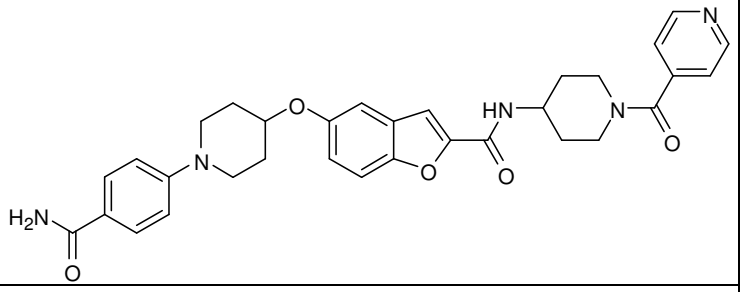
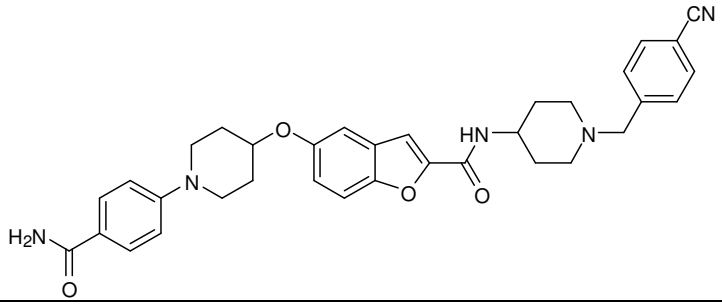
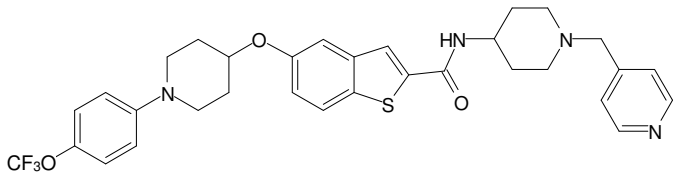
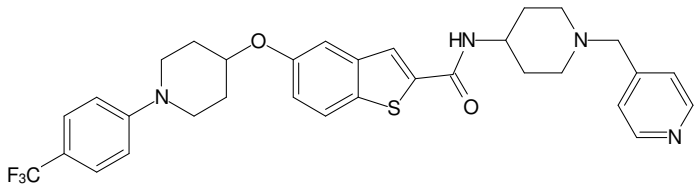
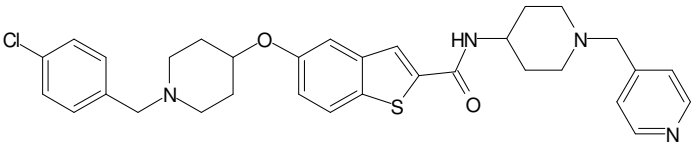
Tabela 1		
Nº	Nome	Estrutura
135	5-(1-(4-carbamoilfenil)piperidin-4-ilóxi)-*N*-(1-isonicotinoilpiperidin-4-il)benzofuran-2-carboxamida	
136	5-(1-(4-carbamoilfenil)piperidin-4-ilóxi)-*N*-(1-(4-cianobenzil)piperidin-4-il)benzofuran-2-carboxamida	
137	*N*-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometóxi)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida	
138	*N*-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida	
139	*N*-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-clorofenil)piperidin-4-ilóxi)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida	

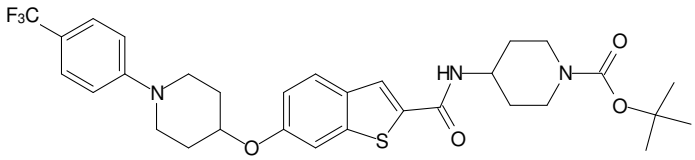
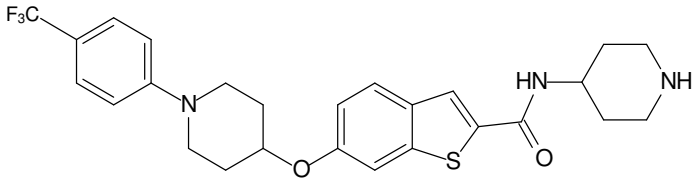
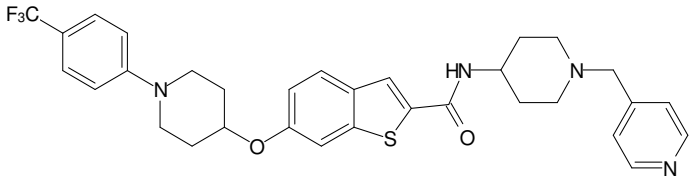
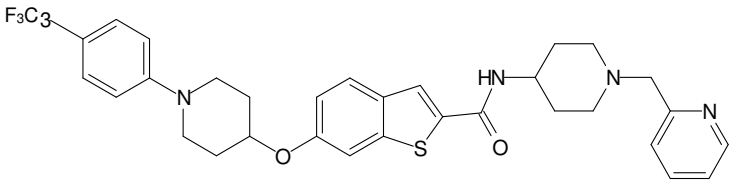
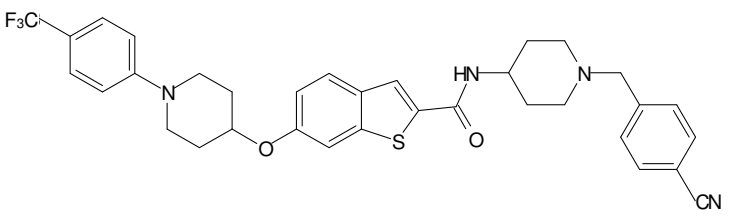
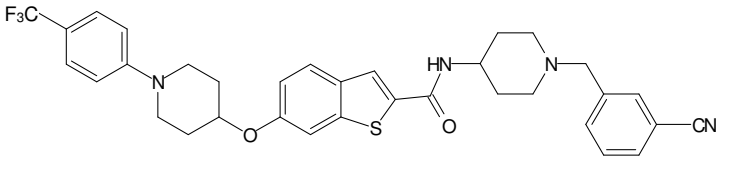
Tabela 1		
Nº	Nome	Estrutura
140	4-(6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila	
141	*N*-(piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida	
142	*N*-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida	
143	*N*-(1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida	
144	*N*-(1-(4-cianobenzil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida	
145	*N*-(1-(3-cianobenzil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida	

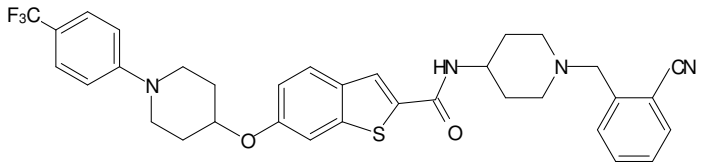
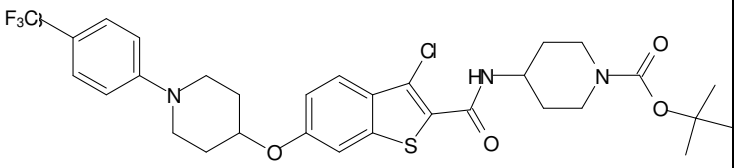
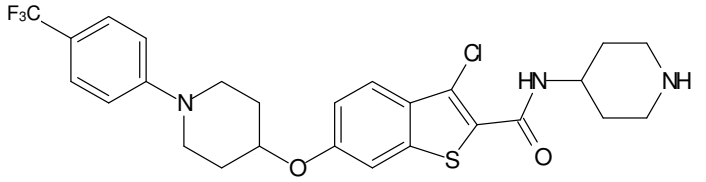
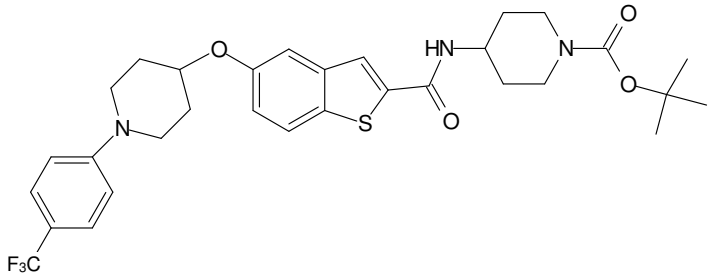
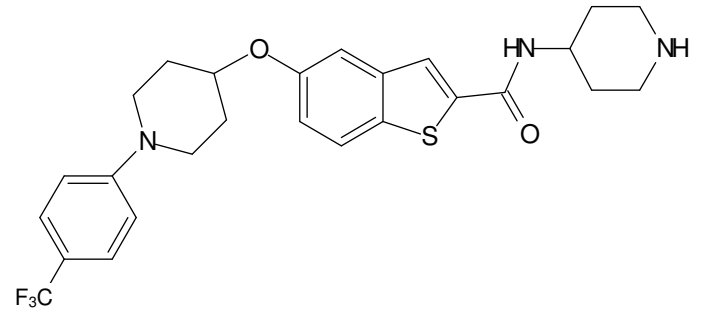
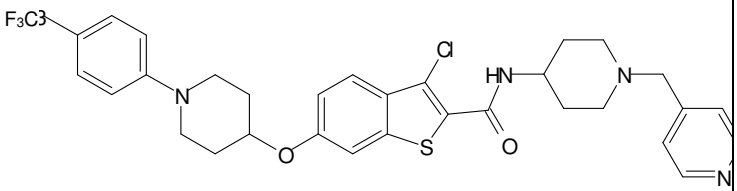
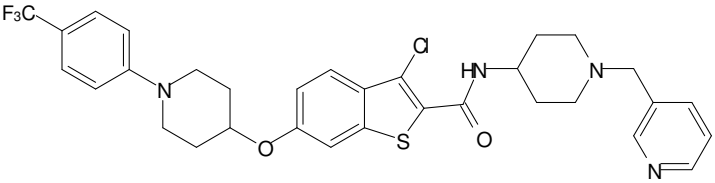
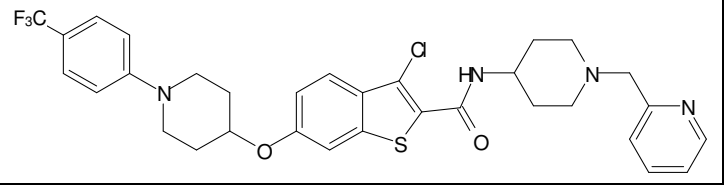
Tabela 1		
Nº	Nome	Estrutura
146	*N*-(1-(2-cianobenzil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida	
147	4-(3-cloro-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila	
148	3-cloro-*N*-(piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida	
149	4-(5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila	
150	*N*-(piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida	
151	3-cloro-*N*-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida	
152	3-cloro-*N*-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida	
153	3-cloro-*N*-(1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida	

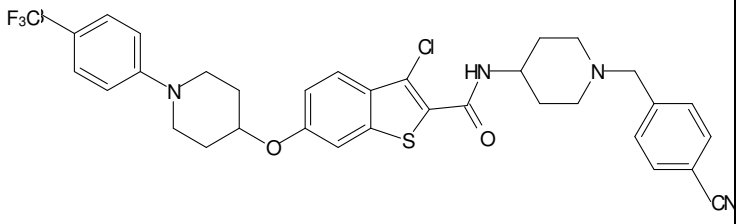
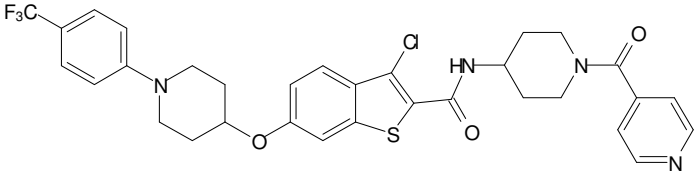
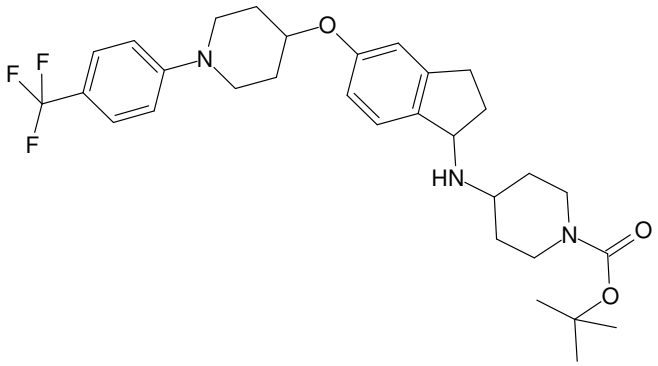
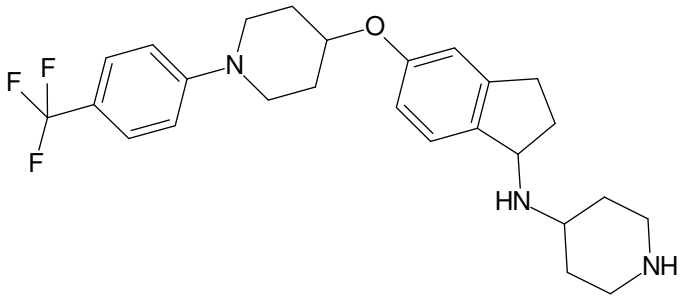
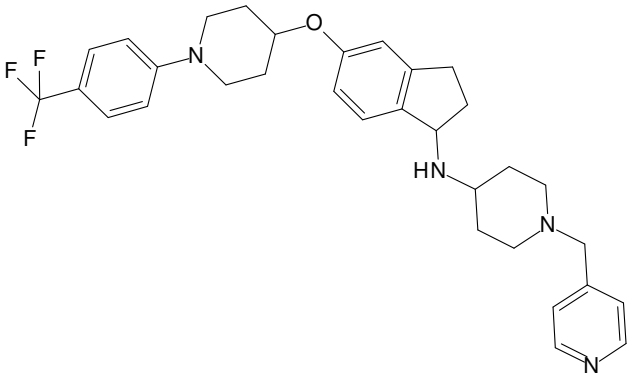
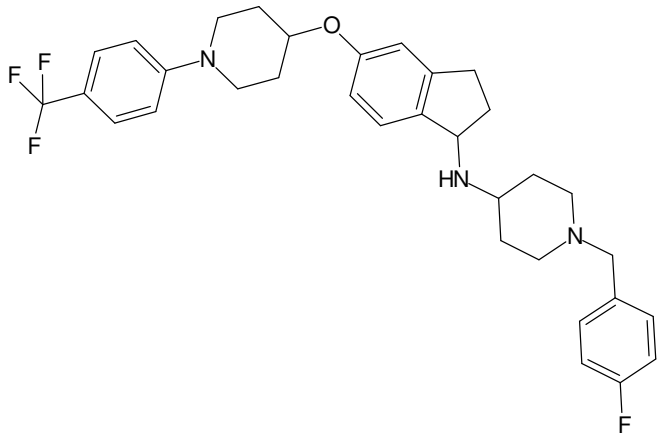
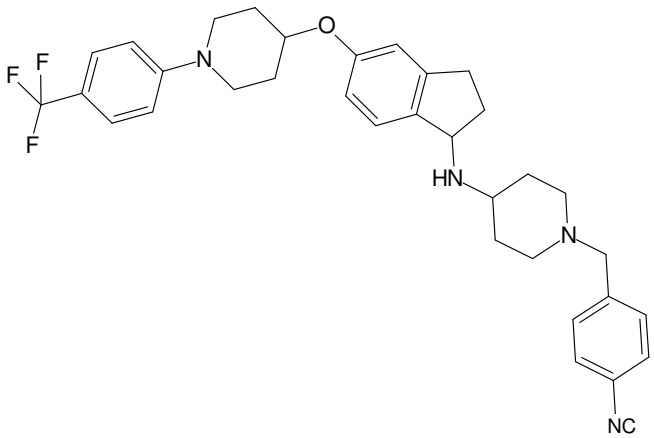
Tabela 1		
Nº	Nome	Estrutura
154	3-cloro-N-(1-(4-cianobenzil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida	
155	3-cloro-*N*-(1-isonicotinoilpiperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida	
156	4-(5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ilamino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila	
157	*N*-(5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il)piperidin-4-amina	
158	1-(piridin-4-ilmetil)-*N*-(5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)piperidin-4-amina	

Tabela 1		
Nº	Nome	Estrutura
159	1-(4-fluorobenzil)-*N*-(5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il)piperidin-4-amina	
160	4-((4-(5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ilamino)piperidin-1-il)metil)benzonitrila	

[149] Para simplificar, porções químicas são definidas e referidas em toda parte principalmente como porções químicas univalentes (*por exemplo*, alquila, arila, etc.). Não obstante, tais termos também são usados para transportar porções multivalentes correspondentes sob as circunstâncias estruturais apropriadas claras àqueles habilitados na técnica. Por exemplo, enquanto uma porção "alquila" pode referir-se a um radical monovalente (*por exemplo* CH_3-CH_2-), em algumas circunstâncias uma porção de ligação bivalente pode ser "alquila," caso este em que aqueles habilitados na técnica entenderão o alquila como sendo um radical divalente (*por exemplo*, -CH_2-CH_2-), que é equivalente ao termo "alquileno." (Similarmente, em circunstâncias em que uma porção divalente é necessária e é estabelecida como sendo "arila," aqueles habilitados na técnica entenderão que o termo "arila" refere-se à porção divalente correspondente, arileno). Todos os átomos

são entendidos a terem seu número normal de valências para a formação de ligação (*isto é,* 4 para carbono, 3 para N, 2 para O, e 2, 4, ou 6 para S, dependendo do estado de oxidação do S). Nitrogênios nos compostos agora divulgados podem ser hipervalentes, por exemplo, um N-óxido ou sal de amônio tetrassubstituído. Ocasionalmente uma porção pode ser definida, por exemplo, como $(A)_a$-B-, em que a é 0 ou 1. Em tais exemplos, quando a for 0 a porção é B- e quando a for 1 a porção é A-B-.

[150] Como usado aqui, o termo "alquila" inclui grupos alquila, alquenila e alquinila de um número designado de átomos de carbono, desejavelmente de 1 a cerca de 12 carbonos (isto é, incluídos 1 e 12). O termo "alquila C_m-C_n" significa um grupo alquila tendo de m a n átomos de carbono (isto é, incluído m e n). O termo "alquila C_m-C_n" significa um grupo alquila tendo de m a n átomos de carbono. Por exemplo, "alquila C_1-C_6" é um grupo alquila tendo de um a seis átomos de carbono. Alquila e grupos alquila podem ser retos ou ramificados e dependendo do contexto, podem ser um radical monovalente ou um radical divalente (isto é, um grupo alquileno). No caso de um alquila ou grupo alquila tendo zero átomos de carbono (isto é, "alquila C_0"), o grupo é simplesmente uma única ligação covalente se ele for um radical divalente ou é um átomo de hidrogênio se ele for um radical monovalente. Por exemplo, a porção "-(alquila C_0-C_6)-Ar" significa conexão de um arila opcionalmente substituído através de uma ligação simples ou uma ponte de alquileno tendo de 1 a 6 carbonos. Exemplos de "alquila" incluem, por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, butila, iso-, sec- e terc-butila, pentila, hexila, heptila, 3-etilbutila, 3-hexenila e propargila. Se o número de átomos de carbono não for especificado, o "alquila" ou porção "alquila" objeto tem de 1 a 12 carbonos.

[151] O termo "haloalquila" é um grupo alquila substituído com um ou mais átomos de halogênio, por exemplo F, Cl, Br e I. Um termo mais específico, por exemplo, "fluoroalquila" é um grupo alquila substituído com

um ou mais átomos de flúor. Exemplos de “fluoroalquila” incluem fluorometila, difluorometila, trifluorometila, pentafluoroetila, hexafluoroisopropila e semelhantes. Em certas formas de realização dos compostos divulgados aqui, cada haloalquila é um fluoroalquila.

[152] O termo “arila” representa um sistema de anel carbocíclico aromático tendo um único anel (por exemplo, fenila) que é opcionalmente fundido a outros anéis de hidrocarboneto aromático ou anéis de hidrocarboneto não aromático. “Arila” inclui sistemas de anel tendo anéis condensados múltiplos e em que pelo menos um é aromático, (por exemplo, 1,2,3,4-tetraidronaftila, naftila). Exemplos de grupos arila incluem fenila, 1-naftila, 2-naftila, indanila, indenila, diidronaftila, fluorenila, tetralinila, 2,3-diidrobenzofuranila e 6,7,8,9-tetraidro-5*H*-benzo[a]cicloeptenila. Os grupos arila aqui são não substituídos ou, quando especificados como “opcionalmente substituído”, a menos que estabelecido de outro modo podem ser substituídos em uma ou mais posições substituíveis com vários grupos, como descrito abaixo.

[153] O termo “heteroarila” refere-se a um sistema de anel aromático contendo pelo menos um heteroátomo selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre em um anel aromático. O heteroarila pode ser fundido a um ou mais anéis cicloalquila ou heterocicloalquila. Exemplos de grupos heteroarila incluem, por exemplo, piridila, pirimidinila, quinolinila, benzotienila, indolila, indolinila, piridazinila, pirazinila, isoindolila, isoquinolila, quinazolinila, quinoxalinila, ftalazinila, imidazolila, isoxazolila, pirazolila, oxazolila, tiazolila, indolizinila, indazolila, benzotiazolila, benzimidazolila, benzofuranila, furanila, tienila, pirrolila, oxadiazolila, tiadiazolila, benzo[1,4]oxazinila, triazolila, tetrazolila, isotiazolila, naftiridinila, isocromanila, cromanila, tetraidroisoquinolinila, isoindolinila, isobenzotetraidrofuranila, isobenzotetraidrotienila, isobenzotienila, benzoxazolila, piridopiridinila, benzotetraidrofuranila, benzotetraidrotienila,

purinila, benzodioxolila, triazinila, pteridinila, benzotiazolila, imidazopiridinila, imidazotiazolila, diidrobenzisoxazinila, benzisoxazinila, benzoxazinila, diidrobenzisotiazinila, benzopiranila, benzotiopiranila, cromonila, cromanonila, N-óxido de piridinila, tetraidroquinolinila, diidroquinolinila, diidroquinolinonila, diidroisoquinolinonila, diidrocoumarinila, diidroisocoumarinila, isoindolinonila, benzodioxanila, benzoxazolinonila, N-óxido de pirrolila, N-óxido de pirimidinila, N-óxido de piridazinila, N-óxido de pirazinila, N-óxido de quinolinila, N-óxido de indolila, N-óxido de indolinila, N-óxido de isoquinolila, N-óxido de quinazolinila, N-óxido de quinoxalinila, N-óxido de ftalazinila, N-óxido de imidazolila, N-óxido de isoxazolila, N-óxido de oxazolila, N-óxido de tiazolila, N-óxido de indolizinila, N-óxido de indazolila, N-óxido de benzotiazolila, N-óxido de benzimidazolila, N-óxido de pirrolila, N-óxido de oxadiazolila, N-óxido de tiadiazolila, N-óxido de triazolila, N-óxido de tetrazolila, S-óxido de benzotiopiranila, S,S-dióxido de benzotiopiranila. Grupos heteroarila preferidos incluem piridila, pirimidila, quinolinila, indolila, pirrolila, furanila, tienila e imidazolila, pirazolila, indazolila, tiazolila e benzotiazolila. Em certas formas de realização, cada heteroarila é selecionado de piridila, pirimidinila, piridazinila, pirazinila, imidazolila, isoxazolila, pirazolila, oxazolila, tiazolila, furanila, tienila, pirrolila, oxadiazolila, tiadiazolila, triazolila, tetrazolila, isotiazolila, N-óxido de piridinila, N-óxido de pirrolila, N-óxido de pirimidinila, N-óxido de piridazinila, N-óxido de pirazinila, N-óxido de imidazolila, N-óxido de isoxazolila, N-óxido de oxazolila, N-óxido de tiazolila, N-óxido de pirrolila, N-óxido de oxadiazolila, N-óxido de tiadiazolila, N-óxido de triazolila, e N-óxido de tetrazolila. Grupos heteroarila preferidos incluem piridila, pirimidila, quinolinila, indolila, pirrolila, furanila, tienila, imidazolila, pirazolila, indazolila, tiazolila e benzotiazolila. Os grupos heteroarila aqui são não substituídos ou, quando especificados como “opcionalmente substituídos”, a

menos que estabelecido de outro modo podem ser substituídos em uma ou mais posições substituíveis com vários grupos, como descrito abaixo.

[154] O termo "heterocicloalquila" refere-se a um anel não aromático ou sistema de anel contendo pelo menos um heteroátomo que é preferivelmente selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre, em que o dito heteroátomo é em um anel não aromático. O heterocicloalquila pode ser saturado (isto é, um heterocicloalquila) ou parcialmente insaturado (isto é, um heterocicloalquenila). O anel de heterocicloalquila é opcionalmente fundido a outros anéis de heterocicloalquila e/ou anéis de hidrocarboneto não aromático e/ou anéis de fenila. Em certas formas de realização, os grupos heterocicloalquila têm de 3 a 7 membros em um único anel. Em outras formas de realização, grupos heterocicloalquila têm 5 ou 6 membros em um único anel. Exemplos de grupos heterocicloalquila incluem, por exemplo, azabiciclo[2.2.2]octila (em cada caso também "quinuclidinila" ou um derivado de quinuclidina), azabiciclo[3.2.1]octila, morfolinila, tiomorfolinila, S-óxido de tiomorfolinila, S,S-dióxido de tiomorfolinila, 2-oxazolidonila, piperazinila, homopiperazinila, piperazinonila, pirrolidinila, azepanila, azetidinila, pirrolinila, tetraidropiranila, piperidinila, tetraidrofuranila, tetraidrotienila, 3,4-diidroisoquinolin-2(1*H*)-ila, isoindolindionila, homopiperidinila, homomorfolinila, homotiomorfolinila, S,S-dióxido de homotiomorfolinila, oxazolidinonila, diidropirazolila, diidropirrolila, diidropirazinila, diidropiridinila, diidropirimidinila, diidrofurila, diidropiranila, imidazolidonila, S-óxido de tetraidrotienila, S,S-dióxido de tetraidrotienila e S-óxido de homotiomorfolinila. Grupos heterocicloalquila especialmente desejáveis incluem morfolinila, 3,4-diidroisoquinolin-2(1*H*)-ila, tetraidropiranila, piperidinila, aza-biciclo[2.2.2]octila, γ-butirolactonila (isto é, um tetraidrofuranila oxo-substituído), γ-butirolactamila (isto é, um pirrolidina oxo-substituído), pirrolidinila, piperazinila, azepanila, azetidinila, tiomorfolinila, S,S-dióxido de tiomorfolinila, 2-oxazolidonila,

imidazolidonila, isoindolindionila, piperazinonila. Os grupos heterocicloalquila aqui são não substituídos ou, quando especificado como "opcionalmente substituídos", a menos que estabelecido de outro modo podem ser substituídos em uma ou mais posições substituíveis com vários grupos, como descrito abaixo.

[155] O termo "cicloalquila" refere-se a um anel carbocíclico não aromático ou sistema de anel, que pode ser saturado (isto é, um cicloalquila) ou parcialmente insaturado (isto é, um cicloalquenila). O anel de cicloalquila opcionalmente fundido a ou de outro modo ligado (por exemplo, sistemas ligados em ponte) a outros anéis cicloalquila. Grupos cicloalquila preferidos têm de 3 a 7 membros em um único anel. Grupos cicloalquila mais preferidos têm 5 ou 6 membros em um único anel. Exemplos de grupos cicloalquila incluem, por exemplo, cicloexila, ciclopentila, ciclobutila, ciclopropila, tetraidronaftila e biciclo[2.2.1]heptano. Os grupos cicloalquila aqui são não substituídos ou, quando especificado como "opcionalmente substituídos", podem ser substituídos em uma ou mais posições substituíveis com vários grupos.

[156] O termo "oxa" significa um radical oxigênio divalente em uma cadeia, algumas vezes designado como -O-.

[157] O termo "oxo" significa um oxigênio duplamente ligado, algumas vezes designado como =O ou por exemplo em descrever um carbonila "C(O)" pode ser usado para mostrar um carbono oxo substituído.

[158] O termo "grupo de retirada de elétron" significa um grupo que retira a densidade eletrônica da estrutura à qual ele é ligado do que retiraria um átomo de hidrogênio similarmente ligado. Por exemplo, grupos de retirada de elétron podem ser selecionados do grupo que consiste de halo, ciano, -(fluoroalquila C_1-C_4), -O-(fluoroalquila C_1-C_4), -C(O)-(alquila C_0-C_4), -C(O)O-(alquila C_0-C_4), -C(O)N(alquila C_0-C_4)(alquila C_0-C_4), -$S(O)_2$O-(alquila C_0-C_4), NO_2 e -C(O)-Hca em que o Hca inclui um átomo de

nitrogênio ao qual o -C(O)- é ligado, em que nenhum alquila, fluoroalquila ou heterocicloalquila é substituído com um grupo contendo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila.

[159] O termo “substituído,” quando usado para modificar um grupo ou radical especificado, significa que um ou mais átomos de hidrogênio do grupo ou radical especificado são todos, independentemente um do outro, substituídos com os mesmos grupos substituintes ou diferentes como definido abaixo.

[160] Grupos substituintes para substituir no lugar de hidrogênios em átomos de carbono saturados no grupo ou radical especificado são, a menos que de outro modo especificado, -R^{60}, halo, -O^-M^+, = O, -OR^{70}, -SR^{70}, -S^-M^+, = S, -$NR^{80}R^{80}$, =NR^{70}, =N-OR^{70}, trialometila, -CF_3, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO_2, =N_2, -N_3, -SO_2R^{70}, -$SO_2O^-M^+$, -SO_2OR^{70}, -OSO_2R^{70}, -$OSO_2O^-M^+$, -OSO_2OR^{70}, -$P(O)(O^-)_2(M^+)_2$, -$P(O)(OR^{70})O^-M^+$, -$P(O)(OR^{70})_2$, -$C(O)R^{70}$, -$C(S)R^{70}$, -$C(NR^{70})R^{70}$, -$C(O)O^-M^+$, -$C(O)OR^{70}$, -$C(S)OR^{70}$, -$C(O)NR^{80}R^{80}$, -$C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, -$OC(O)R^{70}$, -$OC(S)R^{70}$, -$OC(O)O^-M^+$, -$OC(O)OR^{70}$, -$OC(S)OR^{70}$, -$NR^{70}C(O)R^{70}$, -$NR^{70}C(S)R^{70}$, -$NR^{70}CO_2^-M^+$, -$NR^{70}CO_2R^{70}$, -$NR^{70}C(S)OR^{70}$, -$NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$, -$NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ e -$NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$. Cada R^{60} é independentemente selecionado do grupo que consiste de alquila, heteroalquila, cicloalquila, heterocicloalquila, heterocicloalquilalquila, cicloalquilalquila, arila, arilalquila, heteroarila e heteroarilalquila, cada um de que é opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4 ou 5 grupos selecionados do grupo que consiste de halo, -O^-M^+, = O, -OR^{71}, -SR^{71}, -S^-M^+, = S, -$NR^{81}R^{81}$, =NR^{71}, =N-OR^{71}, trialometila, -CF_3, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO_2, =N_2, -N_3, -SO_2R^{71}, -$SO_2O^-M^+$, -SO_2OR^{71}, -OSO_2R^{71}, -$OSO_2O^-M^+$, -OSO_2OR^{71}, -$P(O)(O^-)_2(M^+)_2$, -$P(O)(OR^{71})O^-M^+$, -$P(O)(OR^{71})_2$, -$C(O)R^{71}$, -$C(S)R^{71}$, -$C(NR^{71})R^{71}$, -$C(O)O^-M^+$, -$C(O)OR^{71}$, -$C(S)OR^{71}$, -$C(O)NR^{81}R^{81}$, -$C(NR^{71})NR^{81}R^{81}$, -$OC(O)R^{71}$, -$OC(S)R^{71}$, -$OC(O)O^-M^+$, -$OC(O)OR^{71}$, -$OC(S)OR^{71}$, -$NR^{71}C(O)R^{71}$, -$NR^{71}C(S)R^{71}$, -$NR^{71}CO_2^-M^+$, -

$NR^{71}CO_2R^{71}$, $-NR^{71}C(S)OR^{71}$, $-NR^{71}C(O)NR^{81}R^{81}$, $-NR^{71}C(NR^{71})R^{71}$ e $-NR^{71}C(NR^{71})NR^{81}R^{81}$. Cada R^{70} é independentemente hidrogênio ou R^{60}; cada R^{80} é independentemente R^{70} ou alternativamente, dois R^{80}'s, tomados juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um heterocicloalquila de 5, 6 ou 7 membros que podem opcionalmente incluir de 1 a 4 dos mesmos heteroátomos adicionais ou diferentes selecionados do grupo que consiste de O, N e S, dos quais N pode ter -H ou substituição em alquila C_1-C_3; e cada M^+ é um contra-íon com uma carga positiva única líquida. Cada R^{71} é independentemente hidrogênio ou R^{61}, em que R^{61} é alquila, heteroalquila, cicloalquila, heterocicloalquila, heterocicloalquilalquila, cicloalquilalquila, arila, arilalquila, heteroarila e heteroarilalquila, cada um dos quais é opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4 ou 5 grupos selecionados do grupo que consiste de halo, $-O^-M^+$, = O, $-OR^{72}$, $-SR^{72}$, $-S^-M^+$, = S, $-NR^{82}R^{82}$, $=NR^{72}$, $=N-OR^{72}$, trialometila, $-CF_3$, -CN, -OCN, -SCN, -NO, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-SO_2R^{71}$, $-SO_2O^-M^+$, $-SO_2OR^{72}$, $-OSO_2R^{72}$, $-OSO_2O^-M^+$, $-OSO_2OR^{72}$, $-P(O)(O^-)_2(M^+)_2$, $-P(O)(OR^{72})O^-M^+$, $-P(O)(OR^{72})_2$, $-C(O)R^{72}$, $-C(S)R^{72}$, $-C(NR^{72})R^{72}$, $-C(O)O^-M^+$, $-C(O)OR^{72}$, $-C(S)OR^{72}$, $-C(O)NR^{82}R^{82}$, $-C(NR^{72})NR^{82}R^{82}$, $-OC(O)R^{72}$, $-OC(S)R^{72}$, $-OC(O)O^-M^+$, $-OC(O)OR^{72}$, $-OC(S)OR^{72}$, $-NR^{72}C(O)R^{72}$, $-NR^{72}C(S)R^{72}$, $-NR^{72}CO_2^-M^+$, $-NR^{72}CO_2R^{72}$, $-NR^{72}C(S)OR^{72}$, $-NR^{72}C(O)NR^{82}R^{82}$, $-NR^{72}C(NR^{72})R^{72}$ e $-NR^{72}C(NR^{72})NR^{82}R^{82}$; e cada R^{81} é independentemente R^{71} ou alternativamente, dois R^{81}s, tomados juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um heterocicloalquila de 5, 6 ou 7 membros que pode opcionalmente incluir de 1 a 4 do mesmos heteroátomos adicionais ou diferentes selecionados do grupo que consiste de O, N e S, dos quais N pode ter -H ou substituição em alquila C_1-C_3. Cada R^{72} é independentemente hidrogênio, (alquila C_1-C_6) ou (fluoroalquila C_1-C_6); cada R^{82} é independentemente R^{72} ou alternativamente, dois R^{82}s, tomados juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um

heterocicloalquila de 5, 6 ou 7 membros que podem incluir opcionalmente 1, 2, 3 ou 4 dos mesmos heteroátomos adicionais ou diferentes selecionados do grupo que consiste de O, N e S, dos quais N pode ter -H ou substituição em alquila C_1-C_3. Cada M^+ pode ser independentemente, por exemplo, um íon alcalino, tal como K^+, Na^+, Li^+; um íon de amônio, tal como $^+N(R^{60})_4$; ou um íon alcalino terroso, tal como $[Ca^{2+}]_{0,5}$, $[Mg^{2+}]_{0,5}$, ou $[Ba^{2+}]_{0,5}$ ("o subscrito 0,5 significa por exemplo que um dos contra-íons para tais íons alcalinos terrosos divalentes pode ser uma forma ionizada de um composto presentemente divulgado e o outro um contra-íon típico tal como cloreto, ou duas moléculas ionizadas presentemente divulgadas podem servir como contra-íons para tais íons alcalinos terrosos divalentes, ou um composto duplamente ionizado pode servir como o contra-íon para tais íons alcalinos terrosos divalentes"). Como exemplos específicos, $-NR^{80}R^{80}$ é significado a incluir $-NH_2$, -NH-alquila, *N*-pirrolidinila, *N*-piperazinila, 4-metil-piperazin-1-ila e *N*-morfolinila.

[161] Grupos substituintes para hidrogênios em átomos de carbono insaturados em grupos alceno, alcino, arila e heteroarila "substituídos" são, a menos que de outro modo especificado, $-R^{60}$, halo, $-O^-M^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S^-M^+$, $-NR^{80}R^{80}$, trialometila, $-CF_3$, -CN, -OCN, -SCN, -NO, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2R^{70}$, $-SO_3^-M^+$, $-SO_3R^{70}$, $-OSO_2R^{70}$, $-OSO_3^-M^+$, $-OSO_3R^{70}$, $-PO_3^{-2}(M^+)_2$, $-P(O)(OR^{70})O^-M^+$, $-P(O)(OR^{70})_2$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-CO_2^-M^+$, $-CO_2R^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OCO_2^-M^+$, $-OCO_2R^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2^-M^+$, $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ e $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, onde R^{60}, R^{70}, R^{80} e M^+ são como previamente definidos.

[162] Grupos substituintes para hidrogênios em átomos de nitrogênio em grupos heteroalquila e heterocicloalquila "substituídos" são, a menos que de outro modo especificado, $-R^{60}$, $-O^-M^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S^-M^+$, $-NR^{80}R^{80}$, trialometila, $-CF_3$, -CN, -NO, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{70}$, $-S(O)_2O^-M^+$, $-S(O)_2OR^{70}$, -

$OS(O)_2R^{70}$, $-OS(O)_2O^-M^+$, $-OS(O)_2OR^{70}$, $-P(O)(O^-)_2(M^+)_2$, $-P(O)(OR^{70})O^-M^+$, $-P(O)(OR^{70})(OR^{70})$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-C(O)OR^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OC(O)OR^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}C(O)OR^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ e $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, onde R^{60}, R^{70}, R^{80} e M^+ são como previamente definidos.

[163] Em certas formas de realização dos compostos divulgados aqui, um grupo que é substituído tem 1, 2, 3, ou 4 substituintes, 1, 2, ou 3 substituintes, 1 ou 2 substituintes, ou 1 substituinte.

[164] Os compostos divulgados aqui também podem ser fornecidos como sais farmaceuticamente aceitáveis. O termo “sais farmaceuticamente aceitáveis” ou “um sal farmaceuticamente aceitável deste” referem-se a sais preparados de ácidos ou bases não tóxicos farmaceuticamente aceitáveis incluindo ácidos e bases inorgânicos e ácidos e bases orgânicos. Se o composto usado na presente invenção for básico, sais podem ser preparados a partir de ácidos não tóxicos farmaceuticamente aceitáveis. Tais sais podem ser, por exemplo, sais de adição de ácido de pelo menos um dos ácidos seguintes: ácido benzenossulfônico, ácido cítrico, ácido α-glucoeptônico, ácido D-glucônico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido malônico, ácido mandélico, ácido fosfórico, ácido propanóico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico (d, l, ou dl), ácido tósico (ácido toluenossulfônico), ácido valérico, ácido palmítico, ácido pamóico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido láurico, ácido acético, ácido adípico, ácido carbônico, ácido 4-clorobenzenossulfônico, ácido etanodissulfônico, ácido etilsuccínico, ácido fumárico, ácido galactárico (ácido mícico), ácido D-glucurônico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido hipúrico, ácido isetiônico (ácido etanolsulfônico), ácido lactobiônico, ácido maléico, ácido 1,5-naftaleno-dissulfônico, ácido 2-naftaleno-sulfônico, ácido piválico, ácido tereftálico, ácido tiociânico, ácido cólico, sulfato de n-dodecila, ácido 3-

hidróxi-2-naftóico, ácido 1-hidróxi-2-naftóico, ácido oléico, ácido undecilênico, ácido ascórbico, ácido (+)-canfórico, ácido d-canforsulfônico, ácido dicloroacético, ácido etanossulfônico, ácido fórmico, ácido iodídrico, ácido bromídrico, ácido clorídrico, ácido metanossulfônico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido pícrico, ácido L-piroglutâmico, sacarina, ácido salicílico, ácido gentísico, e/ou ácido 4-acetamidobenzóico.

[165] Os compostos descritos aqui também podem ser fornecidos na forma de pró-medicamento. “Pró-medicamento” refere-se a um derivado de um composto ativo (medicamento) que requere uma transformação sob as condições de uso, tais como dentro do corpo, para liberar o medicamento ativo. Pró-medicamentos são frequentemente, mas não necessariamente, farmacologicamente inativos até que convertidos no medicamento ativo. Pró-medicamentos são tipicamente obtidos mascarando-se um grupo funcional no medicamento o qual acredita-se que seja em parte necessário para a atividade com um pró-grupo (definido abaixo) para formar uma pró-porção que passa por uma transformação, tal como clivagem, sob as condições específicas de uso para liberar o grupo funcional, e consequentemente o medicamento ativo. A clivagem da pró-porção pode proceder espontaneamente, tal como por via de uma reação de hidrólise, ou ela pode ser catalisada ou induzida por um outro agente, tal como por uma enzima, por luz, por ácido, ou por uma mudança de ou exposição a um parâmetro físico ou ambiental, tal como uma mudança de temperatura. O agente pode ser endógeno às condições de uso, tais como uma enzima presente nas células às quais o pró-medicamento é administrado ou às condições ácidas do estômago, ou ele pode ser fornecido exogenamente. Uma ampla variedade de pró-grupos, assim como as pró-porções resultantes, adequados para mascarar grupos funcionais nos medicamentos ativos para produzir pró-medicamentos são bem conhecidos na técnica. Por exemplo, um grupo funcional hidroxila pode ser mascarado como

uma pró-porção sulfonato, éster ou carbonato, que pode ser hidrolisada *in vivo* para fornecer o grupo hidroxila. Um grupo funcional amino pode ser mascarado como uma pró-porção amida, carbamato, imina, uréia, fosfenila, fosforila ou sulfenila, que pode ser hidrolisada *in vivo* para fornecer o grupo amino. Um grupo carboxila pode ser mascarado como um éster (incluindo ésteres e tioésteres silílicos), pró-porção amida ou hidrazida, que pode ser hidrolisada *in vivo* para fornecer o grupo carboxila. Outros exemplos específicos de pró-grupos adequados e suas pró-porções respectivas estarão evidentes àqueles de habilidade na técnica.

[166] Os compostos divulgados aqui também podem ser fornecidos como solvatos, hidratos ou N-óxidos.

[167] Os compostos podem ser avaliados quanto à ligação a um receptor de adiponectina ligado à membrana realizando-se um ensaio de ligação competitivo com adiponectina. Em um tal procedimento, a membrana celular de HEK 293 é revestida em uma placa COSTAR 384, que depois é bloqueada com 1 % de caseína. Adiponectina globular rotulada com poliistidina e um composto candidato é incubada com a membrana em tampão HEPES. Ligandos não ligados são eliminados e o grau de ligação da adiponectina é determinado usando anti-poliistidina conjugada à peroxidase de rábano silvestre. Compostos que competem com adiponectina ligando-se à membrana (*isto é,* fornecem um sinal reduzido comparado a um controle realizado sem um composto candidato) podem ser escolhidos como acertos e triados ainda usando os ensaios funcionais descritos abaixo para identificar agonistas do receptor de adiponectina.

[168] Um ensaio western em célula pode ser realizado para demonstrar a ativação de AMPK em células do fígado humano por adiponectina globular usando glutationa S-transferase (GST). A atividade de AMPK pode ser medida pela concentração relativa de acetil Co-A carboxilase fosforilada, que é um dos produtos de AMPK. Um aumento em pACC

correlaciona-se com um aumento na taxa de oxidação de ácido graxo.

[169] Os compostos das fórmulas estruturais (I)-(XCIV) podem ser administrados, por exemplo, oral, tópica, parenteral, por inalação ou pulverização ou retalmente em formulações unitárias de dosagem contendo um ou mais carregadores, diluentes ou excipientes farmaceuticamente aceitáveis. O termo parenteral como usado aqui inclui técnicas de injeção ou infusão percutânea, subcutânea, intravascular (por exemplo, intravenosa), intramuscular, ou intratecal e semelhantes.

[170] Composições farmacêuticas podem ser fabricadas usando os compostos agora divulgados. Por exemplo, em uma forma de realização, uma composição farmacêutica inclui um carregador, diluente ou excipiente farmaceuticamente aceitáveis, e composto como descrito acima com referência às fórmulas estruturais (I)-(XCIV).

[171] Nas composições farmacêuticas divulgadas aqui, um ou mais compostos das fórmulas estruturais (I)-(XCIV) podem estar presentes em associação com um ou mais carregadores, diluentes ou excipientes farmaceuticamente aceitáveis, e, se desejado, outros ingredientes ativos. As composições farmacêuticas contendo compostos das fórmulas estruturais (I)-(XCIV) podem estar em uma forma adequada para o uso oral, por exemplo, como tabletes, pastilhas, pastilhas expectorantes, suspensões aquosas ou oleosas, pós ou grânulos dispersáveis, emulsão, cápsulas duras ou moles, ou xaropes ou elixires.

[172] Composições intencionadas para o uso oral podem ser preparadas de acordo com qualquer método adequado para a fabricação de composições farmacêuticas e tais composições podem conter um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste de agentes adoçantes, agentes flavorizantes, agentes corantes e agentes preservantes de modo a fornecer preparações farmaceuticamente elegantes e saborosas. Tabletes contêm o ingrediente ativo em mistura com excipientes farmaceuticamente aceitáveis

não tóxicos que são adequados para a fabricação de tabletes. Estes excipientes podem ser por exemplo, diluentes inertes, tais como carbonato de cálcio, carbonato de sódio, lactose, fosfato de cálcio ou fosfato de sódio; agentes granulantes e desintegrantes, 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 tabletes podem ser não revestidos ou eles podem ser revestidos por técnicas conhecidas. Em alguns casos tais revestimentos podem ser preparados por técnicas adequadas para retardar a desintegração e absorção no trato gastrointestinal e deste modo fornecem uma ação prolongada durante um período mais longo. Por exemplo, um material de retardo de tempo tal como monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila pode ser utilizado.

[173] Formulações para o uso oral também podem ser apresentadas como cápsulas de gelatina duras, em que o ingrediente ativo é misturado com um diluente sólido inerte, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caulim, ou como 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.

[174] Formulações para o uso oral também podem ser apresentadas como pastilhas expectorantes.

[175] Suspensões aquosas contêm os materiais ativos em mistura com excipientes adequados para a fabricação de suspensões aquosas. Tais excipientes podem ser agentes de suspensão, por exemplo carboximetilcelulose sódica, metilcelulose, hidropropilmetilcelulose, alginato de sódio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto e goma acácia; agentes dispersantes ou umectantes tal como um fosfatídeo que ocorre naturalmente, por exemplo, lecitina, ou produtos de condensação de um óxido de alquileno com ácidos graxos, por exemplo estearato de polioxietileno, ou produtos de condensação de óxido de etileno com álcoois alifáticos de cadeia longa, por

exemplo heptadecaetilenooxicetanol, ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e um hexitol tal como monooleato de polioxietileno sorbitol, ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e anidridos de hexitol, por exemplo monooleato de polietileno sorbitano. As suspensões aquosas também podem conter um ou mais preservantes, por exemplo p-hidroxibenzoato de etila, ou n-propila, um ou mais agentes corantes, um ou mais agentes flavorizantes, e um ou mais agentes adoçantes, tais como sacarose ou sacarina.

[176] Suspensões oleosas podem ser formuladas colocando-se em suspensão os ingredientes ativos em um óleo vegetal, por exemplo óleo de amendoim, óleo de oliva, óleo de gergelim ou óleo de coco, ou em um óleo mineral tal como parafina líquida. As suspensões oleosas podem conter um agente espessante, por exemplo cera virgem, parafina dura ou álcool cetílico. Agentes adoçantes e agentes flavorizantes podem ser adicionados para fornecer preparações orais saborosas. Estas composições podem ser preservadas pela adição de um anti-oxidante tal como ácido ascórbico.

[177] Pós e grânulos dispersáveis adequados para a preparação de uma suspensão aquosa pela adição de água fornecem o ingrediente ativo em mistura com um agente dispersante ou umecante, agente de suspensão e um ou mais preservantes. Agentes dispersantes ou umectantes ou agentes de suspensão adequados são exemplificados por aqueles já mencionados acima. Excipientes adicionais, por exemplo agentes adoçantes, flavorizantes e corantes, também podem estar presentes.

[178] Composições farmacêuticas também podem estar na forma de emulsões óleo-em-água. A fase oleosa pode ser um óleo vegetal ou um óleo mineral ou misturas destes. Agentes emulsificantes adequados pode ser gomas que ocorrem naturalmente, por exemplo goma acácia ou goma de tragacanto, fosfatídeos que ocorrem naturalmente, por exemplo soja, lecitina, e ésteres ou

ésteres parciais derivados de ácidos graxos e hexitol, anidridos, por exemplo monooleato de sorbitano, e produtos de condensação dos ditos ésteres parciais com óxido de etileno, por exemplo monooleato de polioxietileno sorbitano. As emulsões também podem conter agentes adoçantes e flavorizantes.

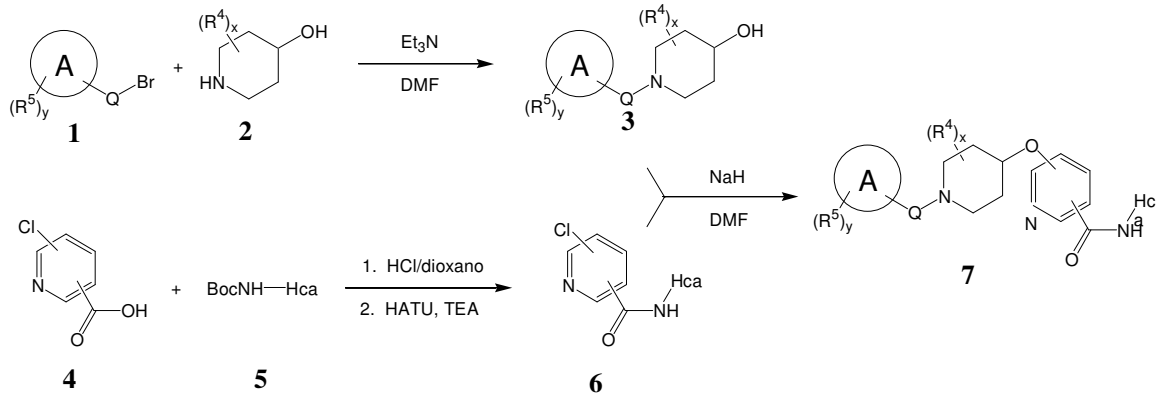
[179] Xaropes e elixires podem ser formulados com agentes adoçantes, por exemplo glicerol, propileno glicol, sorbitol, glicose ou sacarose. Tais formulações também podem conter um demulcente, um preservante, flavorizante, e agentes corantes. As composições farmacêuticas podem estar na forma de uma suspensão aquosa ou oleaginosa injetável estéril. Esta suspensão pode ser formulada de acordo com a técnica conhecida usando aqueles agentes dispersantes ou umectantes e agentes de suspensão adequados que foram mencionados acima. A preparação injetável estéril também pode ser uma solução ou suspensão injetável estéril em um diluente ou solvente parentalmente aceitável não tóxico, por exemplo como uma solução em 1,3-butanodiol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser utilizados são água, solução de Ringer e solução de cloreto de sódio isotônica. Além disso, óleos fixos, estéreis podem ser utilizados como um solvente ou meio de suspensão. Para este propósito qualquer óleo fixo suave pode ser utilizado incluindo mono- ou diglicerídeos sintéticos. Além disso, ácidos graxos tais como ácido oléico encontram uso na preparação de injetáveis.

[180] Compostos das fórmulas estruturais (I)-(XCIV) também podem ser administrados na forma de supositórios, por exemplo, para administração retal do medicamento. Estas composições podem ser preparadas misturando-se o composto com um excipiente não irritante adequado que é sólido em temperaturas usuais mas líquido na temperatura retal e portanto dissolverá no reto para liberar o medicamento. Tais materiais incluem manteiga de cacau e polietileno glicóis.

[181] Compostos da fórmula estrutural (I)-(XCIV) também podem

ser administrados parenteralmente em um meio estéril. O medicamento, dependendo do veículo e concentração usados, pode ser colocado em suspensão ou dissolvido no veículo. Vantajosamente, adjuvantes tais como anestésicos locais, preservantes e agentes tamponantes podem ser dissolvidos no veículo.

[182] Os compostos divulgados aqui podem ser feitos usando procedimentos familiares à pessoa de habilidade comum na técnica e como descrito aqui. Por exemplo, compostos das fórmulas estruturais (II)-(VI) podem ser preparados de acordo com o Esquema 1, abaixo, ou esquemas sintéticos análogos:



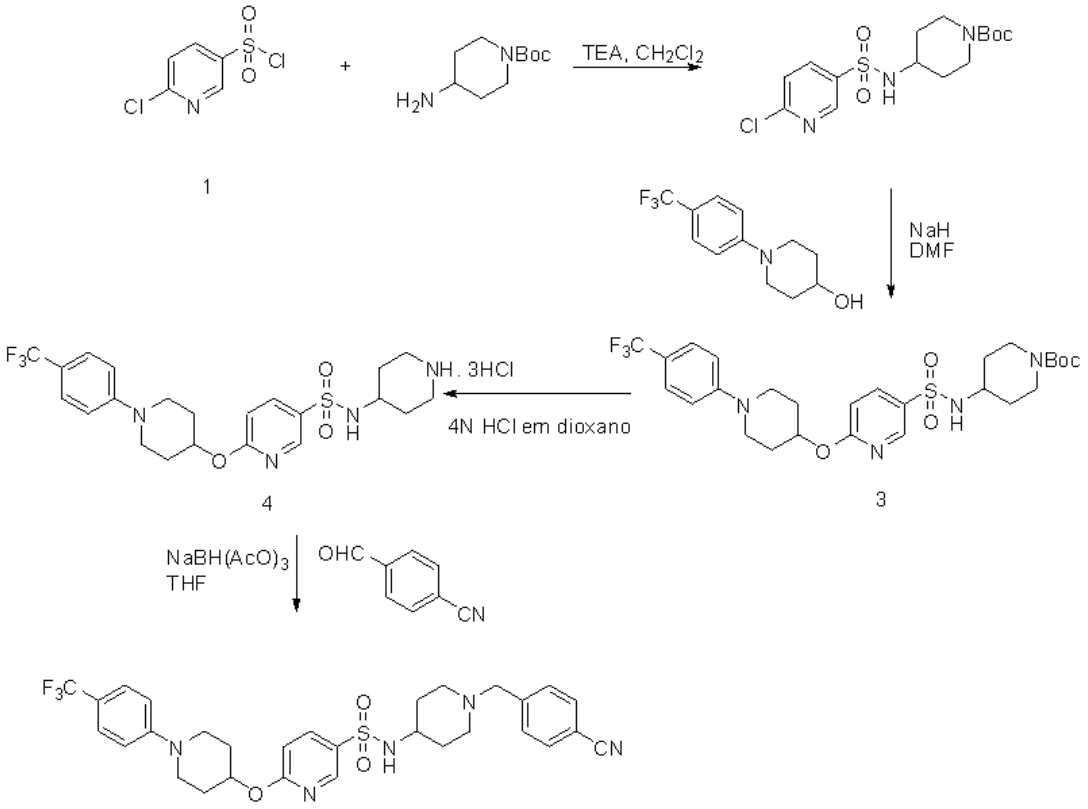
Esquema 1

[183] Referindo-se ao Esquema 1, brometo 1, por exemplo, é unido com 4-hidroxipiperidina 2 para fornecer 4-hidroxipiperidina substituído por 1 3. Em uma reação separada, Hca-amina 5 protegida é desprotegida e unida com ácido cloropiperidinacarboxílico 4 para fornecer cloropiridina-amida 6, que é depois unido com 3 sob condições de Mitsonobu para produzir 4-(piperidin-4-ilóxi)piridina-amida 7.

[184] Uma pessoa de habilidade comum na técnica pode adaptar a sequência de reação do Esquema 1 para ajustar a molécula alvo desejada. Por exemplo, um brometo de benzila pode ser usado como um material de partida para fornecer compostos em que o sistema de anel “A” é um fenila e Q é metileno. Similarmente, um brometo de (heteroaril)metila pode ser usado como um material de partida para fornecer compostos em que o sistema de

anel “A” é um heteroarila. Alternativamente, aminação redutiva de um aldeído de arila ou heteroarila, por exemplo, com o nitrogênio de azacicloalquila 2 também forneceria 3. Em certas situações uma pessoa de habilidade comum na técnica usará reagentes diferentes para efetuar uma ou mais das etapas individuais ou para usar versões protegidas de alguns dos substituintes R^1, R^2, R^3, R^4 e R^5. Um exemplo da síntese de um composto de acordo com o Esquema 1 é fornecido abaixo no Exemplo 1.

[185] Compostos das fórmulas estruturais (VIII)-(XIII) podem ser preparados de acordo com o Esquema 2, abaixo, ou esquemas sintéticos análogos:

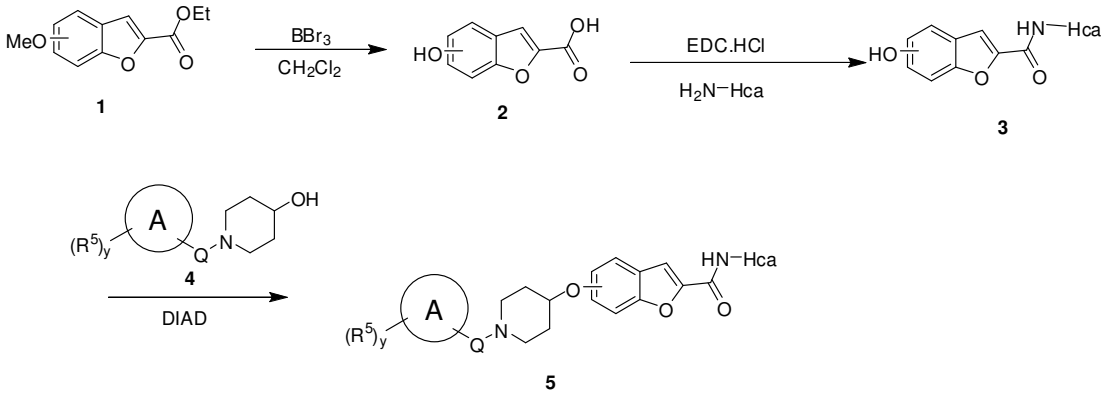


Esquema 2

[186] Referindo-se ao Esquema 2, cloreto de cloropiridinassulfonila 1, por exemplo, é unido com 4-aminopiperidina protegido por BOC para fornecer sulfonamida 2. Sulfonamida 3 é unido com um piperidinol para formar *N*-piperidinila sulfonamida 3 protegida, que é desprotegida para produzir N-piperidinila sulfonamida 4. Finalmente, um benzaldeído é redutivamente unido a *N*-piperidinila sulfonamida 4 para fornecer o produto

final. Certamente, em certas situações uma pessoa de habilidade comum na técnica usará reagentes diferentes para afetar uma ou mais das etapas individuais ou para usar versões protegidas de alguns dos substituintes. Também, uma pessoa de habilidade comum na técnica apreciaria que outras vias sintéticas ou sequência de etapas podem ser usadas para fabricar os compostos agora divulgados. Um exemplo da síntese de um composto de acordo com o Esquema 2 é fornecido abaixo no Exemplo 2.

[187] Compostos das fórmulas estruturais (XIV)-(XV) podem ser preparados de acordo com o Esquema 3, abaixo, ou esquemas sintéticos análogos:

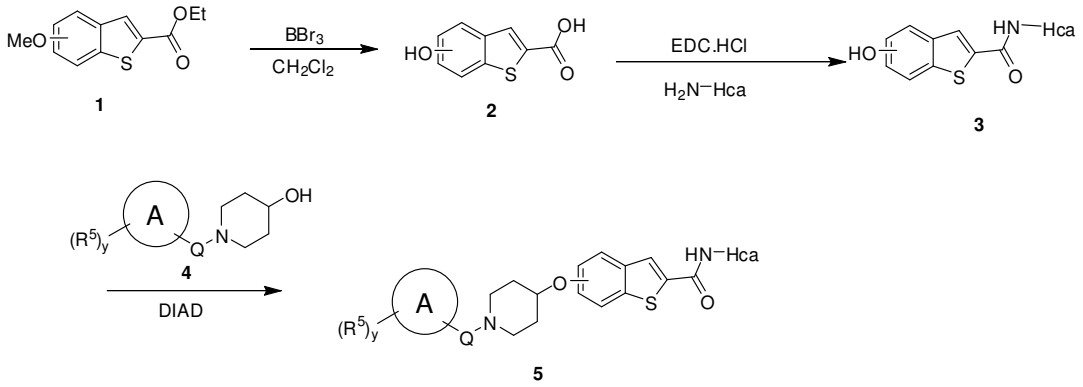


Esquema 3

[188] Referindo-se ao Esquema 3, éster de metoxibenzofurano 1, por exemplo, é convertido ao ácido hidroxibenzofurano carboxílico correspondente 2 com tribrometo de boro. Ácido carboxílico 2 é unido com amina de Hca para produzir hidroxibenzofuranamida 3. 4-hidroxipiperidina 4 substituído por 1 é unido com amida 3 para produzir (piperidin-4-ilóxi)benzofuranamida 5.

[189] Uma pessoa de habilidade na técnica pode adaptar a sequência de reação do Esquema 3 para ajustar a molécula alvo desejada. Certamente, em certas situações uma pessoa de habilidade na técnica usará reagentes diferentes para afetar uma ou mais das etapas individuais ou para usar versões protegidas de alguns dos substituintes. Um exemplo da síntese de um composto de acordo com o Esquema 3 é fornecida abaixo no Exemplo 3.

[190] Compostos das fórmulas estruturais (XVI)-(XVII) podem ser preparados de acordo com o Esquema 4, abaixo, ou esquemas sintéticos análogos:

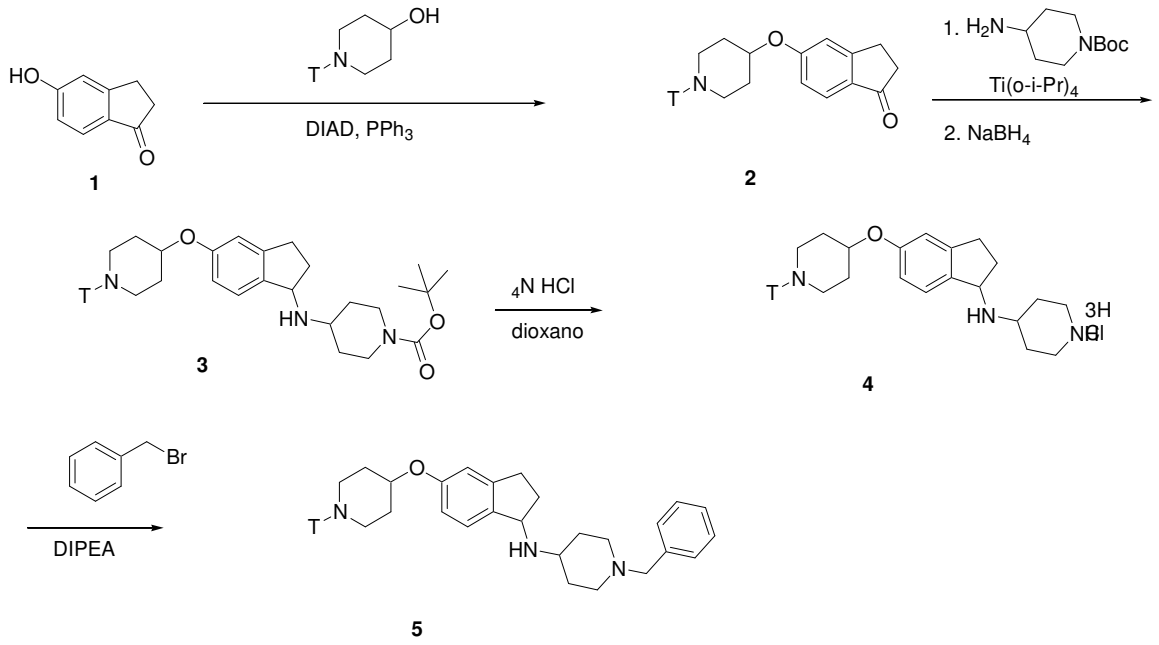


Esquema 4

[191] Referindo-se ao Esquema 4, éster de metoxibenzotiofeno 1, por exemplo, é convertido ao ácido hidroxibenzotiofeno carboxílico 2 correspondente com tribrometo boro. Ácido carboxílico 2 é unido com amina de Hca para produzir hidroxibenzotiofeno amida 3. 4-hidroxipiperidina 4 substituído por 1 é unido com amida 3 para produzir (piperidin-4-ilóxi)benzotiofenoamida 5.

[192] Uma pessoa de habilidade na técnica pode adaptar a sequência de reação do Esquema 4 para ajustar a molécula alvo desejada. Certamente, em certas situações uma pessoa de habilidade na técnica usará reagentes diferentes para afetar uma ou mais das etapas individuais ou para usar versões protegidas de alguns dos substituintes.

[193] Compostos das fórmulas estruturais (XVIII)-(XIX) podem ser preparados de acordo com o Esquema 5, abaixo, ou esquemas sintéticos análogos:



Esquema 5

[194] Referindo-se ao Esquema 5, hidroxidiidroindenona 1, por exemplo, é unido com um 4-hidroxipiperidina substituído por 1 para fornecer (piperidin-4-ilóxi)diidroindenona 2. Uma pessoa de habilidade comum na técnica apreciaria que o grupo 5-hidróxi de 1 pode estar em outras posições no anel aromático, por exemplo na posição 6, para fabricar outros compostos regiosioméricos, por exemplo versões regioisoméricas do composto 5 onde a ligação de éter está na posição 6 em vez da posição 5. Hca-amina (mostrada aqui como um 4-piperidina-amina protegido por BOC) é redutivamente unido a (piperidin-4-ilóxi)diidroindenona 2 para produzir (piperidin-4-ilóxi)diidroindeneamina 3. Outras manipulações podem ser realizadas para fornecer substituições desejadas. Por exemplo, no Esquema 5, (piperidin-4-ilóxi)diidroindeneamina 3 protegido por BOC é desprotegido, depois unido com um brometo de benzila para fornecer o composto 5. Certamente, em certas situações uma pessoa de habilidade comum na técnica usará reagentes diferentes para afetar uma ou mais das etapas individuais ou para usar versões protegidas de alguns dos substituintes. Um exemplo da síntese de um composto de acordo com o Esquema 5 é fornecida abaixo no Exemplo 5.

[195] Compostos adequados para o uso nas composições

farmacêuticas agora divulgadas incluem compostos da Tabela 1, acima. Estes compostos podem ser feitos de acordo com os esquemas gerais descritos acima, por exemplo usando um procedimento similar àquele descrito abaixo nos Exemplos.

[196] Embora não intencionando estar ligado pela teoria, os inventores suspeitam que os compostos das fórmulas estruturais (I)-(XCIV) são mímicos de adiponectina que agem como agonistas do receptor de adiponectina, deste modo ativando a via de AMPK. A ativação da via de AMPK tem o efeito de aumentar a captação de glicose, diminuindo a síntese de glicogênio e aumentando a oxidação de ácido graxo, deste modo reduzindo o glicogênio, triglicerídeo intracelular e concentração de ácido graxo e causando um aumento na sensibilidade à insulina. Porque eles ativam a via de AMPK, compostos das fórmulas estruturais (I)-(XCIV) também devem inibir os processos inflamatórios que ocorrem durante as fases iniciais de aterosclerose. Consequentemente, compostos das fórmulas estruturais (I)-(XCIV) podem ser úteis no tratamento de diabete tipo II e no tratamento e prevenção da aterosclerose, doença cardiovascular, obesidade e doença hepática gordurosa não alcoólica.

[197] Consequentemente, um outro aspecto da presente divulgação diz respeito a um método de ativar a via de AMPK. De acordo com este aspecto, um método para ativar a via de AMPK em uma célula inclui contatar a célula com uma quantidade eficaz de um composto, sal farmaceuticamente aceitável, pró-medicamento, solvato, hidrato, N-óxido ou composição descrita acima.

[198] Em uma forma de realização, um método de aumentar a oxidação de ácido graxo em uma célula inclui contatar a célula com uma quantidade eficaz de um composto, sal farmaceuticamente aceitável, pró-medicamento, solvato, hidrato, N-óxido ou composição descrita acima. Acetil Co-A carboxilase (ACC) catalisa a formação de malonil Co-A, um potente

inibidor de oxidação de ácido graxo; fosforilação de ACC reduz muito sua atividade catalítica, deste modo reduzindo a concentração de malonil Co-A e aumentando a taxa de oxidação de ácido graxo. Porque os compostos agora divulgados podem aumentara taxa de fosforilação de ACC, eles podem reduzir a inibição de oxidação de ácido graxo e portanto aumentando sua taxa global.

[199] Em uma outra forma de realização, um método de diminuir a concentração de glicogênio em uma célula inclui contatar a célula com uma quantidade eficaz de um composto, sal farmaceuticamente aceitável, pró-medicamento, solvato, hidrato, N-óxido ou composição descrita acima.

[200] Em uma outra forma de realização, um método de aumentar a captação de glicose em uma célula inclui contatar a célula com uma quantidade eficaz de um composto, sal farmaceuticamente aceitável, pró-medicamento, solvato, hidrato, N-óxido ou composição descrita acima.

[201] Em uma outra forma de realização, um método de reduzir níveis de triglicerídeo em um paciente inclui administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um composto, sal farmaceuticamente aceitável, pró-medicamento, solvato, hidrato, N-óxido ou composição descrita acima.

[202] Em uma outra forma de realização, um método de aumentar a sensibilidade à insulina de um paciente inclui administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um composto, sal farmaceuticamente aceitável, pró-medicamento, solvato, hidrato, N-óxido ou composição descrita acima.

[203] Consequentemente, os compostos e composições divulgados aqui podem ser usados para tratar uma variedade de distúrbios metabólicos. Por exemplo, em uma forma de realização, um método de tratar diabete tipo II em um paciente em necessidade de tal tratamento inclui administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um composto, sal farmaceuticamente aceitável, pró-medicamento, solvato, hidrato, N-óxido ou composição descrita acima. Em uma outra forma de realização, um método de tratar ou prevenir

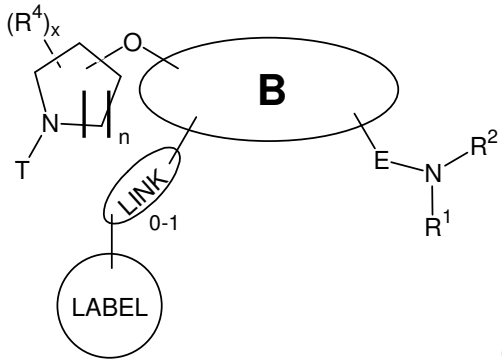
aterosclerose ou doença cardiovascular em um paciente inclui administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um composto, sal farmaceuticamente aceitável, pró-medicamento, solvato, hidrato, N-óxido ou composição descrita acima.

[204] Como descrito acima, os compostos divulgados aqui podem agir como ativadores da via de AMPK. Consequentemente, em uma outra forma de realização, um método compreende modular a via de AMPK (*in vitro* ou *in vivo*) contatando-se uma célula com um composto, sal farmaceuticamente aceitável, pró-medicamento, solvato, hidrato, N-óxido ou composição descrita acima, ou administrar um composto, sal farmaceuticamente aceitável, pró-medicamento, solvato, hidrato, N-óxido ou composição descrita acima a um mamífero (por exemplo, um ser humano) em uma quantidade suficiente para modular a atividade de AMPK e estudar os efeitos deste modo induzidos. Tais métodos são úteis para estudar a via de AMPK e seu papel em mecanismos biológicos e estados de doenças ambos *in vitro* e *in vivo*.

[205] Uma outra forma de realização é o uso de um composto, sal farmaceuticamente aceitável, pró-medicamento, solvato, hidrato ou N-óxido ou composição como descrita acima na fabricação de um medicamento para qualquer um dos propósitos terapêuticos descritos acima. Por exemplo, o medicamento pode ser para a redução dos níveis de triglicerídeo em um paciente, o tratamento de diabete tipo II em um paciente, ou o tratamento ou prevenção de aterosclerose ou doença cardiovascular em um paciente.

[206] Os compostos divulgados aqui podem ser ligados ao agentes de rotulagem, por exemplo para o uso na variedade de experimentos explorando sua ligação receptora, eficácia e metabolismo. Consequentemente, um outro aspecto da invenção é um conjugado rotulado compreendendo um composto como divulgado aqui covalentemente ligado a um agente de rotulagem, opcionalmente através de um ligador. Ligador e agentes de

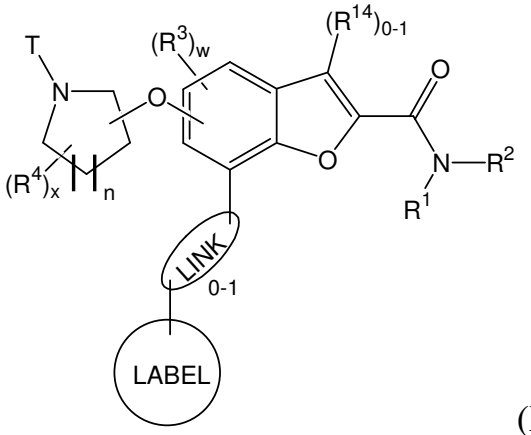
rotulagem adequados estarão prontamente evidentes àqueles de habilidade na técnica em consideração à presente divulgação. O agente de rotulagem pode ser, por exemplo, um rótulo por afinidade tal como biotina ou estrepavidina, um hapteno tal como digoxigenina, uma enzima tal como uma peroxidase, ou uma etiqueta fluorofórica ou cromofórica. Qualquer ligador adequado pode ser usado. Por exemplo, em algumas formas de realização, um ligador de etileno glicol, oligo(etileno glicol) ou poli(etileno glicol) é usado. Outros exemplos de ligadores incluem aminoácidos, que podem ser usados sozinhos ou em combinação com outros grupos de ligadores, tais como etileno glicol, oligoetileno glicol ou polietileno glicol. Ligadores adequados incluem, sem limitação, aminoácidos simples, assim como di- e tripeptídios. Em uma forma de realização, o ligador inclui um resíduo de glicina. A pessoa de habilidade na técnica perceberá, certamente, que outros ligadores e agentes de rotulagem podem ser usados. Em outras formas de realização, uma cadeia de alquileno é o ligador. Em outras formas de realização, o ligador tem a estrutura -[(alquila C_0-C_3)-Y^m-]$_m$-, em que cada Y^m é -O-, -N(R^9)-, ou L, e m está na faixa de 1 a 40. Por exemplo, em certas formas de realização, um conjugado rotulado tem a fórmula estrutural (XCV):



(XCV),

em que a porção “LINK” é um ligador e é opcional, e a porção “LABEL” é um agente de rotulagem, e todas as outras variáveis são como descrito acima, por exemplo com respeito à fórmula estrutural (I). Qualquer um dos compostos divulgados com respeito às fórmulas estruturais (I)-(XCIV) pode ser usado no conjugado rotulado da fórmula estrutural (XCV).

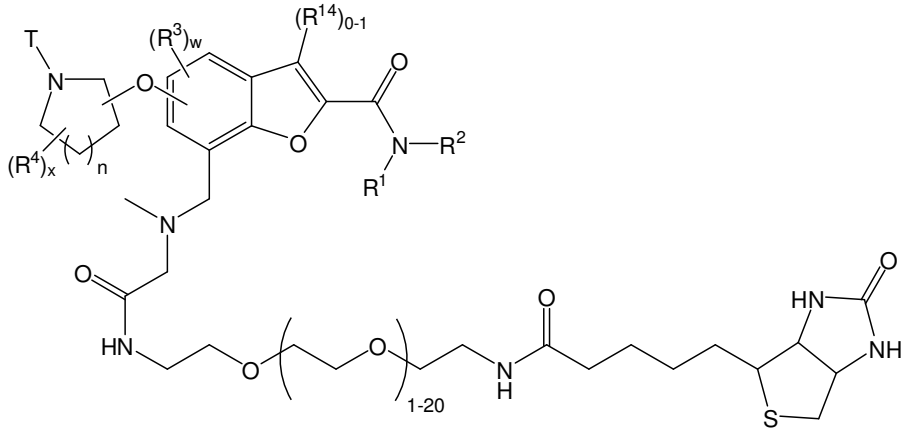
[207] Em certas formas de realização, a porção -$(LINK)_{0-1}$-(LABEL) é ligada ao sistema de anel "B" em uma posição meta do anel benzo ou pirido ao oxigênio etéreo alicíclico. Por exemplo, em uma forma de realização, um conjugado rotulado tem a fórmula estrutural (XCVI):



(XCVI)

em que a porção "LINK" é um ligador e é opcional, e a porção "LABEL" é um agente de rotulagem, e todas as outras variáveis são como descrito acima, por exemplo com respeito às fórmulas estruturais (XIV), (XV), (XXXII), (XXXIII), (XXXVIII)-(XLVII), (LX), (LXI), (LXVI)-(LXXIV) e (LXXXIII)-(LXXXVI).

[208] Por exemplo, em uma forma de realização particular, um conjugado rotulado tem a fórmula estrutural (XCVII):



(XCVII)

em que todas as variáveis são como descrito acima, por exemplo com respeito às fórmulas estruturais (XIV), (XV), (XXXII), (XXXIII), (XXXVIII)-(XLVII), (LX), (LXI), (LXVI)-(LXXIV) e (LXXXIII)-(LXXXVI).

[209] Os seguintes exemplos são intencionados a ilustrar mais certas

formas de realização e não são intencionadas a limitar o escopo da invenção.

EXEMPLOS

Exemplo 1

[210] (a) Exemplo Sintético: N-(1-(Piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)-piperidin-4-ilóxi)picolinamida (composto 43).

Etapa 1

[211] Uma solução de 1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il-carbamato de t-butila (1,80 g, 6,2 mmol) em HCl 4 M/dioxano (15 mL) foi deixada agitar na temperatura ambiente durante 2 h. A mistura de reação resultante depois foi concentrada para fornecer um sólido cristalino branco, que foi triturado com éter, filtrado e seco. MS (*m/z*): 192 $(M+H)^+$.

Etapa 2

[212] O sal de HCl (obtido a partir da etapa 1 acima) foi dissolvido em DMF (15 mL) e transferido a um frasco contendo uma solução de ácido 6-cloropicolínico (1,0 g, 6,3 mmol), e HATU (2,9 g, 7,6 mmol) em DMF (10 mL). N-Metilmorfolina (1,5 mL, 1,38 g, 13,6 mmol) depois foi adicionado e a mistura de reação resultante foi deixada agitar na temperatura ambiente sob atmosfera de N_2 durante a noite. A mistura de reação heterogênea depois foi vertida em solução de bicarbonato de sódio saturada (100 mL) e extraída com acetato de etila (3 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas depois foram lavadas com água (2 x 50 mL), salmoura (1 x 50 mL), secas ($MgSO_4$), filtradas e concentradas para fornecer um resíduo marrom, que na trituração com éter etílico forneceu 6-cloro-N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)picolinamida como um sólido cristalino amarelo (1,31 g, 64 %). ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 8,93 - 8,82 (m, 2H), 8,12 - 8,06 (m, 1H), 7,96 - 7,74 (m, 5H), 7,51 - 7,47 (m, 1H), 4,34 (br s, 2h), 4,26 (br s, 1H), 3,63 - 3,47 (m, 2H), 3,16 - 2,92 (m, 2H), 2,60 - 2,40 (m, 2H), 2,36 - 2,14 (m, 2H). MS (*m/z*): 331 $(M+H)^+$ confirmado por LC-MS, t_r = 3,67 min

Etapa 3

[213] A uma solução de 1-(4-(trifluorometil)fenil)-piperidin-4-ol (0,1 g, 0,4 mmol) em DMF anidro, NaH (60 % em óleo mineral, 18 mg, 0,45 mmol) foi adicionado. A mistura foi deixada agitar na temperatura ambiente sob atmosfera de N_2 durante 10 min, seguido pela adição de 6-cloro-N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)picolinamida (0,15 g, 0,4 mmol). A mistura de reação resultante depois foi agitada com aquecimento a 105º C durante a noite. Uma quantidade significante de material de partida ainda estava presente e consequentemente, uma quantidade adicional de NaH foi adicionada (82 mg, 2,1 mmol). A mistura de reação foi deixada agitar a 105º C durante um adicional de 8 h, e extinta com solução de bicarbonato de sódio saturada (20 mL). A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 20 mL), e a camada orgânica combinada foi lavada com água (2 x 20 mL) e salmoura (1 x 20 mL), seca ($MgSO_4$), filtrada e concentrada para fornecer um resíduo amarelo. Cromatografia em coluna (100 % de CH_2Cl_2 → 3 % de MeOH/CH_2Cl_2) forneceu um sólido amarelo, que na trituração com éter etílico, forneceu N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil) fenil)piperidin-4-ilóxi)picolinamida como um sólido castanho (54 mg, 25 %). ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 8,53 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 8,28 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,43 (br s, 1H), 4,10 - 3,95 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,77 - 3,56 (m, 2H), 3,23 - 2,98 (m, 3H), 2,71 - 2,57 (m, 2H), 2,23 - 1,81 (m, 9H). MS (m/z): 540 $(M+H)^+$.

(b) Dados analíticos

[214] Os seguintes compostos foram preparados usando métodos análogos àqueles descritos no Exemplo 1 (a) e no Esquema 1.

[215] Composto 1: ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,54 (m, 2H), 8,20 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,29 (m, 3H), 6,89 (m, 2H), 4,65 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 2,03 (m, 6H), 1,66 (m, 2H) ppm; MS (ES) 497,5

(M+H).

[216] Composto 2: ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,20 (m, 2H), 8,13 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,47 (m, 4H), 7,30 (m, 1H), 6,89 (m, 2H), 4,66 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,35 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 2,04 (m, 6H), 1,62 (m, 2H) ppm; MS (ES) 521,6 (M+H).

[217] Composto 3: ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,54 (m, 2H), 8,20 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,29 (m, 3H), 6,95 (m, 2H), 4,63 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,27 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 2,06 (m, 6H), 1,66 (m, 2H) ppm; MS (ES) 540,5 (M+H).

[218] Composto 4: ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,20 (m, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,47 (m, 4H), 7,30 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 4,63 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,58 (m, 4H), 3,27 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,31 - 1,88 (m, 8H), 1,64 (m, 2H) ppm; MS (ES) 564,5 (M+H).

[219] Composto 5: ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,53 (m, 2H), 8,20 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 4,63 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,27 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,27 - 1,88 (m, 8H), 1,64 (m, 2H) ppm; MS (ES) 540,6 (M+H).

[220] Composto 6: ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,54 (m, 2H), 8,20 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 6,89 (m, 2H), 4,65 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,03 (m, 6H), 1,63 (m, 2H) ppm; MS (ES) 497,6 (M+H).

[221] Composto 7: ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,20 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 6,89 (m, 2H), 4,66 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,63 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,33 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,04 (m, 6H), 1,64 (m, 2H) ppm; MS (ES) 554,6 (M+H).

[222] Composto 8: ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,20 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,309 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,580 (m, 4H), 3,27 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,27 - 1,89 (m, 8H), 1,64 (m, 2H) ppm; MS (ES) 597,6 (M+H).

[223] Composto 9: ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,52 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 6,94 (m, 2H), 6,74 (m, 1H), 5,82 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,32 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,27 - 1,76 (m, 8H), 1,59 (m, 2H), 1,46 (s, 9H) ppm; MS (ES) 549,5 (M+H).

[224] Composto 10: ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,54 (m, 3H), 7,96 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 6,75 (m, 1H), 5,85 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,32 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,24 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,27 - 1,76 (m, 8H), 1,59 (m, 2H) ppm; MS (ES) 540,6 (M+H).

[225] Composto 11: ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,52 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 6,98 (m, 4H), 6,73 (m, 1H), 5,81 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,32 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,24 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,22 - 1,84 (m, 8H), 1,54 (m, 2H) ppm; MS (ES) 557,6 (M+H).

[226] Composto 12: ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,32 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 6,93 (m, 3H), 4,74 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,34 - 1,79 (m, 8H), 1,65 (m, 2H), 1,46 (s, 9H) ppm; MS (ES) 549,6 (M+H).

[227] Composto 13: ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,54 (m, 2H), 8,34 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 6,93 (m, 3H), 4,74 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,27 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,31 - 1,78 (m, 8H), 1,66 (m, 2H) ppm; MS (ES) 540,6 (M+H).

[228] Composto 14: ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,48 (m, 4H), 7,67 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 6,07 (d, J = 7,5 Hz,

1H), 4,63 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,18 - 1,88 (m, 6H), 1,62 (m, 2H) ppm; MS (ES) 540,6 (M+H).

[229] Composto 15: ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,74 (m, 3H), 7,51 (m, 2H), 6,98 (m, 2H), 6,88 (m, 1H), 5,21 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,35 - 1,91 (m, 8H), 1,64 (m, 2H), 1,46 (s, 9H) ppm; MS (ES) 549,3 (M+H).

[230] Composto 16: ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,44 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 6,98 (m, 4H), 5,97 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,22 - 1,91 (m, 8H), 1,56 (m, 2H) ppm; MS (ES) 557,6 (M+H).

[231] Composto 17: ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,48 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 7,64 (m, 3H), 7,48 (m, 4H), 6,95 (m, 2H), 4,63 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,25 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,27 (m, 2H), 2,18 - 1,88 (m, 6H), 1,54 (m, 2H) ppm; MS (ES) 564,5 (M+H).

[232] Composto 18: ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,51 (m, 4H), 7,69 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 6,95 (m, 2H),6,17 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,61 (m, 4H), 3,25 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,18 - 1,88 (m, 6H), 1,66 (m, 2H) ppm; MS (ES) 540,6 (M+H).

[233] Composto 19: ^{1}H RMN (CD_3OD, 300 MHz) δ 7,80 (m, 6H), 7,14 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 5,79 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,91 - 3,44 (m, 6H), 3,16 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,11 (m, 7H) ppm; MS (ES) 449,7 (M+H).

[234] Composto 20: ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,53 (m, 2H), 7,70 (m, 3H), 7,49 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 6,97 (m, 2H), 6,89 (m, 1H), 5,22 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,61 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,31 - 1,94 (m, 8H), 1,63 (m, 2H) ppm; MS (ES) 540,6 (M+H).

[235] Composto 21: ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,75 (m, 2H), 7,59 (m, 3H), 7,46 (m, 4H), 6,98 (m, 2H), 6,89 (m, 1H), 5,22 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,21 (m, 4H),

2,03 (m, 4H), 1,62 (m, 2H) ppm; MS (ES) 564,6 (M+H).

[236] Composto 22: ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,76 (m, 3H), 7,49 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 6,99 (m, 4H), 6,87 (m, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,61 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,18 (m, 4H), 2,01 (m, 4H), 1,56 (m, 2H) ppm; MS (ES) 557,6 (M+H).

[237] Composto 23: ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,20 (m, 2H), 8,13 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 4,65 (m, 2H), 3,71 (m, 1H), 3,64 - 3,22 (m, 7H), 2,21 (m, 3H), 2,01 (m, 3H), 1,46 (s, 9H) ppm; MS (ES) 535,2 (M+H).

[238] Composto 24: ^{1}H RMN (CD_3OD, 300 MHz) δ 8,50 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 7,85 (m, 3H), 7,61 (m, 2H), 5,04 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,77 - 3,52 (m, 4H), 3,41 (m, 2H), 2,42 (m, 3H), 2,25 (m, 2H) ppm; MS (ES) 435,6 (M+H).

[239] Composto 25: ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,54 (m, 2H), 8,20 (m, 1H), 8,11 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,31 (m, 3H), 6,96 (m, 2H), 4,63 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,11 (m, 3H), 1,98 (m, 3H) ppm; MS (ES) 526,6 (M+H).

[240] Composto 44: ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) 9,16 (m, 1H), 8,77 (m, 2H), 8,20 (m, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 4,63 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,59 (m, 4H), 3,27 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,04 (m, 6H), 1,76 (m, 2H) ppm; MS (ES) 541,9 (M+H).

[241] Composto 45: ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) 8,52 (m, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,43 (m, 4H), 7,28 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 6,76 (m, 1H), 5,83 (m, 1H), 5,32 (m, 1H), 3,93 (m, 5H), 3,59 (m, 4H), 3,24 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,04 (m, 8H) ppm; MS (ES) 597,8 (M+H).

[242] Composto 46: ^{1}H RMN (CD_3OD, 300 MHz) 8,62 (m, 1H), 8,12 (m, 3H), 7,64 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 6,82 (m, 1H), 5,32 (m, 1H), 4,41 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,66 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,26 (m,

4H), 2,19 (m, 4H), 1,89 (m, 4H) ppm; MS (ES) 583,6 (M+H).

[243] Composto 47: ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) 8,16 (m, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,32 (m, 12H), 7,13 (m, 6H), 6,95 (m, 2H), 6,18 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,54 (m, 4H), 3,27 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,21 (m, 4H), 1,97 (m, 4H), 1,25 (m, 2H) ppm; MS (ES) 529,6 (M+H).

[244] Composto 48: ^{1}H RMN (CD_3OD, 300 MHz) 9,09 (m, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,82 (m, 5H), 4,59 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,81 (m, 8H), 2,47 (m, 2H), 2,21 (m, 8H) ppm; MS (ES) 529,7 (M+H).

[245] Composto 49: ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) 8,12 (m, 3H), 7,52 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 6,94 (m, 2H), 5,10 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 3,55 (m, 3H), 3,24 (m, 3H), 2,11 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,76 (m, 4H), 1,44 (s, 9H) ppm; MS (ES) 523,5 (M+H).

[246] Composto 50: ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) 8,22 (m, 5H), 7,60 (m, 4H), 7,25 (m, 1H), 6,91 (m, 2H), 4,9 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 3,52 (m, 5H), 3,22 (m, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,73 (m, 4H) ppm; MS (ES) 514,5 (M+H).

(c) Dados do Ensaio

[247] Os compostos 1 a 50 da Tabela 1 foram analisados por sua capacidade para ativar AMPK usando um ensaio imunossorvente ligado a enzima. Os valores de EC_{50} para a ativação de AMPK para compostos 1 a 50 são apresentadas na Tabela 2 abaixo, em que “A” é menor do que 0,1 μM; “B” é 0,1 a 0,5 μM; “C” é 0,5 a 1 μM; “D” é 1 a 5 μM; “E” é 5 a 10 μM; e “F” é > 10 μM.

Tabela 2

Composto Nº	AMPK EC_{50}
1	B
2	A
3	A
4	A
5	A
6	B
7	A
8	A
9	B

Tabela 2	
Composto Nº	AMPK EC_{50}
10	A
11	A
12	C
13	B
14	A
15	D
16	A
17	A
18	A
19	D
20	C
21	B
22	D
23	B
24	E
25	B
26	B
27	F
28	A
29	B
30	A
31	A
32	B
33	C
34	C
35	B
36	C
37	C
38	D
39	B
40	A
41	B
42	D
43	D
44	B
45	F
46	D
47	D
48	D
49	A
50	D

Exemplo 2

[248] (a) Exemplo Sintético: N-(1-(4-cianobenzil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)piridina-3-sulfonamida (composto 56).

Etapa 1. 4-(6-cloropiridina-3-sulfonamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butila

[249] A uma mistura agitada de cloreto de 6-cloropiridina-3-sulfonila (1 g, 4,717 mmol) em diclorometano anidro (5 mL) foi adicionado

trietilamina (790 µl, 5,66 mmol), e 4-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butila (945 mg, 4,717 mmol). A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante a noite e depois vertida em água. Os sólidos resultantes foram coletados por filtração para produzir 1,7 g (99 %) de 4-(6-cloropiridina-3-sulfonamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butila como um sólido branco. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 9,82 (s, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 4,62 (d, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,36 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 3,97 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,18 (m, 2H); LCMS: MS (m/z): 376 (MH^+).

Etapa 2. 4-(6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)piridina-3-sulfonamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butila

[250] A uma solução agitada de 1-(4-(trifluorometil)-fenil)piperidin-4-ol (1,4 g, 5,71 mmol) em dimetiformamida (10 mL) na temperatura ambiente foi adicionado hidreto de sódio lentamente (0,5 g, 60 %, 12,4 mmol). Depois que a efervescência diminuiu, 4-(6-cloropiridina-3-sulfonamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (1,03 g, 4,75 mmol) foi adicionado lentamente. A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante a noite e depois vertida em água gelada. O resíduo foi purificado por cromatografia cintilante (gel de sílica, 2 % de metanol em cloreto de metileno) para fornecer o composto do título como um sólido amarelo (2,75 g, 99 %). ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8,64 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,47 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 6,79 (d, 1H), 5,37 (m, 1H), 4,91 (d, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,861 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,41 (m, 2H); LCMS: MS (m/z): 585 (MH^+)

Etapa 3. N-(1-(4-cianobenzil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)-fenil)piperidin-4-ilóxi)piridina-3-sulfonamida

[251] Composto da etapa b, acima, foi dissolvido em HCl 4 N em dioxano, e agitado durante 1 h na temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada à secura. O resíduo (100 mg, 0,168 mmol) e 4-cianobenzaldeído (33 mg, 0,247 mmol) foram misturados em THF (5 mL) e

tratados com triacetoxiboroidreto de sódio (70 mg, 0,328 mmol). A mistura foi agitada na temperatura ambiente sob N_2 durante a noite. A mistura de reação foi extinta com NaOH 1 N, e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secas em $MgSO_4$. O produto final foi purificado por cromatografia cintilante (2 % de MeOH/CH_2Cl_2) para fornecer o composto do título (55 mg, 87 %) como um sólido branco. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8,62 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,40 (d, 1H), 6,95 (d, 2H), 6,79 (d, 1H), 5,34 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,98 (m, 4H), 1,53 (m, 4H); LCMS: MS (m/z): 600 (MH^+).

(b) Dados do Ensaio

[252] Os compostos 51 a 60 da Tabela 1 foram analisados por sua capacidade para ativar AMPK usando um ensaio imunossorvente ligado a enzima. Os valores de EC_{50} para a ativação de AMPK para compostos 51 a 60 são apresentados na Tabela 3 abaixo, em que "A" é menor do que 0,1 μM; "B" é 0,1 a 0,5 μM; "C" é 0,5 a 1 μM; "D" é 1 a 5 μM; "E" é 5 a 50 μM; e "F" é > 50 μM.

Tabela 3

Composto Nº	AMPK EC_{50}
51	B
52	B
53	B
54	D
55	D
56	E
57	C
58	A
59	B
60	F

Exemplo 3

[253] (a) Exemplo Sintético N-(1-benzilpiperidin-4-il)-5-(1-(4-cianobenzil)-piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida (composto 70).

Etapa 1. Ácido 5-hidroxibenzofuran-2-carboxílico

[254] Uma solução de éster etílico do ácido 5-metoxibenzofuran-2-carboxílico (5,506 g, 25 mmol) em CH_2Cl_2 anidro (15 mL) foi esfriada até -

40º C sob atmosfera de N_2. BBr_3 (1,0 M em CH_2Cl_2, 27 mL) foi adicionado durante 1 h usando funil de gotejamento. A mistura de reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente. Da noite para o dia, a mistura de reação foi esfriada em um banho de gelo e extinta com salmoura (100 mL) e extraída com acetato de etila (3 x 100 mL), seca (Na_2SO_4) e concentrada. Finalmente seca sob alto vácuo para fornecer 3,11 g (70 %) do produto desejado 2. 1H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 13,3 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,94 (m, 1H); LCMS (*m/z*):179 (MH^+).

Etapa 2. N-(1-Benzilpiperidin-4-il)-5-hidroxibenzofurancarboxamida

[255] A uma mistura agitada de ácido 5-hidroxibenzofuran-2-carboxílico (1,02 g, 5,74 mmol) em dimetilformamida anidro (12 mL) foi adicionado trietilamina (0,96 mL), 1-hidroxibenzotriazol (0,91 g), cloridreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,33 g) e 1-benzilpiperidin-4-ilamina (1,33 g). A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante a noite e depois os solventes foram removidos sob pressão reduzida, vertidos em água, filtrar o sólido e lavou-se com água. O sólido foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica, eluído com CH_2Cl_2: MeOH (95:5) para fornecer 0,72 g (36 %) de 3 como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 9,33 (s, 1H), 8,42 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,28 (m, 5H), 6,98 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 2,4 e 8,8 Hz, 1H), 3,74 (br s, 1H), 3,44 (s, 2H), 2,80 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 1,99 (t, J = 11,1 Hz, 2H), 1,99 (m, 4H), 1,66 (m, 4H); LCMS (*m/z*): 351 (MH^+).

Etapa 3. N-(1-benzilpiperidin-4-il)-5-(1-(4-cianobenzil) piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida

[256] A uma mistura agitada de N-(1-Benzilpiperidin-4-il)-5-hidroxibenzofurancarboxamida (85 mg, 0,245 mmol) em tolueno anidro (3 mL) na temperatura ambiente foi adicionado azodicarboxilato de diisopropila (0,05 mL, 0,25 mmol), 1-(4-cianobenzil)piperidin-4-ol (53 mg, 0,245 mmol) e

trifenilfosfino (64 mg, 0,25 mmol). A reação foi agitada a 80º C sob atmosfera de N_2 durante a noite e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo assim obtido foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica, eluído com CH_2Cl_2:MeOH (97:3) para fornecer 50 mg (37 %) de composto 10 como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 7,8 Hz, 3H), 7,38 (s, 1H), 7,28 (m, 6H), 7,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,37 (br s, 1H), 3,76 (br s, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,80 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 2,65 (br s, 2H), 2,26 (t, J = 9,9 Hz, 2H), 1,99 (m, 4H), 1,66 (m, 6H); LCMS (*m/z*): 549 (MH^+).

(b) Dados analíticos

[257] Os seguintes compostos foram preparados usando métodos análogos àqueles descritos no Exemplo 3 (a) e no Esquema 3.

[258] Composto 61: 4-(3-metil-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil) piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamido)-piperidina-1-carboxilato de terc-butila. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,46 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 6,98 (m, 4H), 6,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,61 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,25 - 1,92 (m, 8H), 1,56 (m, 2H), 1,46 (s, 9H) ppm; MS (ES) 602,4 (M+H).

[259] Composto 62: 3-metil-N-(piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida. ^{1}H RMN (CD_3OD, 300 MHz) δ 7,61 (m, 3H), 7,37 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,82 - 3,41 (m, 6H), 3,13 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,31 - 1,82 (m, 9H) ppm; MS (ES) 502,5 (M+H).

[260] Composto 63: N-(1-(4-fluorobenzil)piperidin-4-il)-3-metil-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,47 (m, 2H), 7,28 (m, 3H), 6,98 (m, 6H), 6,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,56 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,24 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,22 - 1,91 (m, 8H), 1,56 (m, 2H) ppm; MS (ES) 610,6 (M+H).

[261] Composto 64: N-(1-(4-cianobenzil)piperidin-4-il)-3-metil-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,61 (m, 2H), 7,47 (m, 5H), 6,96 (m, 4H), 6,40 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,58 (m, 4H), 3,28 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,26 - 1,91 (m, 8H), 1,56 (m, 2H) ppm; MS (ES) 617,6 (M+H).

[262] Composto 65: 3-metil-N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida. ^{1}H RMN (CD_3OD, 300 MHz) δ 8,49 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,46 (m, 4H), 7,14 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,99 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,65 (m, 4H), 3,25 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,28 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 2,02 - 1,69 (m, 6H) ppm; MS (ES) 593,3 (M+H).

[263] Composto 66: N-(1-(3-cianobenzil)piperidin-4-il)-3-metil-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida. ^{1}H RMN (CD_3OD, 300 MHz) δ 7,81 (m, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,05 (m, 4H), 4,67 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,54 (m, 5H), 2,18 - 1,74 (m, 8H) ppm; MS (ES) 617,3 (M+H).

[264] Composto 67: N-(1-(2-cianobenzil)piperidin-4-il)-3-metil-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida. ^{1}H RMN (CD_3OD, 300 MHz) δ 7,72 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,14 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,29 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,90 (m, 4H), 1,74 (m, 2H) ppm; MS (ES) 617,3 (M+H);

[265] Composto 71: Sal de formiato de N-(1-benzilpiperidin-4-il)-5-(1-(4-cianofenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 9,51 (s, 1H), 8,78 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,47 (m, 7H), 7,33 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,05 (m, 3H), 4,63 (br s, 1H), 4,28 (d, J = 4,8 Hz,

2H), 3,99 (s, 1H), 3,71 (m, 2H), 3,37 (s, 2H), 3,27 (t, J = 8,7 Hz, 3H), 3,10 (m, 2H), 2,00 (m, 4H), 1,84 (m, 2H), 1,66 (m, 2H); LCMS (*m/z*): 535 (MH^+).

[266] Composto 72: N-(1-benzilpiperidin-4-il)-5-(1-(4-clorobenzil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida. ^1H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,47 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,38 - 7,26 (m, 11H), 7,01 (dd, J = 2,1 e 9,1 Hz, 1H), 4,36 (br s, 1H), 3,73 (br s, 1H), 3,47 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,81 ((d, J = 10,2 Hz, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,23 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 1,96 (m, 4H), 1,71 (m, 6H); LCMS (*m/z*): 558 (MH^+).

[267] Composto 73: N-(1-benzilpiperidin-4-il)-5-(1-(3-(trifluorometil)benzil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida. ^1H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,60 (m, 4H), 7,49 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,27 (m, 6H), 7,02 (dd, J = 2,4 e 9,0 Hz, 1H), 4,38 (br s, 1H), 3,74 (br s, 1H), 3,59 (s, 2H), 3,46 (s, 2H), 2,82 ((d, J = 10,8 Hz, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,27 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 1,95 (m, 4H), 1,67 (m, 7H); LCMS (*m/z*): 592 (MH^+).

[268] Composto 74: N-(1-benzilpiperidin-4-il)-5-(1-(3,4-difluorobenzil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida. ^1H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,49 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,33 (m, 9H), 7,14 (m, 1H), 7,02 (dd, J = 2,4 e 9,0 Hz, 1H), 4,36 (br s, 1H), 3,73 (br s, 1H), 3,47 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,80 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,23 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 1,95 (m, 4H), 1,65 (m, 6H); LCMS (*m/z*): 560 (MH^+).

[269] Composto 75: N-(1-benzilpiperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida. ^1H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,48 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,62 - 7,45 (m, 5H), 7,41 (s, 1H), 7,31 (m, 5H), 7,06 (dd, J = 2,7 e 9,0 Hz, 1H), 4,61 (m, 1H), 3,70 (m, 3H), 3,45 (s, 2H), 3,22 (t, J = 9,9 Hz, 2H), 2,81 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 2,01 (m, 4H), 1,68 (m, 6H); LCMS (*m/z*): 578 (MH^+).

[270] Composto 76: N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-

(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,50 (m, 2H), 7,52 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 3H), 4,61 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,22 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 2,80 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 2,04 (d, J = 10,5 Hz, 4H), 1,71 (m, 6H); LCMS (*m/z*): 579 (MH^+).

[271] Composto 77: 5-(1-(4-clorobenzil)piperidin-4-ilóxi)-N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)benzofuran-2-carboxamida. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,49 (m, 2H), 7,49 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,39 - 7,25 (m, 8H), 7,01 (dd, J = 2,4 e 9,0 Hz, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,79 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,22 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,65 (m, 6H); LCMS (*m/z*): 559 (MH^+).

[272] Composto 78: Sal de trifluoroacetato de N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometóxi)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 9,76 (s, 1H), 8,78 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,45 (m, 3H), 3,09 (m, 3H), 2,03 (m, 4H), 1,85 - 1,71 (m, 4H); LCMS (*m/z*): 595 (MH^+).

[273] Composto 79: 5-(1-(4-cianobenzil)piperidin-4-ilóxi)-N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)benzofuran-2-carboxamida. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,49 (m, 2H), 7,49 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,39 - 7,25 (m, 8H), 7,01 (dd, J = 2,4 e 9,0 Hz, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,79 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,22 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,65 (m, 6H); LCMS (*m/z*): 550 (MH^+).

[274] Composto 80: Sal de trifluoroacetato de N-(1-benzilpiperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometóxi)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 9,46 (s, 1H), 8,78 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47 (m, 6H), 7,33 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,06 (dd, J = 2,4

e 8,7 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,28 (d, J = 4,8 Hz, 4H), 3,51 (m, 2H), 3,40 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 3,09 (t, J = 9,6 Hz, 3H), 2,02 (m, 3H), 1,79 (m, 4H); LCMS (*m/z*): 594 (MH^+).

[275] Composto 81: 4-(6-(1-(4-(trifluorometóxi)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butila. ^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,66 (m, 1H), 7,53 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,93 (m, 3H), 6,40 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,12 (m, 3H), 3,49 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,93 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 2,04 (m, 5H), 1,48 (s, 9H); LCMS (*m/z*): 604 (MH^+).

[276] Composto 82: 4-(6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butila. ^1H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,85 (s, 1H), 8,40 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,72 (m, 2H), 3,93 (m, 3H), 3,68 (m, 2H), 3,23 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 2,81 (br s, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,73 (m, 4H), 1,40 (s, 9H); LCMS (*m/z*): 588 (MH^+).

[277] Composto 83: Cloridreto de N-(piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometóxi)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida. ^1H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,85 (s, 1H), 8,76 (br s, 1H), 8,65 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,56 (m, 3H), 7,22 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,99 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,71 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,30 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,15 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,80 (m, 3H); LCMS (*m/z*): 504 (MH^+).

[278] Composto 84: N-(piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida cloridreto. ^1H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,82 (m, 1H), 8,65 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,08 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,99 (dd, J = 1,5 e 8,7 Hz, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,66 (m, 2H), 3,27 (m, 3H), 2,99 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,77 (m, 4H); LCMS (*m/z*): 488

(MH^+).

[279] Composto 85: 4-(5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butila. ^1H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,49 (m, 4H), 7,33 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,7 Hz, 3H), 4,61 (m, 1H), 3,93 (m, 3H), 3,67 (m, 2H), 3,22 (m, 3H), 2,81 (br s, 3H), 2,02 (m, 2H), 1,73 (m, 4H), 1,40 (s, 9H); LCMS (*m/z*): 588 (MH^+).

[280] Composto 86: Cloridreto de N-(piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida. ^1H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,84 (m, 1H), 8,77 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,34 (s, 1H), 7,08 (d, J = 9,0 Hz, 3H), 4,62 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,66 (m, 2H), 3,27 (m, 3H), 2,99 (m, 2H), 1,97 (m, 4H), 1,78 (m, 4H); LCMS (*m/z*): 488 (MH^+).

[281] Composto 87: ^1H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,49 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 8,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,29 (m, 3H), 7,07 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,68 (m, 3H), 3,50 (s, 1H), 3,23 (t, J = 9,9 Hz, 2H), 2,79 (t, J = 11,7 Hz, 2H), 2,06 (t, J = 9,3 Hz, 4H), 1,69 (m, 6H); LCMS (*m/z*): 579 (MH^+).

[282] Composto 88: ^1H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,48 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 8,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,30 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,00 (m, 3H), 4,66 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,10 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 2,79 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 2,06 (t, J = 9,3 Hz, 4H), 1,69 (m, 6H); LCMS (*m/z*): 595 (MH^+).

[283] Composto 89: ^1H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,35 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,56 (m, 3H), 7,43 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,00 (m, 3H), 4,65 (br s, 1H), 3,74 (br s, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,10 (t, J = 9,3 Hz, 2H), 2,79 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 2,06 (t, J = 10,8 Hz, 4H), 1,74 (m, 4H), 1,63 (m, 2H); LCMS (*m/z*): 619 (MH^+).

[284] Composto 90: ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,48 (m, 4H), 7,27 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,70 (br s, 1H), 3,68 (br s, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,23 (t, J = 10,2 Hz, 3H), 2,78 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 2,06 (t, J = 10,5 Hz, 4H), 1,69 (m, 6H); LCMS (*m/z*): 603 (MH^+).

[285] Composto 91: ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,35 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 9,0 Hz, 3H), 7,30 (m, 3H), 7,09 (m, 4H), 6,97 (dd, J = 2,1 e 8,4 Hz, 1H), 4,70 (m, 1H), 3,67 (m, 3H), 3,43 (s, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,79 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 2,03 (m, 4H), 1,71 - 1,54 (m, 6H); LCMS (*m/z*): 596 (MH^+).

[286] Composto 92: ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,46 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,16 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,99 (m, 3H), 4,66 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,52 (m, 2H), 2,09 (t, J = 9,3 Hz, 2H), 2,83 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 2,09 (t, J = 9,9 Hz, 4H), 1,73 (m, 6H); LCMS (*m/z*): 595 (MH^+).

[287] Composto 93: ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,46 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,44 (m, 4H), 7,27 (s, 1H), 7,23 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,70 (m, 1H), 3,71 (m, 3H), 3,57 (s, 2H), 2,23 (t, J = 9,9 Hz, 2H), 2,83 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 2,09 (t, J = 9,9 Hz, 4H), 1,69 (m, 6H); LCMS (*m/z*): 579 (MH^+).

[288] Composto 94: ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,58 (m, 4H), 7,43 (s, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,14 (m, 3H), 6,99 (m, 2H), 4,65 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,09 (t, J = 10,2 Hz, 2H), 2,79 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 1,99 (t, J = 11,1 Hz, 4H), 1,72 (m, 4H), 1,61 (m, 2H); LCMS (*m/z*): 612 (MH^+).

[289] Composto 95: ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,50 (s, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,25 (s, 1H),

7,16 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,00 (t, J = 9,3 Hz, 3H), 4,65 (s, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,53 (m, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,09 (t, J = 9,3 Hz, 3H), 2,82 (m, 2H), 2,04 (m, 3H), 1,73 (m, 6H); LCMS (*m/z*): 595 (MH^+).

[290] Composto 96: ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,47 (s, 1H), 8,44 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,33 (dd, J = 4,8 e 7,6 Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,97 (dd, J = 1,8 e 8,5 Hz, 2H), 4,70 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,25 (m, 3H), 2,80 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 2,03 (t, J = 10,2 Hz, 4H), 1,73 - 1,57 (m, 6H); LCMS (*m/z*): 579 (MH^+).

[291] Composto 97: ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,69 - 7,54 (m, 4H), 7,44 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,16 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,99 (m, 3H), 4,65 (m, 2H), 3,76 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,09 (t, J = 10,5 Hz, 2H), 2,81 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 2,10 (m, 4H), 1,74 (m, 4H), 1,62 (s, 2H); LCMS (*m/z*): 619 (MH^+).

[292] Composto 98: ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,69 - 7,53 (m, 4H), 7,44 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,73 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,25 (m, 3H), 2,81 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 2,10 (m, 4H), 1,73 - 1,59 (m, 6H); LCMS (*m/z*): 603 (MH^+).

[293] Composto 99: ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,34 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,49 (m, 5H), 7,26 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,70 (m, 1H), 3,68 (m, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,23 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 2,80 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 2,06 (t, J = 10,5 Hz, 4H), 1,74 - 1,61 (m, 6H); LCMS (*m/z*): 646 (MH^+).

[294] Composto 100: ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,50 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,51 (m, 5H), 7,41 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,7 Hz, 3H), 4,61 (m, 1H), 3,70 (m, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,22 (t, J = 10,2 Hz, 2H), 2,80 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 2,05 (m, 4H), 1,74 - 1,61 (m, 6H);

LCMS (*m/z*): 646 (MH^+).

[295] Composto 101: ^1H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,47 (s, 3H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,41 (s, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,05 (m, 3H), 4,61 (m, 1H), 3,70 (m, 3H), 3,49 (s, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,80 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 2,03 (m, 4H), 1,72 - 1,59 (m, 6H); LCMS (*m/z*): 579 (MH^+).

[296] Composto 102: ^1H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,54 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 4,61 (m, 1H), 4,03 d, J = 10,2 Hz, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,22 (t, J = 10,2 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,02 (br s, 2H), 1,68 (m, 5H), 1,40 (s, 9H); LCMS (*m/z*): 602 (MH^+).

[297] Composto 103: ^1H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,91 (s, 1H), 7,55 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,31 (s, 2H), 7,08 (m, 3H), 4,61 (m, 1H), 3,668 (m, 2H), 3,33 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 3,23 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 3,01 (br s, 5H), 2,05 (m, 4H), 1,83 (m, 2H), 1,71 (m, 3H); LCMS (*m/z*): 502 (MH^+).

[298] Composto 104: ^1H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,48 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,30 (s, 3H), 7,24 (s, 1H), 7,06 (m, 3H), 4,61 (m, 1H), 3,66 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,22 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,86 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 2,48 (s, 4H), 2,06 (m, 3H), 1,87 (m, 2H), 1,67 (m, 3H); LCMS (*m/z*): 593 (MH^+).

[299] Composto 105: ^1H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,50 (m, 2H), 7,52 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 3H), 4,61 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,22 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 2,80 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 2,04 (d, J = 10,5 Hz, 4H), 1,71 (m, 6H); LCMS (*m/z*): 579 (MH^+).

[300] Composto 106: ^1H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,89 (m, 2H), 8,45 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 5,1 e 8,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,98 (dd, J = 1,5 e 8,5 Hz, 1H), 4,70 (m,

1H), 3,78 (m, 1H), 3,68 (d, J = 12,0 Hz, 4H), 3,23 (t, J = 9,9 Hz, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,85 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 1,65 (m, 6H); LCMS (*m/z*): 629 (MH^+).

[301] Composto 107: ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,50 (m, 5H), 7,30 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,06 (m, 3H), 4,60 (m, 1H), 3,69 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,22 (t, J = 10,2 Hz, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,85 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 2,02 (m, 3H), 1,87 (m, 2H), 1,68 (m, 4H); LCMS (*m/z*): 617 (MH^+).

[302] Composto 108: ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,89 (m, 2H), 8,45 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 5,1 e 8,2 Hz, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,16 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,00 (m, 3H), 4,66 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,68 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,09 (t, J = 9,9 Hz, 2H), 2,05 (m, 3H), 1,85 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 1,75 - 1,60 (m, 4H); LCMS (*m/z*): 645 (MH^+).

[303] Composto 109: ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,45 (m, 2H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,06 (m, 3H), 4,60 (m, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,22 (m, 4H), 3,01 (m, 2H), 2,88 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,68 (m, 2H); LCMS (*m/z*): 593 (MH^+).

[304] Composto 110: ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,06 (m, 3H), 4,61 (m, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,22 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,86 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 2,02 (m, 3H), 1,87 (m, 2H), 1,68 (m, 4H); LCMS (*m/z*): 617 (MH^+).

[305] Composto 111: ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,79 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,46 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,06 (m, 3H), 4,61 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,22 (t, J = 9,9 Hz, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,88 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 2,13 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,67 (m, 4H); LCMS (*m/z*):

617 (MH^+).

[306] Composto 112: ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,66 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 8,42 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 10,2 Hz, 3H), 7,34 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,99 (dd, J = 2,1 e 8,5 Hz, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,44 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,24 (m, 3H), 2,95 (m, 1H), 2,04 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,73 (m, 3H), 1,54 (m, 1H); LCMS (*m/z*): 593 (MH^+).

[307] Composto 113: ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,511 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,39 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,02 (dd, J = 2,4 e 8,8 Hz, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,93 (d, J = 12,0 Hz, 3H), 3,57 (s, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,26 (t, J = 9,6 Hz, 3H), 1,93 (m, 2H), 1,72 (m, 4H), 1,46 (m, 1H), 1,40 (s, 9H); LCMS (*m/z*): 559 (MH^+).

[308] Composto 114: ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,49 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,49 (m, 3H), 7,39 (s, 1H), 7,28 (m, 6H), 7,02 (dd, J = 2,1 e 8,8 Hz, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,80 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,25 (t, J = 9,3 Hz, 2H), 1,95 (m, 4H), 1,66 (m, 6H); LCMS (*m/z*): 549 (MH^+).

[309] Composto 115: ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,66 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 8,57 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (m, 4H), 7,35 (m, 3H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,45 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,45 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,22 (t, J = 11,4 Hz, 3H), 2,94 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,90 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 1,79-1,49 (m, 6H); LCMS (*m/z*): 593 (MH^+).

[310] Composto 116: ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,63 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,81 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,30 (m, 8H), 7,02 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,12 (m, 1H), 2,81 (br s, 1H), 2,67 (br s , 2H), 2,25 (br s , 2H), 1,94 (m, 4H), 1,66 (m, 6H); LCMS (*m/z*): 567 (MH^+).

[311] Composto 117: ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,46 (d, J =

4,2 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,47 (m, 4H), 7,25 (m, 3H), 7,06 (m, 3H), 4,61 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,21 (t, J = 9,3 Hz, 2H), 3,04 (br s, 1H), 2,91 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 2,08 (m, 4H), 1,87 (m, 2H), 1,68 (m, 4H); LCMS (*m/z*): 593 (MH^+).

[312] Composto 118: ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,65 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 4H), 7,30 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 7,06 (m, 3H), 4,61 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,47 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,22 (t, J = 10,5 Hz, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,02 (m, 4H), 1,81 (m, 2H), 1,70 (m, 4H); LCMS (*m/z*): 607 (MH^+).

[313] Composto 119: ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,67 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,52 (m, 5H), 7,30 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,06 (m, 3H), 4,61 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,22 (t, J = 9,3 Hz, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,87 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 2,02 (m, 3H), 1,87 (m, 2H), 1,69 (m, 4H); LCMS (*m/z*): 660 (MH^+).

[314] Composto 120: ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,81 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,49 (m, 4H), 7,34 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,7 Hz, 3H), 4,62 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,37 (m, 1H), 3,22 (t, J = 9,0 Hz, 4H), 2,06 (m, 3H), 1,93 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,39 (s, 9H); LCMS (*m/z*): 574 (MH^+).

[315] Composto 121: ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 9,14 (s, 2H), 9,00 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 4,62 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,22 (m, 4H), 2,18 (m, 1H), 2,02 (m, 3H), 1,70 (m, 2H); LCMS (*m/z*): 474 (MH^+).

[316] Composto 122: ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,71 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,48 (s, 2H), 7,49 (m, 4H), 7,34 (t, J = 5,7 Hz, 3H), 7,07 (dd, J = 2,4 e 8,8 Hz, 3H), 4,62 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,24 (m, 3H), 2,81 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,02 (m, 3H), 1,88

(m, 1H), 1,70 (m, 3H); LCMS (*m/z*): 565 (MH^+).

[317] Composto 123: ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,71 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,48 (s, 2H), 7,49 (m, 4H), 7,34 (t, J = 5,7 Hz, 3H), 7,07 (dd, J = 2,4 e 8,8 Hz, 3H), 4,62 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,24 (m, 3H), 2,81 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,02 (m, 3H), 1,88 (m, 1H), 1,70 (m, 3H); LCMS (*m/z*): 565 (MH^+).

[318] Composto 124: ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,85 (s, 1H), 8,68 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,46 (m, 4H), 7,34 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,07 (d, J = 9,0 Hz, 3H), 4,62 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,22 (t, J = 10,5 Hz, 4H), 2,85 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,70 (m, 2H); LCMS (*m/z*): 565 (MH^+).

[319] Composto 125: ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,89 (m, 1H), 8,65 (m, 2H), 7,47 (m, 6H), 7,35 (dd, J = 2,4 e 8,1 Hz, 1H), 7,07 (m, 3H), 4,61 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 3,66 (m, 3H), 3,52 (m, 2H), 3,22 (t, J = 10,2 Hz, 3H), 2,16 (m, 1H), 2,02 (m, 3H), 1,70 (m, 2H); LCMS (*m/z*): 579 (MH^+).

[320] Composto 126: ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,93 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,68 (dd, J = 1,5 e 4,8 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,47 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,07 (m, 3H), 4,61 (m, 1H), 4,27 (q, J = 6,3 Hz, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,23 (m, 4H), 2,03 (m, 3H), 1,91 (m, 1H), 1,70 (m, 2H); LCMS (*m/z*): 615 (MH^+).

[321] Composto 127: ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,78 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,34 (m, 5H), 7,02 (dd, J = 2,7 e 8,8 Hz, 1H), 4,38 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 3,47 (s, 2H), 3,39 (m, 1H), 2,21 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,23 (t, J = 11,1 Hz, 2H), 2,06 (m, 1H), 1,92 (m, 3H), 1,63 (m, 2H), 1,39 (s, 9H); LCMS (*m/z*): 554 (MH^+).

[322] Composto 128: ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 9,19 (br s, 2H), 9,02 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 7,55 (m, 3H), 7,36 (dd, J = 2,4 e 9,3 Hz, 1H), 7,15 - 7,04 (m, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,54 (m, 2H), 4,34

(m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,19 (d, J = 5,7 Hz, 4H), 3,01 (t, J = 11,4 Hz, 2H), 2,18 (m, 3H), 2,02 (m, 3H); LCMS (*m/z*): 454 (MH^+).

[323] Composto 129: ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,67 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,46 (s, 2H), 7,49 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,32 (m, 6H), 7,01 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,37 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,80 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 2,64 (d, J = 5,4 Hz, 3H), 2,22 (t, J = 9,9 Hz, 4H), 1,92 (m, 4H), 1,65 (m, 2H); LCMS (*m/z*): 545 (MH^+).

[324] Composto 130: ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,67 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,43 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,33 (m, 6H), 7,01 (dd, J = 2,1 e 9,1 Hz, 1H), 4,36 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,77 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 2,63 (m, 2H), 2,46 (m, 3H), 2,19 (m, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,64 (m, 2H); LCMS (*m/z*): 545 (MH^+).

[325] Composto 131: LCMS (m/z): 568 (MH^+).

(c) Dados do Ensaio

[326] Os compostos 61 a 131 da Tabela 1 foram analisados por sua capacidade para ativar AMPK usando um ensaio imunossorvente ligado a enzima. Os valores de EC_{50} para a ativação de AMPK para compostos 61 a 131 são apresentados na Tabela 4 abaixo, em que "A" é menor do que 0,1 μM; "B" é 0,1 a 0,5 μM; "C" é 0,5 a 1 μM; "D" é 1 a 10 μM; "E" é 10 a 50 μM e "F" é > 50 μM.

Tabela 4

Composto Nº	AMPK EC_{50}
61	B
62	E
63	A
64	A
65	A
66	A
67	A
68	A
69	A
70	A
71	A
72	B
73	C
74	B
75	A

Tabela 4	
Composto Nº	AMPK EC_{50}
76	B
77	B
78	A
79	B
80	A
81	B
82	B
83	B
84	E
85	C
86	F
87	A
88	A
89	A
90	A
91	F
92	C
93	B
94	A
95	A
96	A
97	A
98	A
99	A
100	A
101	A
102	D
103	D
104	B
105	A
106	B
107	A
108	B
109	A
110	A
111	B
112	A
113	B
114	B
115	A
116	B
117	A
118	B
119	A
120	D
121	F
122	B
123	B
124	D
125	D
126	D
127	D
128	F
129	D
130	D
131	D

Exemplo 4

(a) Dados Analíticos

[327] Os seguintes compostos foram preparados usando métodos análogos àqueles descritos no Exemplo 3 (a) e no Esquema 4.

[328] Composto 137: N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometóxi)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,56 (m, 3H), 8,04 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,37 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 7,21 (t, J = 8,4 Hz, 3H), 7,08 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,72 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,17 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 2,89 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 2,13 (t, J = 9,9 Hz, 4H), 1,85 (m, 4H), 1,69 (m, 2H); LCMS (*m/z*): 611 (MH^+).

[329] Composto 138: N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,50 (m, 3H), 7,97 (s, 1H), 7,86 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 7,30 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,69 (m, 1H), 3,67 (m, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,24 (t, J = 9,3 Hz, 2H), 2,80 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 2,06 (t, J = 9,9 Hz, 4H), 1,83-1,59 (m, 6H); LCMS (*m/z*): 595 (MH^+).

[330] Composto 139: Sal de formiato de N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-clorofenil)piperidin-4-ilóxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,50 (m, 3H), 8,13 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,33 (m, 5H), 7,07 (dd, J = 2,1 e 9,0 Hz, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,80 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,25 (t, J = 9,3 Hz, 2H), 2,07 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,63 (m, 4H); LCMS (*m/z*): 575 (MH^+).

[331] Composto 140: ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,85 (s, 1H), 8,43 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,79 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,47 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,06 (m, 3H), 4,75 (m, 2H), 3,93 (m, 3H), 3,69

(m, 2H), 3,22 (t, J = 9,3 Hz, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,77 (m, 4H), 1,41 (s, 9H); LCMS (*m/z*): 604 (MH^+).

[332] Composto 141: ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,85 (s, 1H), 8,79 (br s, 1H), 7,68 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,07 (m, 3H), 4,74 (m, 1H), 4,21 (s, 4H), 4,01 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,75 (m, 2H); LCMS (*m/z*): 504 (MH^+).

[333] Composto 142: ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,49 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,43 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,47 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,30 ((d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,06 (t, J = 8,4 Hz, 3H), 4,72 (m, 1H), 3,69 (m, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,22 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 2,80 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 2,06 (t, J = 9,6 Hz, 4H), 1,82 - 1,58 (m, 6H); LCMS (*m/z*): 595 (MH^+).

[334] Composto 143: ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8,46 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,65 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,71 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,22 (t, J = 9,6 Hz, 3H), 2,84 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 2,10 (m, 4H), 1,81 - 1,54 (s, 6H); LCMS (*m/z*): 595 (MH^+).

[335] Composto 144: ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,1 Hz, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 4H), 7,06 (m, 3H), 4,75 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,23 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 2,79 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 2,06 (m, 4H), 1,78 (m, 2H), 1,65 (m, 4H); LCMS (*m/z*): 619 (MH^+).

[336] Composto 145: ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,40 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,65 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47(d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,06 (m, 3H), 4,72 (m, 1H), 3,69 (m, 3H), 3,53 (s, 2H), 3,23 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 2,80 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 2,06 (m, 4H), 1,78 - 1,57 (m, 6H); LCMS (*m/z*): 619 (MH^+).

[337] Composto 146: ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,79 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 7,66 (m, 2H), 7,55 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,06 (t, J = 8,7 Hz, 3H), 4,73 (m, 1H), 3,69 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,22 (m, 3H), 2,81 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 2,11 (m, 4H), 1,81 - 1,57 (m, 6H); LCMS (*m/z*): 619 (MH^+).

[338] Composto 147: ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,18 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 2,1 e 8,7 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,74 (m, 1H), 3,89 (d, J = 12,6 Hz, 3H), 3,67 (m, 2H), 3,23 (t, J = 10,5 Hz, 3H), 2,89 (s, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,82 - 1,70 (m, 4H), 1,48 (m, 1H), 1,40 (s, 9H); LCMS (*m/z*): 638 (MH^+).

[339] Composto 148: ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,84 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,47 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,48 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,88 (m, 3H), 4,74 (m, 2H), 3,03 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,25 (m, 3H), 3,01 (m, 1H), 2,02 (m, 3H), 1,77 (m, 3H); LCMS (*m/z*): 538 (MH^+).

[340] Composto 149: ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,51 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,86 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 7,13 (dd, J = 2,4 e 9,1 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,69 (m, 1H), 3,93 (d, J = 11,4 Hz, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,24 (m, 2H), 2,84 (m, 3H), 2,03 (m, 2H), 1,77 (m, 4H), 1,47 (m, 1H), 1,41 (s, 9H); LCMS (*m/z*): 604 (MH^+).

[341] Composto 150: ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,79 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 8,06 (s, 1H), 7,87 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,14 (dd, J = 2,4 e 8,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,66 (m, 3H), 3,46 (m, 1H), 3,28 (m, 3H), 3,00 (m, 2H), 2,03 (m, 4H), 1,75 (m, 4H); LCMS (*m/z*): 504 (MH^+).

[342] Composto 151: ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,48 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 8,15 (d, J = 7,8 Hz, 3H), 7,75 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,48 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 7,18 (dd, J = 1,8 e 8,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,74 (m, 1H), 3,70 (m, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,22

(t, J = 9,9 Hz, 2H), 2,76 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 2,10 (m, 4H), 1,81 (m, 2H), 1,65 (m, 4H); LCMS (*m/z*): 629 (MH^+).

[343] Composto 152: ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,45 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 8,14 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,71 (m, 3H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,73 (m, 1H), 3,70 (m, 3H), 3,49 (s, 2H), 3,22 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 2,76 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 2,07 (m, 4H), 1,79 (m, 2H), 1,72 - 1,59 (m, 4H); LCMS (*m/z*): 629 (MH^+).

[344] Composto 153: ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,46 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,48 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,74 (m, 1H), 3,70 (m, 3H), 3,58 (s, 2H), 3,22 (t, J = 9,3 Hz, 2H), 2,80 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 2,11 (m, 4H), 1,84 - 1,58 (m, 6H); LCMS (*m/z*): 629 (MH^+).

[345] Composto 154: ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,14 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,76 (m, 4H), 7,48 (t, J = 6,7 Hz, 4H), 7,18 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,74 (m, 1H), 3,70 (m, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,22 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,10 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 1,65 (m, 4H); LCMS (*m/z*): 653 (MH^+).

[346] Composto 155: ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,66 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 8,22 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,74 (m, 1H), 4,36 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 4,07 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,45 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,22 (m, 3H), 3,04 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 2,06 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,80-1,52 (m, 5H); LCMS (*m/z*): 643 (MH^+).

(b) Dados do Ensaio

[347] Os compostos 137 a 141 e 143 a 155 da Tabela 1 foram analisados por sua capacidade para ativar AMPK usando um ensaio imunossorvente ligado a enzima. Os valores de EC_{50} para a ativação de AMPK para compostos 137 a 141 e 143 a 155 são apresentados na Tabela 5

abaixo, em que “A” é menor do que 0,1 μM; “B” é 0,1 a 0,5 μM; “C” é 0,5 a 1 μM; “D” é 1 a 50 μM e “F” é > 50 μM:

Tabela 5	
Composto Nº	AMPK EC_{50}
137	A
138	A
139	A
140	C
141	B
144	A
145	B
146	B
147	D
148	F
149	A
150	D
151	A
152	A
153	B
154	A
155	A

Exemplo 5

[348] (a) Exemplo Sintético 1-(4-fluorobenzil)-N-(5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)piperidin-4-amina (composto 159).

Etapa 1. 5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)-2,3-diidro-1H-inden-1-ona

[349] A uma solução agitada de 5-hidróxi-2,3-diidro-1H-inden-1-ona (0,74 g, 5,0 mmol) em tolueno (30 mL) na temperatura ambiente foi adicionado azodicarboxilato de diisopropila (1,21 g, 6,0 mmol), 1-(4-trifluorometilfenil)piperidin-4-ol (1,47 g, 6,0 mmol), e trifenil fosfino (1,57 g, 6,0 mmol). A mistura foi agitada a 60º C durante a noite e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia cintilante (gel de sílica, acetato de etila/hexanos = 1/1) para fornecer o composto do título como um sólido amarelo claro (1,49 g, 79 %). ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,70 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 6,93 (m, 4H), 4,65 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,96 (m, 2H) ppm; MS (ESI): 376,6 (M+1).

Etapa 2. 4-(5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)-2,3-

diidro-1H-inden-1-ilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butila

[350] 4-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butila (0,48 g, 2,4 mmol) e 5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)-2,3-diidro-1H-inden-1-ona (0,75 g, 2,0 mmol) foram misturados em isopropóxido de titânio(IV) puro (2,85 g, 10,0 mmol) e agitados na temperatura ambiente durante a noite. Metanol (10 mL) foi adicionado seguido pela adição de boroidreto de sódio (0,12 g, 3,2 mmol). A reação foi agitada na temperatura ambiente durante 3 h e depois extinta adicionando-se hidróxido de sódio aquoso 0,1 N. A mistura resultante foi filtrada através de celite, e o resíduo foi lavado com acetato de etila (2 × 10 mL) e com diclorometano (10 mL). A camada orgânica foi separada e seca em sulfato de sódio. O agente secante foi separado por filtração, e o filtrado concentrado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia cintilante (gel de sílica, acetato de etila/hexanos = 1/4) para fornecer o composto do título como um sólido branco amarelado (0,73 g, 65 %). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) 7,64 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 6,76 (m, 2H), 4,68 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,53 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,85 (m, 4H), 2,47 (m, 2H), 2,24 - 1,79 (m, 12H), 1,46 (s, 9H) ppm; MS (ES) 560,6 (M+H).

Etapa 3. N-(5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)piperidin-4-amina

[351] Uma mistura de 4-(5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)-2,3-diidro-1H-inden-1-ilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (0,73 g, 1,3 mmol) e ácido clorídrico 4 N em dioxano (4 mL) foi agitada na temperatura ambiente durante 1 h. A mistura de reação foi concentrada e lavada com éter dietílico (2× 5 mL) e depois seca sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (como o sal de 3·HCl) como um sólido branco amarelado (0,57 g, 97 %). ^{1}H RMN (CD_3OD, 300 MHz) 7,73 (m, 2H), 7,58 (m, 3H), 7,07 (s, 1H), 7,01 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 3,65 (m, 6H), 3,20 (m, 5H), 2,62 (m, 1H), 2,35 (m, 6H), 2,08 (m, 5H) ppm; MS (ES) 460,7

(M+H)

Etapa 4. 1-(4-fluorobenzil)-N-(5-(1-(4-(trifluorometil) fenil)piperidin-4-ilóxi)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)piperidin-4-amina

[352] A uma mistura agitada de N-(5-(1-(4-(trifluorometil)-fenil)piperidin-4-ilóxi)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)piperidin-4-amina·3HCl (0,06 g, 0,1 mmol) em dimetilformamida anidro (0,5 mL) na temperatura ambiente foi adicionado 1-bromometil-4-fluorobenzeno (0,02 g, 0,1mmol) e N,N-diisopropiletilamina (0,07 g, 0,5 mmol). A mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. Depois deste tempo a mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia cintilante (gel de sílica, cloreto de metileno/metanol/30 % de hidróxido de amônio = 20/1/0,05) para fornecer o composto do título como um sólido branco amarelado (0,05 g, 88 %). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) 7,46 (m, 2H), 7,25 (m, 3H), 6,96 (m, 4H), 6,75 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,06 - 2,54 (m, 6H), 2,38 (m, 1H), 2,14 - 1,74 (m, 9H), 1,49 (m, 2H) ppm; MS (ES) 568,6 (M+H).

(b) Dados analíticos

[353] Os seguintes compostos foram preparados usando métodos análogos àqueles descritos no Exemplo 5 (a) e no Esquema 5.

[354] Composto 156: ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,64 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 6,76 (m, 2H), 4,68 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,53 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,85 (m, 4H), 2,47 (m, 2H), 2,24 - 1,79 (m, 12H), 1,46 (s, 9H) ppm; MS (ES) 558,6 (M+H).

[355] Composto 157: ^{1}H RMN (CD_3OD, 300 MHz) δ 7,73 (m, 2H), 7,58 (m, 3H), 7,07 (s, 1H), 7,01 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 3,65 (m, 6H), 3,20 (m, 5H), 2,62 (m, 1H), 2,35 (m, 6H), 2,08 (m, 5H) ppm; MS (ES) 460,7 (M+H).

[356] Composto 158: ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,53 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 6,91 (m, 2H), 6,78 (m, 2H), 4,68

(m, 1H), 4,43 (m, 1H), 3,52 (m, 4H), 3,17 (m, 2H), 2,84 (m, 4H), 2,46 (m, 2H), 2,22 - 1,76 (m, 12H) ppm; MS (ES) 551,6 (M+H).

[357] Composto 159: ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,46 (m, 2H), 7,25 (m, 3H), 6,96 (m, 4H), 6,75 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,06-2,54 (m, 6H), 2,38 (m, 1H), 2,14 - 1,74 (m, 9H), 1,49 (m, 2H) ppm: MS (ES) 568,6 (M+H).

[358] Composto 160: ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,60 (m, 2H), 7,45 (m, 4H), 7,22 (m, 1H), 6,93 (m, 2H), 6,76 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,58 (m, 4H), 3,23 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,79 (m, 6H), 2,39 (m, 1H), 2,16 - 1,73 (m, 9H), 1,51 (m, 2H) ppm; MS (ES) 575,6 (M+H).

(c) Dados do Ensaio

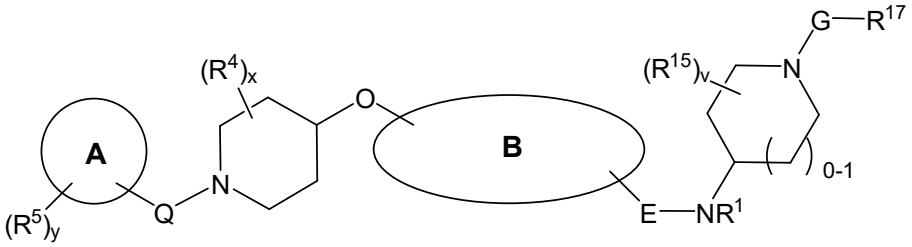
[359] Os compostos 156 a 160 da Tabela 1 foram analisados por sua capacidade para ativar AMPK usando um ensaio imunossorvente ligado a enzima. Os valores de EC_{50} para a ativação de AMPK para compostos 156 a 160 são apresentados na Tabela 6 abaixo, em que “A” é menor do que 0,5 μM; “B” é 0,5 a 1 μM; “C” é 1 a 100 μM; e “D” é > 100 μM:

Tabela 6

Composto Nº	AMPK EC_{50}
156	B
157	D
158	B
159	B
160	A

REIVINDICAÇÕES

1. Composto caracterizado pelo fato de que tem a fórmula estrutural



ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que

"B" representa -(arila ou heteroarila)- substituído por w R^3 e k R^{14};

E é -C(O)-, -$S(O)_2$- ou uma ligação simples, contanto que quando "B" é fenila, E não é -C(O)-;

R^1 é H, -(alquila C_1-C_4) ou -C(O)O-(alquila C_1-C_4);

Q e G são cada um independentemente uma ligação, -CH_2-, -$C(H)(R^{16})$-, -$C(R^{16})_2$- ou -$S(O)_2$-;

v é 0, 1, 2, 3 ou 4;

cada R^{15} é independentemente selecionado de -(alquila C_1-C_6), -(haloalquila C_1-C_6), -(alquila C_0-C_6)-L-R^7, -(alquila C_0-C_6)-NR^8R^9, -(alquila C_0-C_6)-OR^{10}, -(alquila C_0-C_3)-$C(O)R^{10}$, -(alquila C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogênio, -NO_2 e -CN, e dois R^{15} no mesmo carbono opcionalmente combinam para formar oxo;

R^{17} é arila ou heteroarila, opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de -(alquila C_1-C_6), -(haloalquila C_1-C_6), -(alquila C_0-C_6)-L-R^7, -(alquila C_0-C_6)-NR^8R^9, -(alquila C_0-C_6)-OR^{10}, -(alquila C_0-C_6)-$C(O)R^{10}$, -(alquila C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogênio, -NO_2 e -CN;

cada R^3 é substituído em um carbono de benzo ou pirido do sistema de anel indicado por "B" e é independentemente selecionado de -(alquila C_1-C_6), -(haloalquila C_1-C_6), -(alquila C_0-C_6)-Ar, -(alquila C_0-C_6)-

Het, -(alquila C_0-C_6)-Cak, -(alquila C_0-C_6)-Hca, -(alquila C_0-C_6)-L-R^7, -(alquila C_0-C_6)-NR^8R^9, -(alquila C_0-C_6)-OR^{10}, -(alquila C_0-C_6)-$C(O)R^{10}$, -(alquila C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogênio, -NO_2 e -CN;

w é 0, 1, 2 ou 3;

cada R^{14} é substituído em um carbono que não benzo, que não pirido do sistema de anel indicado por "B", e é independentemente selecionado de -(alquila C_1-C_6), -(haloalquila C_1-C_6), -(alquila C_0-C_6)-Ar, -(alquila C_0-C_6)-Het, -(alquila C_0-C_6)-Cak, -(alquila C_0-C_6)-Hca, -(alquila C_0-C_6)-L-R^7, -(alquila C_0-C_6)-NR^8R^9, -(alquila C_0-C_6)-OR^{10}, -(alquila C_0-C_6)-$C(O)R^{10}$, -(alquila C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogênio, -NO_2 e -CN;

k é 0, 1 ou 2;

cada R^4 é independentemente selecionado de -(alquila C_1-C_6), -(haloalquila C_1-C_6), -(alquila C_0-C_6)-Ar, -(alquila C_0-C_6)-Het, -(alquila C_0-C_6)-Cak, -(alquila C_0-C_6)-Hca, -(alquila C_0-C_6)-L-R^7, -(alquila C_0-C_6)-NR^8R^9, -(alquila C_0-C_6)-OR^{10}, -(alquila C_0-C_6)-$C(O)R^{10}$, -(alquila C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogênio, -NO_2 e -CN, e dois R^4 no mesmo carbono opcionalmente combinam para formar oxo;

x é 0, 1, 2, 3 ou 4;

o sistema de anel indicado por "A" é fenila ou heteroarila monocíclico;

cada R^5 é independentemente selecionado de -(alquila C_1-C_6), -(haloalquila C_1-C_6), -(alquila C_0-C_6)-Ar, -(alquila C_0-C_6)-Het, -(alquila C_0-C_6)-Cak, -(alquila C_0-C_6)-Hca, -(alquila C_0-C_6)-L-R^7, -(alquila C_0-C_6)-NR^8R^9, -(alquila C_0-C_6)-OR^{10}, -(alquila C_0-C_6)-$C(O)R^{10}$, -(alquila C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}R^{10}$, -(alquila C_0-C_6)-$C(O)R^{10}$, -halogênio, -NO_2 e -CN; e

y é 0, 1, 2, 3 ou 4;

em que

cada L é independentemente selecionado de -$NR^9C(O)O$-, -$OC(O)NR^9$-, -$NR^9C(O)$-NR^9-, -$NR^9C(O)S$-, -$SC(O)NR^9$-, -$NR^9C(O)$-, -C(O)-

NR^9-, -$NR^9C(S)O$-, -$OC(S)NR^9$-, -$NR^9C(S)$-NR^9-, -$NR^9C(S)S$-, -$SC(S)NR^9$-, -$NR^9C(S)$-, -$C(S)NR^9$-, -$SC(O)NR^9$-, -$NR^9C(S)$-, -$S(O)_{0-2}$-, -C(O)O, -OC(O)-, -C(S)O-, -OC(S)-, -C(O)S-, -SC(O)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -OC(O)O-, -SC(O)O-, -OC(O)S-, -SC(S)O-, -OC(S)S-, -$NR^9C(NR^2)NR^9$-, -NR^9SO_2-, -SO_2NR^9- e -$NR^9SO_2NR^9$-,

cada R^6, R^7, R^8 e R^{10} é independentemente selecionado de H, -(alquila C_1-C_6), -(haloalquila C_1-C_6), -(alquila C_0-C_6)-Ar, -(alquila C_0-C_6)-Het, -(alquila C_0-C_6)-Cak, -(alquila C_0-C_6)-Hca, -(alquila C_0-C_6)-L-(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-NR^9-(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-O-(alquila C_0-C_6), -(alquila C_0-C_6)-C(O)-(alquila C_0-C_6) e -(alquila C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}$-(alquila C_0-C_6),

cada R^9 é independentemente selecionado de -H, -(alquila C_1-C_4) e -C(O)O-(alquila C_1-C_4),

cada G é independentemente -(alquila C_0-C_3)-, em que cada carbono do -(alquila C_0-C_3)- é opcional e independentemente substituído com um ou dois R^{16}, ou -$S(O)_2$-,

cada R^{16} é independentemente selecionado de -(alquila C_1-C_6), -(haloalquila C_1-C_6), -(alquila C_0-C_6)-Ar, -(alquila C_0-C_6)-Het, -(alquila C_0-C_6)-Cak, -(alquila C_0-C_6)-Hca, -(alquila C_0-C_6)-L-R^7, -(alquila C_0-C_6)-NR^8R^9, -(alquila C_0-C_6)-OR^{10}, -(alquila C_0-C_6)-$C(O)R^{10}$, -(alquila C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogênio, -NO_2 e -CN, e opcionalmente dois de R^{16} no mesmo carbono combinam para formar oxo,

cada R^{20}, R^{22} e R^{23} é independentemente Ar ou Het,

cada Ar é um arila opcionalmente substituído,

cada Het é um heteroarila opcionalmente substituído,

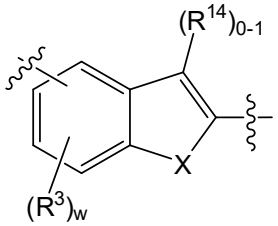
cada Cak é um cicloalquila opcionalmente substituído,

cada Hca é um heterocicloalquila opcionalmente substituído, e

cada alquila é opcionalmente substituído.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado

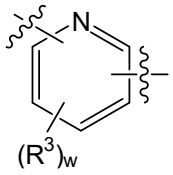
pelo fato de que o sistema de anel indicado por “B” é



em que X é O ou S, e E é -C(O)-.

3. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que X é O.

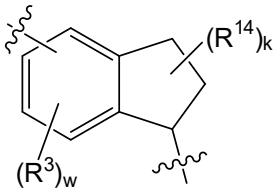
4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o sistema de anel indicado por “B” é



e

E é -C(O)- ou -$S(O)_2$-.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o sistema de anel indicado por “B” é



e

E é uma ligação simples.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 2, 3, e 5, caracterizado pelo fato de que cada R^{14} é independentemente selecionado de -(alquila C_1-C_6), -(alquila C_1-C_6), -(alquila C_0-C_6)-L-R^7, -(alquila C_0-C_6)-NR^8R^9, -(alquila C_0-C_6)-OR^{10}, -(alquila C_0-C_6)-$C(O)R^{10}$, -(alquila C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogênio, -NO_2 e –CN.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, caracterizado pelo fato de que Q é -CH_2-, uma ligação simples, -C(O)-, -$S(O)_2$- ou -$CH(CH_3)$-.

8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, caracterizado pelo fato de que o sistema de anel indicado por “A” é fenila.

9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 8, caracterizado pelo fato de y é diferente de zero e pelo menos um R^5 é selecionado do grupo que consiste em halo, ciano, -(haloalquila C_1-C_4), -O-(haloalquila C_1-C_4), -(alquila C_1-C_4), -O-(alquila C_1-C_4), -C(O)-(alquila C_0-C_4), -C(O)O-(alquila C_0-C_4), -C(O)N(alquila C_0-C_4)(alquila C_0-C_4), NO_2 ou -C(O)-Hca em que o Hca contém um átomo de nitrogênio no anel através do qual ele é ligado ao -C(O)-.

10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, caracterizado pelo fato de que w é 0.

11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 10 caracterizado pelo fato de que k é 0.

12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 11 caracterizado pelo fato de que x é 0.

13. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 12, caracterizado pelo fato de que R^1 é H.

14. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 13, caracterizado pelo fato de que n é 1 ou 2.

15. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que

w é 0, 1 ou 2;

cada R^3 é independentemente selecionado de -(alquila C_1-C_3), -(haloalquila C_1-C_3), -(alquila C_0-C_3)-L-R^7, -(alquila C_0-C_3)-NR^8R^9, -(alquila C_0-C_3)-OR^{10}, -(alquila C_0-C_3)-$C(O)R^{10}$, -(alquila C_0-C_3)-$S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogênio, -NO_2 e -CN;

y is 0, 1, 2 ou 3;

cada R^5 é independentemente selecionado de -(alquila C_1-C_3),

-(haloalquila C_1-C_3), -(alquila C_0-C_3)-L-R^7, -(alquila C_0-C_3)-NR^8R^9, -(alquila C_0-C_3)-OR^{10}, -(alquila C_0-C_3)-$C(O)R^{10}$, -(alquila C_0-C_3)-$S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogênio, -NO_2 e -CN; e

Q é uma ligação simples, -CH_2-, -C(O)- ou -$S(O)_2$-;

x é 0, 1 ou 2;

cada R^4 é independentemente selecionado de -(alquila C_1-C_3), -(haloalquila C_1-C_3), -(alquila C_0-C_3)-L-R^7, -(alquila C_0-C_3)-NR^8R^9, -(alquila C_0-C_3)-OR^{10}, -(alquila C_0-C_3)-$C(O)R^{10}$, -(alquila C_0-C_3)-$S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogênio, -NO_2 e -CN, e dois R^4 no mesmo carbono opcionalmente combinam para formar oxo;

v é 0, 1 ou 2;

cada R^{15} é independentemente selecionado de -(alquila C_1-C_3), -(haloalquila C_1-C_3), -(alquila C_0-C_3)-L-R^7, -(alquila C_0-C_3)-NR^8R^9, -(alquila C_0-C_3)-OR^{10}, -(alquila C_0-C_3)-$C(O)R^{10}$, -(alquila C_0-C_3)-$S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogênio, -NO_2 e -CN, e dois R^{15} no mesmo carbono opcionalmente combinam para formar oxo;

G é -CH_2-, -$CH(CH_3)$-, -C(O)- ou -$S(O)_2$-; e

R^{17} é arila ou heteroarila, opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de -(alquila C_1-C_3), -(haloalquila C_1-C_3), -(alquila C_0-C_3)-L-R^7, -(alquila C_0-C_3)-NR^8R^9, -(alquila C_0-C_3)-OR^{10}, -(alquila C_0-C_3)-$C(O)R^{10}$, -(alquila C_0-C_3)-$S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogênio, -NO_2 e -CN;

em que

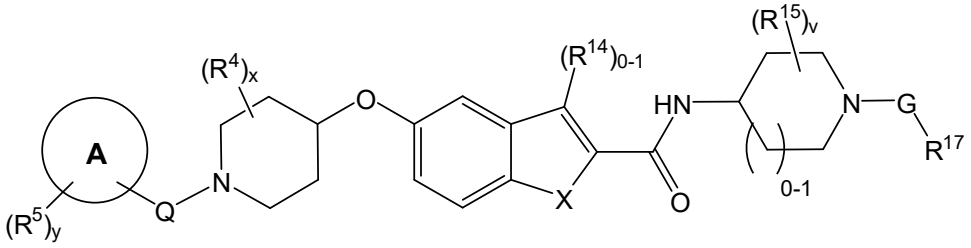
cada R^7, R^8 e R^{10} é independentemente selecionado de H, -(alquila C_1-C_2), -(haloalquila C_1-C_2), -(alquila C_0-C_2)-L-(alquila C_0-C_2), -(alquila C_0-C_2)-NR^9-(alquila C_0-C_2), -(alquila C_0-C_2)-O-(alquila C_0-C_2), -(alquila C_0-C_2)-C(O)-(alquila C_0-C_2) e -(alquila C_0-C_2)-$S(O)_{0-2}$-(alquila C_0-C_2), e

cada R^9 é independentemente selecionado de -H, -(alquila C_1-

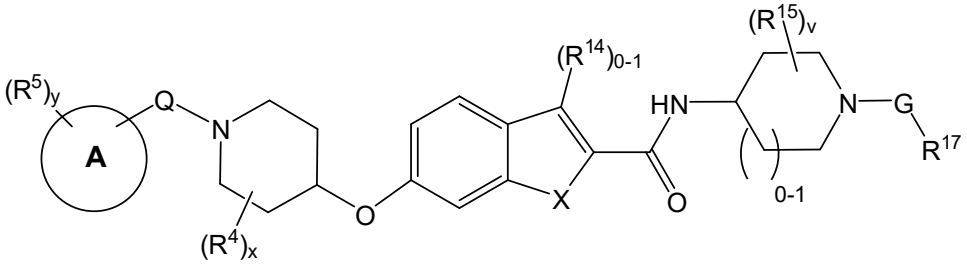
C_4) e -C(O)O-(alquila C_1-C_4).

16. Composto de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que w é 0 e k é 0.

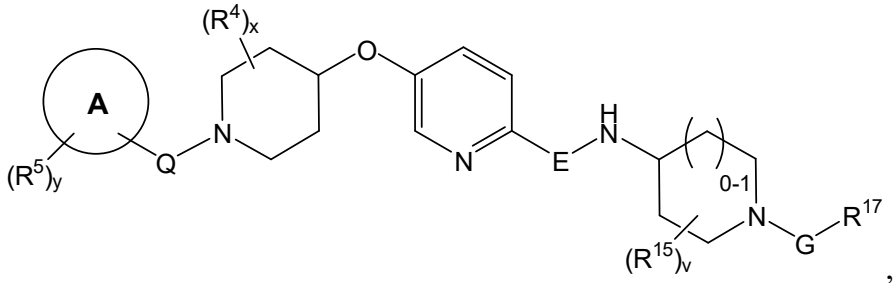
17. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, caracterizado pelo fato de que tem a fórmula estrutural



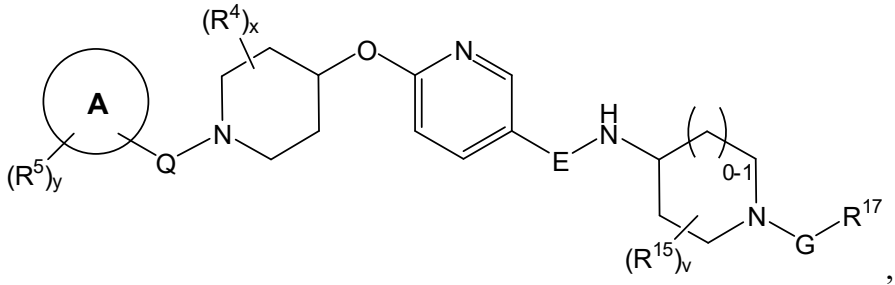
,



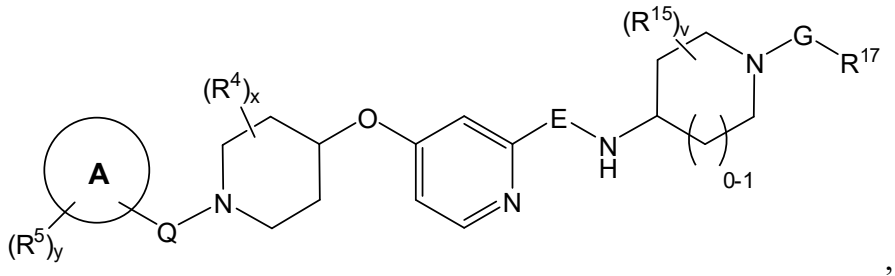
,



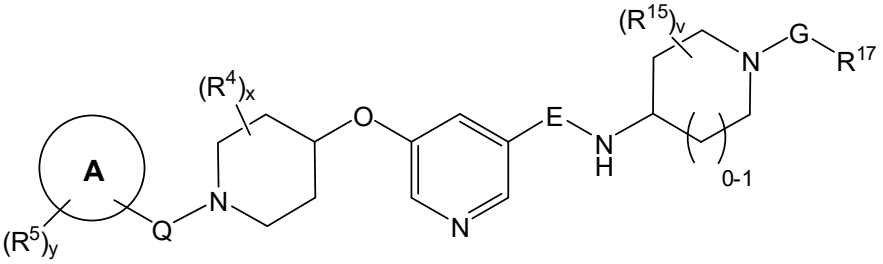
,



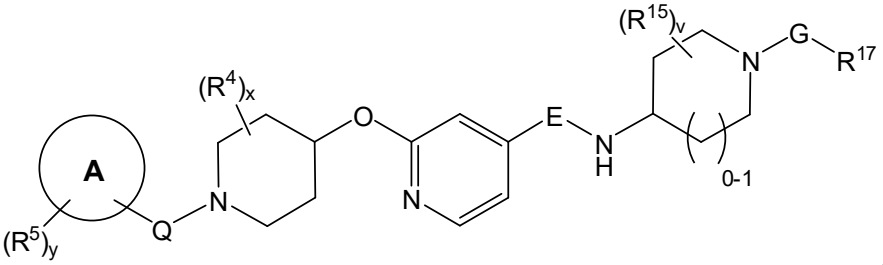
,



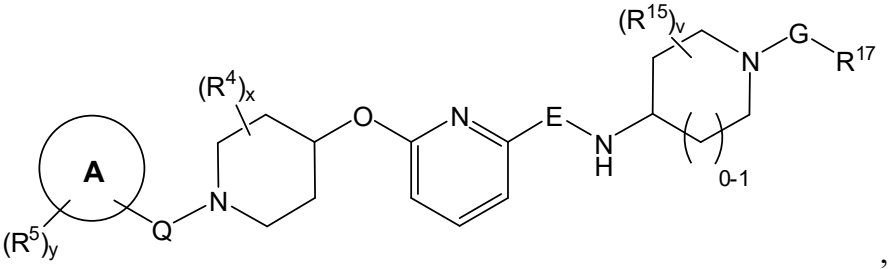
,



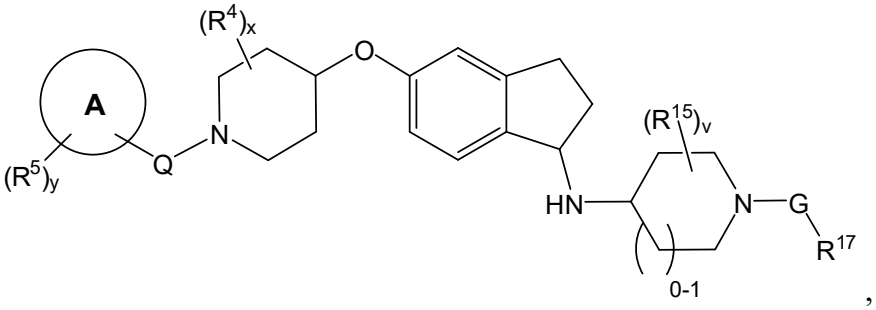
,



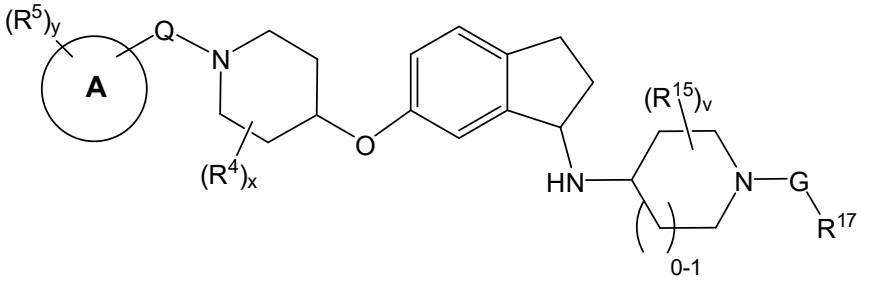
,



,



,



em que

X é O ou S;

E é -C(O)- ou -$S(O)_2$-;

R^{14} é halo, -(alquila C_1-C_4) ou -(haloalquila)C_1-C_4 não substituído;

y is 0, 1, 2 ou 3;

cada R^5 é independentemente selecionado do grupo que consiste em -(alquila C_1-C_3), -(haloalquila C_1-C_3), -(alquila C_0-C_3)-L-R^7, -(alquila C_0-C_3)-NR^8R^9, -(alquila C_0-C_3)-OR^{10}, -(alquila C_0-C_3)-$C(O)R^{10}$, -(alquila C_0-C_3)-$S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogênio, -NO_2 e -CN;

o sistema de anel indicado por "A" é fenila ou heteroarila monocíclico;

Q é uma ligação simples, -CH_2-, -C(O)- ou -$S(O)_2$-;

x é 0, 1 ou 2;

cada R^4 é independentemente selecionado do grupo que consiste em -(alquila C_1-C_3), -(haloalquila C_1-C_3), -(alquila C_0-C_3)-L-R^7, -(alquila C_0-C_3)-NR^8R^9, -(alquila C_0-C_3)-OR^{10}, -(alquila C_0-C_3)-$C(O)R^{10}$, -(alquila C_0-C_3)-$S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogênio, -NO_2 e -CN, e dois R^4 no mesmo carbono opcionalmente combinam para formar oxo;

v é 0, 1 ou 2;

cada R^{15} é independentemente selecionado do grupo que consiste em -(alquila C_1-C_3), -(haloalquila C_1-C_3), -(alquila C_0-C_3)-L-R^7, -(alquila C_0-C_3)-NR^8R^9, -(alquila C_0-C_3)-OR^{10}, -(alquila C_0-C_3)-$C(O)R^{10}$, -(alquila C_0-C_3)-$S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogênio, -NO_2 e -CN, e dois R^{15} no mesmo carbono opcionalmente combinam para formar oxo;

G é -CH_2-, -$CH(CH_3)$-, -C(O)- ou -$S(O)_2$-; e

R^{17} é arila ou heteroarila, opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de -(alquila C_1-C_3), -(haloalquila C_1-C_3), -(alquila C_0-C_3)-L-R^7, -(alquila C_0-C_3)-NR^8R^9, -(alquila C_0-C_3)-OR^{10}, -(alquila C_0-C_3)-$C(O)R^{10}$, -(alquila C_0-C_3)-$S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogênio, -NO_2 e -CN;

em que

cada R^7, R^8 e R^{10} é independentemente selecionado de H, -(alquila C_1-C_2), -(haloalquila C_1-C_2), -(alquila C_0-C_2)-L-(alquila C_0-C_2), -(alquila C_0-C_2)-NR^9-(alquila C_0-C_2), -(alquila C_0-C_2)-O-(alquila C_0-C_2), -

(alquila C_0-C_2)-C(O)-(alquila C_0-C_2) e -(alquila C_0-C_2)-$S(O)_{0-2}$-(alquila C_0-C_2), e

cada R^9 é independentemente selecionado de -H, -(alquila C_1-C_4) e -C(O)O-(alquila C_1-C_4).

18. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 17, caracterizado pelo fato de que x é 0 e v é 0.

19. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é

5-(1-(4-cianofenil)piperidin-4-ilóxi)-N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)picolinamida;

N-(1-(4-cianobenzil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-cianofenil)piperidin-4-ilóxi)picolinamida;

N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)-fenil)piperidin-4-ilóxi)picolinamida;

N-(1-(4-cianobenzil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)-fenil)piperidin-4-ilóxi)picolinamida;

N-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)picolinamida;

N-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-cianofenil)piperidin-4-ilóxi)picolinamida;

4-((4-(5-(1-(4-cianofenil)piperidin-4-ilóxi)picolinamido)piperidin-1-il)metil)benzoato de metila;

4-((4-(5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)picolinamido)-piperidin-1-il)metil)benzoato de metila;

N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)-fenil)piperidin-4-ilóxi)nicotinamida;

N-(1-(4-fluorobenzil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)-fenil)piperidin-4-ilóxi)nicotinamida;

N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-4-(1-(4-(trifluorometil)-fenil)piperidin-4-ilóxi)-picolinamida;

N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)-fenil)piperidin-4-ilóxi)nicotinamida;

N-(1-(4-fluorobenzil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)-fenil)piperidin-4-ilóxi)nicotinamida;

N-(1-(4-cianobenzil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)-piperidin-4-ilóxi)nicotinamida;

N-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)nicotinamida;

N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)isonicotinamida;

N-(1-(4-cianobenzil)piperidin-4-il)-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)isonicotinamida;

N-(1-(4-fluorobenzil)piperidin-4-il)-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)isonicotinamida;

(R)-N-(1-(piridin-4-ilmetil)pirrolidin-3-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)picolinamida;

N-(1-(4-cianobenzil)piperidin-4-il)-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)picolinamida;

N-(1-(4-fluorobenzil)piperidin-4-il)-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)picolinamida;

(S)-N-(1-(piridin-4-ilmetil)pirrolidin-3-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)picolinamida;

(S)-N-(1-(4-cianobenzil)pirrolidin-3-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)picolinamida;

(S)-N-(1-(4-fluorobenzil)pirrolidin-3-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)picolinamida;

(R)-N-(1-(4-cianobenzil)pirrolidin-3-il)-5-(1-(4-

(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)picolinamida;

(R)-N-(1-(4-fluorobenzil)pirrolidin-3-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)picolinamida;

N-(1-(4-cianobenzil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)nicotinamida;

N-(1-(naftalen-2-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)picolinamida;

N-(1-benzilpiperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)picolinamida;

N-(1-(4-(dimetilamino)benzil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)picolinamida;

N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)picolinamida;

N-(1-(pirimidin-5-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)picolinamida;

N-(1-((1H-imidazol-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)picolinamida;

N-(3-(piridin-4-ilmetilamino)propil)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)picolinamida;

4-((4-(6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)nicotinamido)piperidin-1-il)metil)benzoato de metila;

ácido 4-((4-(6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)-nicotinamido)piperidin-1-il)metil)benzóico;

N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)piridina-3-sulfonamida;

N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-cianofenil)piperidin-4-ilóxi)piridina-3-sulfonamida;

6-(1-(4-cianobenzil)piperidin-4-ilóxi)-N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)piridina-3-sulfonamida;

N-(1-(4-cianobenzil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)piridina-3-sulfonamida;

N-(1-(3-cianobenzil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)piridina-3-sulfonamida;

N-(1-(4-(trifluorometil)benzil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)piridina-3-sulfonamida;

N-(1-(3-(trifluorometil)benzil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)piridina-3-sulfonamida;

N-(1-(4-fluorobenzoil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)piridina-3-sulfonamida;

N-(1-(4-fluorobenzil)piperidin-4-il)-3-metil-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida;

N-(1-(4-cianobenzil)piperidin-4-il)-3-metil-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida;

3-metil-N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida;

N-(1-(3-cianobenzil)piperidin-4-il)-3-metil-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida;

N-(1-(2-cianobenzil)piperidin-4-il)-3-metil-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida;

3-metil-N-(1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida;

3-metil-N-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida;

N-(1-benzilpiperidin-4-il)-5-(1-(4-cianobenzil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida;

N-(1-benzilpiperidin-4-il)-5-(1-(4-cianofenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida;

N-(1-benzilpiperidin-4-il)-5-(1-(4-clorobenzil)piperidin-4-

ilóxi)benzofuran-2-carboxamida;

N-(1-benzilpiperidin-4-il)-5-(1-(3-(trifluorometil)benzil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida;

N-(1-benzilpiperidin-4-il)-5-(1-(3,4-difluorobenzil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida;

N-(1-benzilpiperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida;

N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida;

5-(1-(4-clorobenzil)piperidin-4-ilóxi)-N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)benzofuran-2-carboxamida;

N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometóxi)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida;

5-(1-(4-cianobenzil)piperidin-4-ilóxi)-N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)benzofuran-2-carboxamida;

N-(1-benzilpiperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometóxi)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida;

N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)-piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida;

N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometóxi)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida;

N-(1-(4-cianobenzil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometóxi)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida;

N-(1-(4-cianobenzil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida;

N-(1-(4-fluorobenzil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida;

N-(1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometóxi)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida;

N-(1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida;

N-(1-(4-fluorobenzil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometóxi)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida;

N-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometóxi)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida;

N-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida;

N-(1-(2-cianobenzil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometóxi)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida;

N-(1-(2-cianobenzil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida;

N-(1-(4-(trifluorometil)benzil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida;

N-(1-(4-(trifluorometil)benzil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida;

N-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida;

N-metil-N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida;

N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida;

N-(1-(piridin-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida;

N-(1-(4-cianobenzil)piperidin-4-il)-N-metil-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida;

N-(1-(piridin-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometóxi)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida;

N-metil-N-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-

(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida;

N-(1-(3-cianobenzil)piperidin-4-il)-N-metil-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida;

N-(1-(2-cianobenzil)piperidin-4-il)-N-metil-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida;

N-(1-isonicotinoilpiperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida;

N-(1-benzilpiperidin-4-il)-5-(1-(4-cianobenzil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida;

N-(1-isonicotinoilpiperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida;

N-(1-benzilpiperidin-4-il)-5-(1-(4-carbamoilbenzil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida;

N-metil-N-(1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida;

N-(1-isonicotinoilpiperidin-4-il)-N-metil-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida;

N-metil-N-(1-(4-(trifluorometil)benzil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida;

(R)-N-(1-(piridin-4-ilmetil)pirrolidin-3-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida;

(R)-N-(1-(piridin-3-ilmetil)pirrolidin-3-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida;

(R)-N-(1-(piridin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida;

(R)-N-(1-isonicotinoilpirrolidin-3-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida;

(R)-N-(1-(piridin-3-ilsulfonil)pirrolidin-3-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-carboxamida;

(S)-5-(1-(4-clorobenzil)piperidin-4-ilóxi)-N-(1-(piridin-4-ilmetil)pirrolidin-3-il)benzofuran-2-carboxamida;

(S)-5-(1-(4-clorobenzil)piperidin-4-ilóxi)-N-(1-(piridin-3-ilmetil)pirrolidin-3-il)benzofuran-2-carboxamida;

5-(1-(4-carbamoilbenzil)piperidin-4-ilóxi)-N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)benzofuran-2-carboxamida;

5-(1-(4-carbamoilbenzil)piperidin-4-ilóxi)-N-(1-isonicotinoilpiperidin-4-il)benzofuran-2-carboxamida;

5-(1-(4-carbamoilbenzil)piperidin-4-ilóxi)-N-(1-(4-cianobenzil)piperidin-4-il)benzofuran-2-carboxamida;

5-(1-(4-carbamoilfenil)piperidin-4-ilóxi)-N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)benzofuran-2-carboxamida;

5-(1-(4-carbamoilfenil)piperidin-4-ilóxi)-N-(1-isonicotinoilpiperidin-4-il)benzofuran-2-carboxamida;

sal de formiato de 5-(1-(4-carbamoilfenil)piperidin-4-ilóxi)-N-(1-(4-cianobenzil)piperidin-4-il)benzofuran-2-carboxamida;

N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometóxi)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida;

N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida;

N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-clorofenil)piperidin-4-ilóxi)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida;

N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;

N-(1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;

N-(1-(4-cianobenzil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;

N-(1-(3-cianobenzil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-

(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;

N-(1-(2-cianobenzil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;

3-cloro-N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;

3-cloro-N-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;

3-cloro-N-(1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;

3-cloro-N-(1-(4-cianobenzil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;

3-cloro-N-(1-isonicotinoilpiperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;

1-(piridin-4-ilmetil)-N-(5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)piperidin-4-amina;

1-(4-fluorobenzil)-N-(5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)piperidin-4-amina; ou

4-((4-(5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilóxi)-2,3-diidro-1H-inden-1-ilamino)piperidin-1-il)metil)benzonitrila.

20. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende:

pelo menos um carregador farmaceuticamente aceitável, diluente ou excipiente; e

um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 19 ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

21. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 19 ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, ou de uma composição como definida na reivindicação 20, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para ativar a via de AMPK em

uma célula.

22. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 19 ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, ou de uma composição como definida na reivindicação 20, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para reduzir níveis de triglicerídeo em um paciente.

23. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 19 ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, ou de uma composição como definida na reivindicação 20, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para tratar diabetes do tipo 2 em um paciente.

24. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 19 ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, ou de uma composição como definida na reivindicação 20, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para tratar ou prevenir aterosclerose ou doença cardiovascular em um paciente.