



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

(21) PI 0720675-5 A2



(22) Data de Depósito: 27/12/2007
(43) Data da Publicação: 04/02/2014
(RPI 2248)

(51) Int.Cl.:
A01N 43/40
A61K 31/445
A61K 31/497

(54) Título: AGONISTAS DE RECEPTOR
HETEROCÍCLICO PARA O TRATAMENTO DA
DIABETES E DE DISTÚRBIOS METABÓLICOS

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 26/12/2007 US 11/964.461,
28/12/2006 US 60/877,903

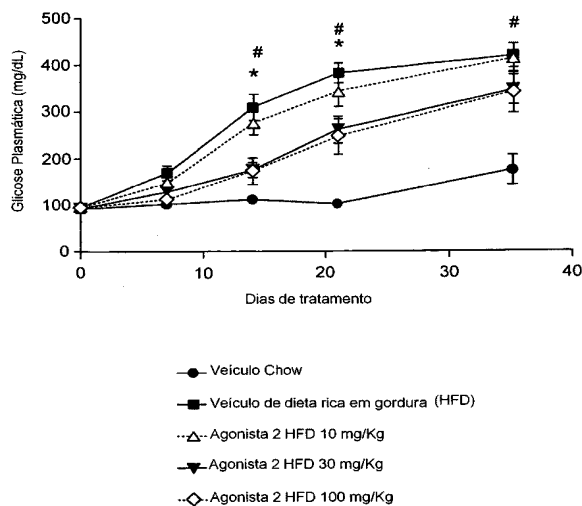
(73) Titular(es): Metabolex Inc.

(72) Inventor(es): Alison Murphy, Christopher J. Rabbat, Imad
Nashashibi, Jeffrey D. Johnson, Jiangao Song, Jingyuan Ma, L.
Edward Clemens, Maria E. Wilson, Peng Cheng, Xin Chen, Yan Zhu,
Zuchum Zhao

(74) Procurador(es): Orlando de Souza

(86) Pedido Internacional: PCT US2007088978 de
27/12/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/083238 de
10/07/2008



**AGONISTAS DE RECEPTOR HETEROCÍCLICO PARA O TRATAMENTO DA
DIABETES E DE DISTÚRBIOS METABÓLICOS**

REFERÊNCIAS CRUZADAS COM PEDIDOS RELACIONADOS

Este pedido reivindica prioridade para 60/877.903
5 depositado em 28 de dezembro de 2006.

DECLARAÇÃO QUANTO AOS DIREITOS DAS INVENÇÕES FEITAS SOB
PESQUISA E DESENVOLVIMENTO COM FINANCIAMENTO FEDERAL

NÃO APLICÁVEL.

REFERÊNCIA A UMA "LISTAGEM DE SEQÜÊNCIAS", UMA TABELA OU
10 UMA LISTAGEM DE PROGRAMA DE COMPUTADOR APRESENTADAS EM UM
DISCO COMPACTO (CD-ROM)

NÃO APLICÁVEL.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

O Diabetes melito pode ser dividido em duas síndromes
15 clínicas: diabetes melito Tipo I e Tipo II. O diabetes Tipo
I, ou diabetes melito insulín dependente, é uma doença
autoimune crônica caracterizada pela perda extensiva de
células-beta nas ilhotas pancreáticas de Langerhans (daqui
por diante denominadas "células da ilhota pancreática" ou
20 "células da ilhota"), que produzem insulina. À medida que
essas células são progressivamente destruídas, a quantidade
de insulina secretada diminui, levando eventualmente à
hiperglicemia (nível anormalmente elevado de glicose no
sangue) quando a quantidade secretada cai abaixo do nível
25 necessário para a euglicemia (nível normal de glicose no
sangue). Embora o fator desencadeante exato dessa resposta
imunológica não seja conhecido, pacientes com diabetes Tipo
I possuem níveis elevados de anticorpos contra células-beta
pancreáticas (daqui por diante "células-beta"). No entanto,
30 nem todos os pacientes com níveis elevados desses

anticorpos desenvolvem diabetes Tipo I.

O diabetes Tipo II, ou diabetes melito não insulino dependente, se desenvolve quando células musculares, adiposas e hepáticas não respondem normalmente à insulina. Essa ausência de resposta (denominada resistência à insulina) pode ser causada por números reduzidos de receptores de insulina nessas células, ou por uma disfunção das vias de sinalização dentro das células, ou por ambos. As células-beta inicialmente compensam essa resistência à insulina por aumento de seu débito de insulina. Ao longo do tempo, essas células se tornam incapazes de produzir insulina suficiente para manter os níveis normais de glicose, indicando uma progressão ao diabetes Tipo II (Kahn S.E., *A. J. Med.* (2000) 108 Supl. 6a, 2S-8S).

A hiperglicemia de jejum que caracteriza o diabetes Tipo II ocorre como uma consequência das lesões combinadas da resistência à insulina e da disfunção da célula-beta. O defeito da célula-beta possui dois componentes: o primeiro componente, uma elevação da liberação basal de insulina (que ocorre na presença de concentrações baixas, não estimulantes de glicose), é observado em obesos, estágios pré-diabéticos insulino resistentes, bem como no diabetes Tipo II. O segundo componente é uma incapacidade de aumentar a liberação de insulina acima do débito basal já elevado em resposta a um ataque hiperglicêmico. Essa lesão está ausente no pré-diabetes e parece definir a transição de estados normo-glicêmicos insulino resistentes para o diabetes franco. Atualmente, não há cura para o diabetes. Os tratamentos convencionais para o diabetes são muito

limitados, e se concentram na tentativa de controlar os níveis sanguíneos de glicose a fim de minimizar ou retardar complicações. Os tratamentos atuais visam a resistência à insulina (metformina, tiazolidinadionas ("TZDs")), ou a liberação de insulina pela célula- β (sulfoniluréias, exenatida). Sulfoniluréias, e outros compostos que atuam por despolarização da célula-beta, possuem o efeito colateral de hipoglicemia, já que causam a secreção de insulina independente dos níveis circulantes de glicose. Um fármaco aprovado, Byetta (exenatida), estimula a secreção de insulina somente na presença de glicose elevada, mas não está disponível oralmente e deve ser injetado. Januvia (sitagliptina) é outro fármaco aprovado recentemente que aumenta os níveis sanguíneos de hormônios incretina, que podem aumentar a secreção de insulina, reduzem a secreção de glucagon e possuem outros efeitos não tão bem caracterizados. No entanto, Januvia e outros inibidores das dipeptidil peptidases IV também podem influenciar os níveis teciduais de outros hormônios e peptídeos, e as conseqüências de longo prazo desse efeito mais amplo ainda não foram totalmente investigadas. Há uma necessidade não preenchida de fármacos orais que estimulem a secreção de insulina de uma forma glicose-dependente.

A resistência progressiva à insulina e a perda de células- β pancreáticas secretoras de insulina são as características primárias do diabetes Tipo II. Normalmente, um declínio na sensibilidade muscular e adiposa à insulina é compensado por aumentos na secreção de insulina pela célula- β . No entanto, a perda da função e massas de células- β causa uma insuficiência de insulina e diabetes

(Kahn B.B., *Cell* 92: 593-596, 1998; Cavaghan M.K., e cols., *J. Clin. Invest.* 106: 329-333, 2000; Saltiel A.R., *Cell* 104: 517-529, 2001; Prentki M. e Nolan C.J. *J. Clin. Invest.* 116: 1.802-1.812. (2006); e Kahn S.E. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86: 4.047-4.058, 2001). A hiperglicemia ainda acelera o declínio da função de célula- β ("UKPDS Group", *J.A.M.A.* 281: 2.005-2.012, 1999; Levy J., e cols., *Diabetes Med.* 15: 290-296, 1998; e Zhou Y.P., e cols., *J. Biol. Chem.* 278: 51.316-23, 2003). Vários dos genes nos
 5 quais a variação alélica está associada a um risco aumentado de diabetes Tipo II são expressos seletivamente nas células-beta (Bell G.I. e Polonsky K.S., *Nature* 414: 788-791 (2001); Saxena R., e cols., *Science*. (20 de abril de 2007); [publicação eletrônica antes da impressão]; e
 10 Valgerdur Steinthorsdottir, e cols., *Nature Genetics* (26 de abril de 2007); [publicação eletrônica antes da impressão]).

A secreção de insulina pelas células-beta de ilhotas pancreáticas é despertada por níveis aumentados de
 20 glicemia. A glicose é captada na célula-beta primariamente pela célula-beta e pelo transportador hepático seletivo GLUT2 (Thorens B. *Mol Membr Biol.* Outubro-dezembro 2001; 18(4): 265-73). Uma vez dentro da célula, a glicose é fosforilada por glicoquinase, que é o sensor primário de
 25 glicose na célula-beta, já que ela catalisa a etapa limitante de taxa irreversível para o metabolismo de glicose (Matschinsky F.M. *Curr Diab Rep.* Junho de 2005; 5(3): 171-6). A taxa de produção de glicose-6-fosfato por glicoquinase é dependente da concentração de glicose em
 30 torno da célula-beta e, portanto, essa enzima leva em conta

um relacionamento direto entre o nível de glicose no sangue e a taxa global de oxidação de glicose pela célula. Mutações na glicoquinase produzem anormalidades na secreção de insulina glicose-dependente em seres humanos, gerando mais evidências de que esse membro da família hexoquinase tem uma participação fundamental na resposta da ilhota à glicose (Gloyn A.L., e cols., *J. Biol. Chem.* Abril de 2005 8; 280(14): 14.105-13. Publicação eletrônica 25 de janeiro de 2005). Ativadores de pequena molécula de glicoquinase aumentam a secreção de insulina e podem fornecer uma via para a exploração terapêutica do papel dessa enzima (Guertin K.R. e Grimsby J. *Curr Med Chem.* 2006; 13(15): 1.839-43; e Matschinsky F.M., e cols., *Diabetes* Janeiro de 2006; 55(1): 1-12) no diabetes. O metabolismo de glicose por meio de glicólise e a fosforilação mitocondrial oxidativa por fim resultam na produção de ATP, e a quantidade de ATP produzida em uma célula-beta está diretamente relacionada à concentração de glicose à qual a célula-beta é exposta.

Proporções elevadas de ATP para ADP que ocorrem na presença de taxas maiores de glicose resultam no fechamento do canal Kir6.2 por meio da interação com a subunidade SUR1 do complexo do canal. O fechamento desses canais na membrana plasmática da célula-beta produz a despolarização da membrana e subsequente ativação de canais de cálcio dependentes de voltagem (VDCCs) (Ashcroft F.M., e Gribble F.M., *Diabetologia* 42: 903-919, 1999; e Seino S., *Annu Rev Physiol.* 61: 337-362, 1999). A entrada de íon cálcio, bem como a liberação de cálcio por estoques intracelulares, desencadeia a exocitose de grânulos de insulina, resultando

na secreção de insulina na corrente sangüínea. Agentes que fecham o canal Kir6.2 como, por exemplo, sulfoniluréias e metaglitinidas (Rendell M. *Drugs* 2004; 64(12): 1.339-58; e Blickle J.F., *Diabetes Metab.* Abril de 2006; 32(2): 113-20), também causam despolarização da membrana e, portanto, esses agentes estimulam a secreção de insulina de uma forma glicose-independente. Abridores do canal de potássio, por exemplo, diazóxido, inibem a secreção de insulina evitando que proporções de ATP/ADP elevadas fechem o canal Kir6.2 (Hansen J.B. *Curr Med Chem.* 2006; 13(4): 361-76). Bloqueadores do canal de cálcio, por exemplo, verapamil e nifedipina, também podem inibir a secreção de insulina (Henquin, J.C. (2004) *Diabetes* 53, S48-S58). Embora sulfoniluréias e metaglitinidas sejam agentes redutores de glicose eficazes na clínica, elas atuam independentemente dos níveis sangüíneos de glicose. Como elas atuam independentemente dos níveis de glicose, esses fármacos podem causar hipoglicemia.

A secreção de insulina dependente de glicose pela célula-beta é dependente de vários neurotransmissores e hormônios transportados pelo sangue, bem como de fatores locais intra-ilhota. A ativação do sistema nervoso central da inervação vagal da ilhota pode levar à liberação de pequenas moléculas como, por exemplo, acetilcolina, e peptídeos, tais como polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP), peptídeo de liberação de gastrina (GRP) e peptídeo de ativação de adenilato ciclase da hipófise (PACAP). A ativação por acetilcolina da fosfolipase C por meio do receptor muscarínico GPCR M3 acoplado a $G_{\alpha q}$ leva à liberação de Ca^{++} de estoques intracelulares (Gilon P., e

Henquin J.C. *Endocr Rev.* Outubro de 2001; 22(5): 565-604). Os agonistas colinérgicos também levam a uma despolarização sutil da membrana plasmática Na^+ -dependente que podem funcionar de acordo com a despolarização iniciada por glicose para aumentar a liberação de insulina (Gilon P., e Henquin J.C. *Endocr Rev.* Outubro de 2001; 22(5): 565-604). VIP e PACAP se ligam a um conjunto superposto de GPCRs acoplados a G_α (PAC1, VIPR1 e VIPR2) na célula-beta que levam à estimulação de adenilato ciclase e a um aumento do AMPc intracelular (Filipsson K., e cols., *Diabetes*, Setembro de 2001; 50(9): 1.959-69; Yamada H, e cols., *Regul Pept.* 15 de dezembro de 2004; 123(1-3): 147-53; e Qader S.S., e cols., *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* Maio de 2007; 292(5): E1447-55).

A elevação de AMPc da célula-beta possui um efeito potencializador substancial sobre a secreção de insulina na presença de níveis estimuladores de glicose (veja abaixo). Infelizmente, muitos potencializadores da secreção de insulina estimulada por glicose também possuem efeitos fora da ilhota, o que limita sua habilidade para serem usados como agentes terapêuticos para o diabetes. Por exemplo, os melhores agonistas muscarínicos seletivos disponíveis que estimulam a secreção de insulina também estimulam várias respostas indesejáveis em vários tecidos (Rhoades R.A. e Tanner G.A., eds. (2003) "Medical Physiology", 2ª Ed. Lippincott, Williams e Wilkins. ISBN 0-7817-1936-4). Da mesma forma, receptores de VIP e PACAP estão presentes em vários sistemas orgânicos e medeiam efeitos sobre o sistema reprodutor, imunológico e vários outros sistemas que os tornam menos atrativos como intensificadores específicos da

secreção de insulina glicose-dependente.

Hormônios incretina como, por exemplo, peptídeo glucagon-like 1 (GLP-1) e polipeptídeo insulinoatrópico glicose-dependente (GIP, também conhecido como polipeptídeo inibidor gástrico) também se ligam a receptores GPCRs acoplados a $G_{\alpha_{12}}$ específicos na superfície de células da ilhota, incluindo células-beta, e aumentam o AMPc intracelular (Drucker D.J., *J. Clin. Invest.* Janeiro de 2007; 117(1): 24-32). Embora os receptores para esses hormônios estejam presentes em outras células e tecidos, a soma global dos efeitos desses peptídeos parece ser benéfica para o controle do metabolismo de glicose no organismo (Hansotia T., e cols., *J. Clin. Invest.* Janeiro de 2007; 117(1): 143-52. Publicação eletrônica 21 de dezembro de 2006). GIP e GLP-1 são produzidos e secretados pelas células intestinais K e L, respectivamente, e esses hormônios peptídicos são liberados em resposta a refeições tanto por ação direta de nutrientes no lúmen intestinal quanto por estimulação neural resultante da ingestão de alimentos. GIP e GLP-1 possuem meias-vidas curtas na circulação humana em função da ação da protease dipeptidil-peptidase IV (DPP IV), e inibidores dessa protease podem reduzir a glicemia em função de sua habilidade para elevar os níveis de formas ativas dos peptídeos de incretina. A redução da glicose pode ser obtida com inibidores de DPPIV; no entanto, é um pouco limitada, já que esses fármacos são dependentes da liberação endógena dos hormônios incretina. Peptídeos (por exemplo, exenatida (Byetta)) e conjugados peptídicos - que se ligam aos receptores de GIP ou GLP-1, mas são resistentes à clivagem da protease sérica - também

podem reduzir a glicemia substancialmente (Gonzalez C., e cols., *Expert Opin Investig Drugs* Agosto de 2006; 15(8): 887-95), mas esses miméticos de incretina devem ser injetados e tendem a induzir uma taxa elevada de náuseas e, portanto, não são terapias ideais para uso geral na população diabética do Tipo II. O sucesso clínico dos inibidores de DPPIV e de miméticos de incretina, embora longe do ideal, ressalta a utilidade potencial de compostos que aumentam a atividade de incretina no sangue ou estimulam diretamente AMPc na célula-beta. Alguns estudos indicaram que a capacidade de resposta das células-beta ao GIP está diminuída no diabetes Tipo II (Nauck M.A., e cols., *J. Clin. Invest.* 91: 301-307 (1993); e Elahi D., e cols., *Regul. Pept.* 51: 63-74 (1994)). A restauração dessa capacidade de resposta (Meneilly G.S., e cols., *Diabetes Care*. Janeiro de 1993; 16(1): 110-4) pode ser uma forma promissora de melhorar a função de células-beta *in vivo*.

Na medida em que a atividade aumentada de incretina possui um efeito positivo sobre a secreção de insulina glicose-dependente e talvez outros mecanismos que levam à redução da glicemia, também é de interesse explorar abordagens terapêuticas para o aumento da liberação de incretina por células intestinais K e L. A secreção de GLP-1 parece estar atenuada no diabetes Tipo II (VilSBoll T., e cols., *Diabetes* 50: 609-613) e, portanto, o aumento da liberação de incretina pode melhorar esse componente da desregulação metabólica. Nutrientes no lúmen do intestino como, por exemplo, glicose e gordura, estimulam a secreção de incretina por interação com receptores apicais (VilSBoll T., e cols., *Diabetes* 50: 609-613). A liberação de GLP-1 e

GIP também pode ser causada por estimulação neural; acetilcolina e GRP podem aumentar a liberação de incretina, talvez de uma forma análoga aos efeitos desses neurotransmissores sobre a célula-beta em relação à secreção de insulina (Brubaker P., *Ann. N. Y. Acad. Sci.* Julho de 2006; 1.070: 10-26; e Reimann F., e cols., *Diabetes*, dezembro de 2006; 55 (Suplemento 2): S78-S85). Somatostatina, leptina e ácidos graxos livres também parecem modular a secreção de incretina (Brubaker P., *Ann. N.Y. Acad. Sci.* Julho de 2006; 1.070: 10-26; e Reimann, F. e cols., *Diabetes*. Dezembro de 2006; 55(Suplemento 2): S78-S85). Até hoje, no entanto, parece não haver uma forma de interferir seletivamente nessas vias para promover a secreção de incretina para benefício terapêutico. Há necessidade de fármacos orais que estimulem a secreção de incretina no tratamento do diabetes.

As incretinas também podem aumentar a taxa de proliferação de células-beta e diminuir as taxas apoptóticas de células-beta em modelos animais (Farilla L., e cols., *Endocrinology*, novembro de 2002; 143(11): 4.397-408) e ilhotas humanas *in vitro* (Farilla L., e cols., *Endocrinology*, dezembro de 2003; 144(12): 5.149-58). O resultado final dessas mudanças é um aumento do número de células-beta e da massa de ilhotas, e isso deve permitir uma capacidade aumentada de secreção de insulina, que é outro objetivo desejado das terapias antidiabéticas. Foi demonstrado também que GLP-1 protege as ilhotas dos efeitos destrutivos de agentes como, por exemplo, estreptozotocina, por bloqueio da apoptose (Li Y., e cols., *J. Biol. Chem.* 3 de janeiro de 2003; 278(1): 471-8). Ciclina D1, um

regulador fundamental da progressão através do ciclo celular, é supra-regulada por GLP-1, e outros agentes que aumentam a atividade de AMPc e PKA também possuem um efeito similar (Friedrichsen B.N., e cols., *J. Endocrinol.* Março de 2006; 188(3): 481-92; e Kim M.J., e cols., *J. Endocrinol.* Março de 2006; 188(3): 623-33). A transcrição aumentada do gene de ciclina D1 ocorre em resposta à fosforilação por PKA de fatores de transcrição de CREB (ligação do elemento re resposta de AMPc) (Hussain M.A., e cols., *Mol. Cell Biol.* Outubro de 2006; 26(20): 7.747-59). Há necessidade de fármacos orais que aumentem o número de células-beta e a massa de ilhotas no tratamento do diabetes.

Os níveis de AMPc de células-beta também podem ser aumentados por inibição da degradação desse segundo mensageiro por fosfodiesterases em AMP (Furman B., e Pyne N., *Curr. Opin. Investig. Drugs*, Outubro de 2006; 7(10): 898-905). Há várias AMPc fosfodiesterases diferentes na célula-beta, e foi demonstrado que muitas delas servem como um freio na secreção de insulina glicose-dependente. Demonstrou-se que os inibidores de AMPc fosfodiesterases aumentam a secreção de insulina *in vitro* e *in vivo*, incluindo PDE1C, PDE3B, PDE10, (Han P., e cols., *J. Biol. Chem.* 6 de agosto de 1999; 274(32): 22.337-44; Harndahl L., e cols., *J. Biol. Chem.* 4 de outubro de 2002; 277(40): 37.446-55; Walz H.A., e cols., *J. Endocrinol.* Junho de 2006; 189(3): 629-41; Choi Y.H., e cols., *J. Clin. Invest.* Dezembro de 2006; 116(12): 3.240-51; e Cantin L.D., e cols., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15 de maio de 2007; 17(10): 2.869-73), mas até hoje não se constatou que haja alguma

PDE que possua a seletividade do tipo de célula necessária para evitar efeitos indesejáveis. No entanto, isso permanece uma área de investigação ativa em função do potencial para amplificação dos efeitos de incretinas e de outros agentes que estimulam a adenilato ciclase.

Parece haver vários mecanismos pelos quais a elevação de AMPc na célula-beta pode aumentar a secreção de insulina glicose-dependente. Classicamente, muitos dos efeitos intracelulares de AMPc são mediados pela proteína quinase AMPc-dependente (proteína quinase A, PKA) (Hatakeyama H., e cols., *J. Physiol.* 15 de janeiro de 2006; 570(Pt 2): 271-82). PKA consiste em um complexo de dois domínios reguladores e dois domínios catalíticos; a ligação de AMPc aos domínios catalíticos libera os domínios catalíticos e resulta no aumento da atividade de fosforilação de proteína. Um dos efeitos posteriores (*downstream*) dessa atividade de quinase é o aumento da eficiência da exocitose de insulina (Gromada J., e cols., *Diabetes*, janeiro de 1998; 47(1): 57-65). Outra proteína de ligação de AMPc é Epac, um fator de troca de nucleotídeo guanina (GEF) (Kashima Y., e cols., *J. Biol. Chem.* 7 de dezembro de 2001; 276(49): 46.046-53. Publicação eletrônica 11 de outubro de 2001; e Shibasaki T., e cols., *J. Biol. Chem.* 27 de fevereiro de 2004; 279(9): 7.956-61), que media um aumento AMPc-dependente, mas PKA-independente, da exocitose de insulina. Epac ativado por AMPc também pode aumentar a liberação de Ca^{++} intracelular (Holz G.G., *Diabetes*, janeiro de 2004; 53(1): 5-13). Os efeitos de AMPc sobre a secreção de insulina são dependentes de níveis elevados de glicose e, dessa forma, o aumento de AMPc na célula-beta

pancreática é um objetivo importante para as substâncias terapêuticas para o diabetes Tipo II.

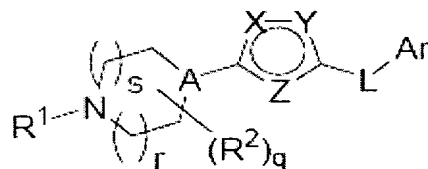
Agentes que aumentam os níveis intracelulares de AMPc na célula-beta aumentam a secreção de insulina de uma forma glicose-dependente (Miura Y. e Matsui H., *Am. J. Physiol Endocrinol. Metab* (2003) 285, E1001-E1009). Um mecanismo para o aumento de AMPc é pela ação de receptores da superfície celular acoplados à proteína G, que estimulam a enzima adenilato ciclase a produzir mais AMPc. O receptor de GLP-1, que é o alvo da exenatida, é um exemplo de um receptor desse tipo (Thorens B, e cols., *Diabetes* (1993) 42, 1.678-1.682). Há necessidade de fármacos orais que aumentem os níveis intracelulares de AMPc no tratamento do diabetes.

15 BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO

De forma bem surpreendente, verificamos agora que novos agonistas de outro receptor acoplado à proteína G ("GPCR"), IC-GPCR2 é útil no tratamento do diabetes. IC-GPCR2 também pode elevar os níveis intracelulares de AMPc (veja Tabela de Atividade *In Vitro* 1 no Exemplo Biológico 1). IC-GPCR2 também é denominado RUP3 e GPR119. Esses níveis elevados de AMPc aumentam a secreção de insulina de uma forma glicose-dependente (veja os Exemplos Biológicos 2, 3 e 5) e, dessa forma, fornecem um tratamento útil para, *inter alia*, diabetes Tipo II. Os novos agonistas descritos nesta invenção são ativos oralmente (veja os Exemplos Biológicos 3 e 5), fornecendo uma característica diferencial significativa em relação à exenatida. Adicionalmente, o Exemplo Biológico 5 fornece dados sobre o efeito de agonistas de GPR119 sobre os níveis de glicose,

secreção de insulina e peso em ratos ZDF diabéticos (veja as Figuras 3, 4 e 5). O Exemplo Biológico 6 mostra os efeitos de redução de triglicerídeo e glicose dos agonistas de GPR119 da presente invenção. O Exemplo Biológico 4 mostra a expressão tecido-específica de GPR119. Verificamos também que sondas de ácido nucléico que correspondem ao IC-GPCR2 são altamente enriquecidas em ilhotas pancreáticas (a maioria das quais são células-beta), e não são detectadas em nenhum outro tecido examinado (veja as Figuras 1 e 2). Essa ocorrência surpreendente significa que os novos agonistas descritos na presente invenção serão úteis no diagnóstico de doenças que afetam as ilhotas pancreáticas (incluindo células-beta) como, por exemplo, diabetes. Foram agora identificados agonistas de IC-GPCR2 capazes de aumentar os níveis intracelulares de AMPc com o uso de uma seleção baseada em células (veja o Exemplo Biológico 1).

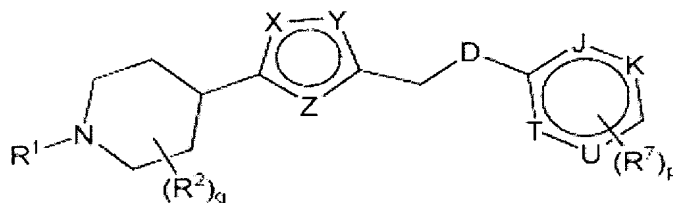
A presente invenção fornece compostos representados pela Fórmula I:



(I)

assim como composições farmacêuticas que contêm aqueles compostos.

A presente invenção ainda fornece compostos representados pela Fórmula II:



(II)

assim como composições farmacêuticas que contêm compostos de Fórmula II.

Também são fornecidos métodos de tratamento de doenças como diabetes Tipo II e outras doenças e condições com o uso de um ou mais desses compostos ou composições, como descrito com mais detalhes abaixo. A invenção também fornece métodos de aumento dos níveis intracelulares de AMP cíclico (AMPC) pela utilização de um ou mais dos compostos aqui descritos. Além disso, os compostos podem ser usados para estimular a produção de insulina e estimular a secreção de insulina, de peptídeo glucagon-like 1 (GLP1), e polipeptídeo insulínico glicose-dependente (GIP) em um mamífero, em particular um ser humano. Adicionalmente, os compostos aqui descritos são úteis na redução da glicemia quando administrados a um indivíduo que necessita de tratamento para reduzir a glicemia. Os compostos da presente invenção também são úteis na redução dos níveis sanguíneos de triglicerídeo em indivíduos que necessitam desse tratamento.

Em um aspecto relacionado, a presente invenção fornece métodos de diagnóstico de diversas doenças e condições com o uso de compostos marcados de Fórmula I ou Fórmula II.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A Figura 1 ilustra os resultados da hibridização de chip de ilhota de rato que demonstram o enriquecimento da ilhota de mRNA de IC-GPCR2 em relação a outros tecidos. Os chips foram hibridizados com quantidades equivalentes de cRNA de cinco conjuntos de ilhotas isoladas de rato, bem como dos tecidos de rato: cérebro, duodeno, tecido adiposo

(gordura), rim, fígado, músculo esquelético, pâncreas e baço. O escore da "Diferença Média" reflete a abundância relativa do mRNA de IC-GPCR2 em cada um dos tecidos. O pacote de análise "GeneChip" da Affymetrix denominou o mRNA de IC-GPCR2 "Presente" em quatro de cinco amostras de ilhota e "Ausente" em cada um dos outros tecidos.

A Figura 2 ilustra os resultados da hibridização de chip de ilhota de camundongo que demonstram o enriquecimento da ilhota de mRNA de IC-GPCR2 em relação a outros tecidos. Os chips foram hibridizados com quantidades equivalentes de cRNA de uma linhagem de célula-beta pancreática (betaHC9), quatro conjuntos de ilhotas isoladas de camundongo, bem como dos tecidos de camundongo: tecido adiposo (gordura), cérebro, coração, rim, fígado, pulmão, hipófise, músculo esquelético, intestino delgado, timo, hipotálamo, adrenal, tireóide e pâncreas. O escore "Sinal" reflete a abundância relativa do mRNA de IC-GPCR2 em cada um dos tecidos. O pacote de análise "GeneChip" da Affymetrix denomina o mRNA de IC-GPCR2 "Presente" em betaHC9, e três de quatro amostras de ilhota. O pacote de análise "GeneChip" da Affymetrix denominou o mRNA de IC-GPCR2 "Ausente" em cada um dos outros tecidos.

A Figura 3 mostra as mudanças nos níveis plasmáticos pós-prandiais de glicose de fêmeas de ratos ZDF em uma dieta rica em gordura. * $p \leq 0,05$ agonista 2 a 30 mg/kg e 100 mg/kg vs. veículo de dieta rica em gorduras (HFD). # $p \leq 0,05$ HFD vs. controle de ração, por ANOVA de 2 vias com pós-teste de Bonferroni. O experimento foi realizado como descrito no Exemplo Biológico 5.

A Figura 4 mostra as mudanças nos níveis plasmáticos

pós-prandiais de insulina de fêmeas de ratos ZDF em uma dieta rica em gordura. * $p \leq 0,05$ agonista 2 a 30 mg/kg vs. veículo de dieta rica em gorduras (HFD), # $p \leq 0,05$ agonista 2 a 100 mg/kg vs. veículo de HFD, \$ $p \leq 0,05$ veículo de HFD VS. veículo de ração, por ANOVA de 2 vias com pós-teste de Bonferroni. O experimento foi realizado como descrito no Exemplo Biológico 5.

A Figura 5 mostra o efeito de 28 dias de tratamento com agonista 2 sobre os níveis plasmáticos de jejum de glicose e de insulina em fêmeas de ratos ZDF em dietas ricas em gordura. * $p \leq 0,05$ tratamento vs. veículo de dieta rica em gorduras (HFD), # $p \leq 0,05$ veículo de HFD vs. veículo de ração, por ANOVA de uma via com pós-teste de Dunnet. O experimento foi realizado como descrito no Exemplo Biológico 5.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Abreviações e definições

As abreviações aqui usadas são convencionais, a menos que definido de forma diferente: ACOH: ácido acético; nBuLi: *n*-butillítio; Cs₂CO₃: carbonato de cézio; CH₂Cl₂: diclorometano; CH₃MgI: iodeto de metil magnésio; CuCl₂: cloreto de cobre; DAST: trifluoreto de (dietilamino)enxofre; DEAD: azodicarboxilato de dietila; DIBAL: hidreto de diisobutilalumínio; DIPEA: diisopropiletilamina; DMSO: sulfóxido de dimetila; Et₃N: trietilamina; EtOAc: acetato de etila; H₂: hidrogênio; HBr: brometo de hidrogênio; HCl: cloreto de hidrogênio; H₂O: água; H₂O₂: peróxido de hidrogênio; HPLC: cromatografia líquida de alto rendimento; KCN: cianeto de potássio; LHMDs: hexametildisilazida de lítio; LiAlH₄: hidreto de

lítio alumínio; LiOH: hidróxido de lítio; MeCN: acetonitrila; MeI: iodeto de metila; MeOH: metanol; MgSO₄: sulfato de magnésio; MgCO₃: carbonato de magnésio; MsCl: cloreto de mesila; NaHSO₃: sulfito de sódio hidrogênio; mCPBA: ácido meta-cloroperoxibenzóico; N₂: nitrogênio; Na₂CO₃: carbonato de sódio; NaHCO₃: bicarbonato de sódio; NaNO₂: nitrito de sódio; NaOH: hidróxido de sódio; Na₂S₂O₃: bissulfato de sódio; Na₂SO₄: sulfato de sódio; NBS: N-bromossuccinimida; NH₄Cl: cloreto de amônio; NH₄OAc: acetato de amônio; RNM: ressonância nuclear magnética; Pd/C: paládio sobre carbono; PPh₃: trifenil fosfina; iPrOH: álcool isopropílico; SOCl₂: cloreto de tionila; THF: tetrahidrofurano; TLC: cromatografia de camada delgada.

A menos que estabelecido de forma diferente, os seguintes termos usados na especificação e nas reivindicações possuem os significados apresentados abaixo:

"Alquil" refere-se aos grupos hidrocarbíl alifáticos monovalentes saturados que possuem de 1 a 10 átomos de carbono e, em algumas modalidades, de 1 a 6 átomos de carbono. "C_{u-v} alquil" refere-se aos grupos alquil que possuem de u a v átomos de carbono. Esse termo inclui, como forma de exemplo, grupos hidrocarbíl lineares e ramificados, tais como metil (CH₃-), etil (CH₃CH₂-), n-propil (CH₃CH₂CH₂-), isopropil ((CH₃)₂CH-), n-butil (CH₃CH₂CH₂CH₂-), isobutil ((CH₃)₂CHCH₂-), sec-butil ((CH₃)(CH₃CH₂)CH-), t-butil ((CH₃)₃C-), n-pentil (CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂-) e neopentil ((CH₃)₃CCH₂-).

"Alquil substituído" refere-se a um grupo alquil que possui de 1 a 5 e, em algumas modalidades, 1 a 3 ou 1 a 2 substituintes selecionados do grupo que consiste em

alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, alcóxi, alcóxi substituído, acil, acilamino, acilóxi, amino, amino substituído, aminocarbonil, aminotiocarbonil, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminossulfonil, aminossulfoniloxi, aminossulfonilamino, amidino, aril, aril substituído, arilóxi, arilóxi substituído, ariltio, ariltio substituído, azido, carboxil, éster carboxílico, (éster carboxílico)amino, (éster carboxílico)óxi, ciano, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi substituído, cicloalquiltio, cicloalquiltio substituído, guanidino, guanidino substituído, halo, hidróxi, hidroxiamino, alcoxiamino, hidrazino, hidrazino substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heteroariloxi, heteroariloxi substituído, heteroariltio, heteroariltio substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, heterocicliloxi, heterocicliloxi substituído, heterocicliltio, heterocicliltio substituído, nitro, espirocicloalquil, SO₃H, sulfonil substituído, sulfoniloxi, tioacil, tiocianato, tiol, alquiltio e alquiltio substituído, em que os referidos substituintes são como aqui definidos.

"Alquilideno" ou "alquileno" refere-se aos grupos hidrocarbíl alifáticos divalentes saturados que possuem de 1 a 10 átomos de carbono e, em algumas modalidades, de 1 a 6 átomos de carbono. "(C_{u-v})alquileno" refere-se aos grupos alquileno que possuem de u a v átomos de carbono. Os grupos alquilideno e alquileno incluem grupos hidrocarbíl de cadeia ramificada e linear. Por exemplo, "(C₁₋₆)alquileno" visa incluir metileno, etileno, propileno, 2-

metilpropileno, pentileno, e semelhantes.

"Alquilideno substituído" ou "alquilenos substituídos" refere-se a um grupo alquilideno que possui de 1 a 5 e, em algumas modalidades, 1 a 3 ou 1 a 2 substituintes
 5 selecionados do grupo que consiste em alcóxi, alcóxi substituído, acil, acilamino, acilóxi, amino, amino substituído, aminocarbonil, aminotiocarbonil, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminossulfonil, aminossulfoniloxi,
 10 aminossulfonilamino, amidino, aril, aril substituído, arilóxi, arilóxi substituído, ariltio, ariltio substituído, azido, carboxil, éster carboxílico, (éster carboxílico)amino, (éster carboxílico)óxi, ciano, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquiloxi,
 15 cicloalquiloxi substituído, cicloalquiltio, cicloalquiltio substituído, guanidino, guanidino substituído, halo, hidróxi, hidroxiamino, alcoxiamino, hidrazino, hidrazino substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heteroariloxi, heteroariloxi substituído, heteroariltio,
 20 heteroariltio substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, heterociclíloxi, heterociclíloxi substituído, heterociclíltio, heterociclíltio substituído, nitro, oxo, tiona, espirocicloalquil, SO_3H , sulfonil substituído, sulfoniloxi, tioacil, tiocianato, tiol, alquiltio e
 25 alquiltio substituído, em que os referidos substituintes são como aqui definidos.

"Alquenil" refere-se a um grupo hidrocarbíl linear ou ramificado que possui de 2 a 10 átomos de carbono e, em algumas modalidades, de 2 a 6 átomos de carbono ou 2 a 4
 30 átomos de carbono e que possui pelo menos 1 local de

insaturação de vinil ($>C=C<$). Por exemplo, (C_u-v)alquenil refere-se aos grupos alquenil que possuem de u a v átomos de carbono e visa incluir, por exemplo, etenil, propenil, 1,3-butadienil, e semelhantes.

5 "Alquenil substituído" refere-se aos grupos alquenil que possuem de 1 a 3 substituintes e, em algumas modalidades, 1 a 2 substituintes, selecionados do grupo que consiste em alcóxi, alcóxi substituído, acil, acilamino, acilóxi, alquil, alquil substituído, alquinil, alquinil
 10 substituído, amino, amino substituído, aminocarbonil, aminotiocarbonil, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminossulfonil, aminossulfoniloxi, aminossulfonilamino, amidino, aril, aril substituído, arilóxi, arilóxi substituído, ariltio, ariltio
 15 substituído, carboxil, éster carboxílico, (éster carboxílico)amino, (éster carboxílico)óxi, ciano, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi substituído, cicloalquiltio, cicloalquiltio substituído, guanidino, guanidino substituído, halo,
 20 hidróxi, heteroaril, heteroaril substituído, heteroariloxi, heteroariloxi substituído, heteroariltio, heteroariltio substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, heterocicliloxi, heterocicliloxi substituído, heterocicliltio, heterocicliltio substituído, nitro, SO_3H ,
 25 sulfonil substituído, sulfoniloxi, tioacil, tiol, alquiltio e alquiltio substituído, em que os referidos substituintes são como aqui definidos, e desde que qualquer substituição hidróxi ou tiol não esteja anexada a um átomo de carbono acetilênico.

30 "Alquinil" refere-se a um radical hidrocarboneto

linear monovalente ou a um radical hidrocarboneto monovalente ramificado que contém pelo menos uma ligação tripla. O termo "alquinil" também visa incluir aqueles grupos hidrocarbíl que possuem uma ligação tripla e uma
 5 ligação dupla. Por exemplo, (C₂-C₆)alquinil visa incluir etinil, propinil, e semelhantes.

"Alquinil substituído" refere-se aos grupos alquinil que possuem de 1 a 3 substituintes e, em algumas modalidades, de 1 a 2 substituintes, selecionados do grupo
 10 que consiste em alcóxi, alcóxi substituído, acil, acilamino, acilóxi, amino, amino substituído, aminocarbonil, aminotiocarbonil, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboníloxi, aminossulfonil, aminossulfoníloxi, aminossulfonilamino, amidino, aril, aril
 15 substituído, arilóxi, arilóxi substituído, ariltio, ariltio substituído, carboxil, éster carboxílico, (éster carboxílico)amino, (éster carboxílico)óxi, ciano, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi substituído, cicloalquiltio, cicloalquiltio
 20 substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, cicloalqueníloxi, cicloalqueníloxi substituído, cicloalqueniltio, cicloalqueniltio substituído, guanidino, guanidino substituído, halo, hidróxi, heteroaril, heteroaril substituído, heteroaríloxi, heteroaríloxi
 25 substituído, heteroariltio, heteroariltio substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, heterociclíloxi, heterociclíloxi substituído, heterociclíltio, heterociclíltio substituído, nitro, SO₃H, sulfonil substituído, sulfoníloxi, tioacil, tiol, alquiltio e
 30 alquiltio substituído, em que os referidos substituintes

são aqui definidos, e desde que qualquer substituição hidróxi ou tiol não esteja anexada a um átomo de carbono acetilênico.

"Alcóxi" refere-se ao grupo -O-alquil, em que alquil é como aqui definido. Alcóxi inclui, como forma de exemplo, metóxi, etóxi, *n*-propóxi, isopropoxi, *n*-butóxi, *t*-butóxi, *sec*-butóxi e *n*-pentóxi.

"Alcóxi substituído" refere-se ao grupo -O-(alquil substituído), em que alquil substituído é como aqui definido.

"Acil" refere-se aos grupos H-C(O)-, alquil-C(O)-, alquil-C(O)-substituído, alquenil-C(O)-, alquenil-C(O)-substituído, alquinil-C(O)-, alquinil-C(O)-substituído, cicloalquil-C(O)-, cicloalquil-C(O)-substituído, aril-C(O)-, aril-C(O)-substituído, hidrazino-C(O)-substituído, heteroaril-C(O)-, heteroaril-C(O)-substituído, heterocíclico-C(O)- e heterocíclico-C(O)-substituído, em que alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, aril, aril substituído, hidrazino substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são como aqui definidos. Acil inclui o grupo "acetil" CH₃C(O)-.

"Acilamino" refere-se aos grupos -NR²⁰C(O)H, -NR²⁰C(O)alquil, -NR²⁰C(O)alquil substituído, -NR²⁰C(O)cicloalquil, -NR²⁰C(O)cicloalquil substituído, -NR²⁰C(O)alquenil, -NR²⁰C(O)alquenil substituído, -NR²⁰C(O)alquinil, -NR²⁰C(O)alquinil substituído, -NR²⁰C(O)aril, -NR²⁰C(O)aril substituído,

-NR²⁰C(O)heteroaril, -NR²⁰C(O)heteroaril substituído, -NR²⁰C(O)heterocíclico e -NR²⁰C(O)heterocíclico substituído, em que R²⁰ é hidrogênio ou alquil e em que alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são como aqui definidos.

"Acilóxi" refere-se aos grupos H-C(O)O-, alquil-C(O)O-, alquil-C(O)O- substituído, alquenil-C(O)O-, alquenil-C(O)O- substituído, alquinil-C(O)O-, alquinil-C(O)O- substituído, aril-C(O)O-, aril-C(O)O- substituído, cicloalquil-C(O)O-, cicloalquil-C(O)O- substituído, heteroaril-C(O)O-, heteroaril-C(O)O- substituído, heterocíclico-C(O)O- e heterocíclico-C(O)O- substituído, em que alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são como aqui definidos.

"Amino" refere-se ao grupo -NH₂.

"Amino substituído" refere-se ao grupo -NR²¹R²², em que R²¹ e R²² são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, aril, aril substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, -SO₂-alquil, -SO₂-alquil substituído, -SO₂-alquenil, -SO₂-

alquenil substituído, -SO₂-cicloalquil, -SO₂-cicloalquil substituído, -SO₂-aril, -SO₂-aril substituído, -SO₂-heteroaril, -SO₂-heteroaril substituído, -SO₂-heterociclil e -SO₂-heterociclil substituído, e em que

5 R²¹ e R²² são opcionalmente unidos juntos com o nitrogênio a eles ligado para formar um grupo heterociclil ou heterociclil substituído, desde que R²¹ e R²² não sejam, ambos, hidrogênio, e em que alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil

10 substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído sejam como aqui definidos. Quando R²¹ é hidrogênio e R²² é alquil, o grupo amino substituído é algumas vezes denominado alquilamino.

15 Quando R²¹ e R²² são alquil, o grupo amino substituído é algumas vezes denominado dialquilamino. Quando há a citação de um amino monossustituído, significa que R²¹ ou R²² é hidrogênio, mas não ambos. Quando há a citação de um amino dissustituído, significa que nem R²¹ nem R²² são

20 hidrogênio.

"Hidroxiamino" refere-se ao grupo -NHOH.

"Alcoxiamino" refere-se ao grupo -NHO-alquil, em que alquil é como aqui definido.

"Aminocarbonil" refere-se ao grupo -C(O)NR²³R²⁴, em que

25 R²³ e R²⁴ são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, aril, aril substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, heteroaril, heteroaril

30 substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído,

hidróxi, alcóxi, alcóxi substituído, amino, amino substituído e acilamino, e em que R^{23} e R^{24} são opcionalmente unidos juntos com o nitrogênio a eles ligado para formar um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído, e em que alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são como aqui

10 definidos.

"Aminotiocarbonil" refere-se ao grupo $-C(S)NR^{23}R^{24}$, em que R^{23} e R^{24} são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, aril, aril substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído, e em que R^{23} e R^{24} são opcionalmente unidos juntos com o nitrogênio a eles ligado para formar um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído, e em que alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são como aqui

20 definidos.

"Aminocarbonilamino" refere-se ao grupo $-NR^{20}C(O)NR^{23}R^{24}$, em que R^{20} é hidrogênio ou alquil e R^{23} e R^{24} são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, aril, aril

30 substituído, alquinil, alquinil substituído, aril, aril

substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído, e em que R^{23} e R^{24} são opcionalmente unidos juntos com o nitrogênio a eles ligado para formar um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído, e em que alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são como aqui definidos.

"Aminotiocarbonilamino" refere-se ao grupo $-NR^{20}C(S)NR^{23}R^{24}$, em que R^{20} é hidrogênio ou alquil e R^{23} e R^{24} são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, aril, aril substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído, e em que R^{23} e R^{24} são opcionalmente unidos juntos com o nitrogênio a eles ligado para formar um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído, e em que alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são como aqui definidos.

"Aminocarboniloxi" refere-se ao grupo $-O-C(O)NR^{23}R^{24}$, em que R^{23} e R^{24} são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, alquil, alquil substituído,

alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, aril, aril substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído, e em que R^{23} e R^{24} são opcionalmente unidos juntos com o nitrogênio a eles ligado para formar um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído, e em que alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são como aqui definidos.

"Aminossulfonil" refere-se ao grupo $-SO_2NR^{23}R^{24}$, em que R^{23} e R^{24} são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, aril, aril substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído, e em que R^{23} e R^{24} são opcionalmente unidos juntos com o nitrogênio a eles ligado para formar um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído, e em que alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são como aqui definidos.

"Aminossulfoniloxi" refere-se ao grupo $-O-SO_2NR^{23}R^{24}$, em que R^{23} e R^{24} são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, alquil, alquil substituído,

alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, aril, aril substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído, e
 5 em que R^{23} e R^{24} são opcionalmente unidos juntos com o nitrogênio a eles ligado para formar um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído, e em que alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído,
 10 aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são como aqui definidos.

"Aminossulfonilamino" refere-se ao grupo $-NR^{20}-SO_2NR^{23}R^{24}$, em que R^{20} é hidrogênio ou alquil e R^{23} e R^{24}
 15 são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, aril, aril substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e
 20 heterocíclico substituído, e em que R^{23} e R^{24} são opcionalmente unidos juntos com o nitrogênio a eles ligado para formar um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído, e em que alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído,
 25 cicloalquil, cicloalquil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são como aqui definidos.

"Amidino" refere-se ao grupo $-C(=NR^{25})NR^{23}R^{24}$, em que
 30 R^{25} , R^{23} e R^{24} são selecionados independentemente do grupo

que consiste em hidrogênio, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, aril, aril substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído, e em que R^{23} e R^{24} são opcionalmente unidos juntos com o nitrogênio a eles ligado para formar um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído, e em que alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são como aqui definidos.

"Aril" refere-se a um grupo aromático de 6 a 14 átomos de carbono e sem heteroátomos no anel e que possui um anel simples (por exemplo, fenil) ou múltiplos anéis condensados (fundidos) (por exemplo, naftil ou antril). Para sistemas de múltiplos anéis, incluindo sistemas de anéis fundidos, em ponte e espiro que possuem anéis aromáticos e não aromáticos que não possuem heteroátomos no anel, o termo "aril" ou "Ar" se aplica quando o ponto de adesão está em um átomo de carbono aromático (por exemplo, 5,6,7,8 tetrahidronaftaleno-2-il é um grupo aril já que seu ponto de adesão está na posição 2 do anel aromático fenil).

"Aril substituído" refere-se aos grupos aril que são substituídos com 1 a 8 e, em algumas modalidades, 1 a 5, 1 a 3 ou 1 a 2 substituintes selecionados do grupo que consiste em alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, alcóxi, alcóxi substituído, acil, acilamino, acilóxi, amino, amino

substituído, aminocarbonil, aminotiocarbonil,
 aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino,
 aminocarboniloxi, aminossulfonil, aminossulfoniloxi,
 aminossulfonilamino, amidino, aril, aril substituído,
 5 arilóxi, arilóxi substituído, ariltio, ariltio substituído,
 azido, carboxil, éster carboxílico, (éster
 carboxílico)amino, (éster carboxílico)óxi, ciano,
 cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquiloxi,
 cicloalquiloxi substituído, cicloalquiltio, cicloalquiltio
 10 substituído, guanidino, guanidino substituído, halo,
 hidróxi, hidroxiamino, alcoxiamino, hidrazino, hidrazino
 substituído, heteroaril, heteroaril substituído,
 heteroariloxi, heteroariloxi substituído, heteroariltio,
 heteroariltio substituído, heterocíclico, heterocíclico
 15 substituído, heterocicliloxi, heterocicliloxi substituído,
 heterocicliltio, heterocicliltio substituído, nitro, SO_3H ,
 sulfonil substituído, sulfoniloxi, tioacil, tiocianato,
 tiol, alquiltio e alquiltio substituído, em que os
 referidos substituintes são aqui definidos.

20 "Arilalquil" ou "aril($\text{C}_1\text{-C}_2$)alquil" refere-se ao
 radical $-\text{R}^u\text{R}^v$, em que R^u é um grupo alquileno (que possui
 oito ou menos átomos de carbono na cadeia principal) e R^v é
 um grupo aril como aqui definido. Dessa forma, "arilalquil"
 refere-se aos grupos como, por exemplo, benzil e feniletil,
 25 e semelhantes. Similarmente, "arilalquenil" significa um
 radical $-\text{R}^u\text{R}^v$, em que R^u é um grupo alquenileno (um grupo
 alquileno que possui uma ou duas ligações duplas) e R^v é um
 grupo aril como aqui definido, por exemplo, estirenil, 3-
 fenil-2-propenil, e semelhantes.

30 "Arilóxi" refere-se ao grupo $-\text{O}$ -aril, em que aril é

como aqui definido, que inclui, como forma de exemplo, fenóxi e naftóxi.

"Arlóxi substituído" refere-se ao grupo -O-(substituído aril), em que aril substituído é como aqui
5 definido.

"Ariltio" refere-se ao grupo -S-aril, em que aril é como aqui definido.

"Ariltio substituído" refere-se ao grupo -S-(substituído aril), em que aril substituído é como aqui
10 definido.

"Azido" refere-se ao grupo -N₃.

"Hidrazino" refere-se ao grupo -NHNH₂.

"Hidrazino substituído" refere-se ao grupo -NR²⁶NR²⁷R²⁸, em que R²⁶, R²⁷ e R²⁸ são selecionados independentemente do
15 grupo que consiste em hidrogênio, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, aril, aril substituído, éster carboxílico, cicloalquil, cicloalquil substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico,
20 heterocíclico substituído, -SO₂-alquil, -SO₂-alquil substituído, -SO₂-alquenil, -SO₂-alquenil substituído, -SO₂-cicloalquil, -SO₂-cicloalquil substituído, -SO₂-aril, -SO₂-aril substituído, -SO₂-heteroaril, -SO₂-heteroaril substituído, -SO₂-heterocíclico, e -SO₂-heterocíclico
25 substituído, e em que R²⁷ e R²⁸ são opcionalmente unidos, juntos com o nitrogênio a eles ligado, para formar um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído, desde que R²⁷ e R²⁸ não sejam, ambos, hidrogênio, e em que alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil,
30 alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído,

cicloalquenil, cicloalquenil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído sejam como aqui definidos.

5 "Ciano" ou "carbonitrila" refere-se ao grupo -CN.

"Carbonil" refere-se ao grupo -C(O)- divalente que é equivalente a -C(=O)-.

"Carboxil" ou "carbóxi" refere-se a -COOH ou sais deste.

10 "Éster carboxílico" ou "carbóxi éster" refere-se aos grupos -C(O)O-alquil, -C(O)O-alquil substituído, -C(O)O-alquenil, -C(O)O-alquenil substituído, -C(O)O-alquinil, -C(O)O-alquinil substituído, -C(O)O-aril, -C(O)O-aril substituído, -C(O)O-cicloalquil, -C(O)O-cicloalquil substituído, -C(O)O-heteroaril, -C(O)O-heteroaril substituído, -C(O)O-heterocíclico, e -C(O)O-heterocíclico substituído em que alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são como aqui definidos.

"(Éster carboxílico)amino" refere-se ao grupo -NR²⁰-C(O)O-alquil, -NR²⁰-C(O)O-alquil substituído, 25 -NR²⁰-C(O)O-alquenil, -NR²⁰-C(O)O-alquenil substituído, -NR²⁰-C(O)O-alquinil, -NR²⁰-C(O)O-alquinil substituído, -NR²⁰-C(O)O-aril, -NR²⁰-C(O)O-aril substituído, -NR²⁰-C(O)O-cicloalquil, -NR²⁰-C(O)O-cicloalquil substituído, -NR²⁰-C(O)O-heteroaril, -NR²⁰-C(O)O-heteroaril substituído, 30 -NR²⁰-C(O)O-heterocíclico e -NR²⁰-C(O)O-

heterocíclico substituído, em que R^{20} é alquil ou hidrogênio, e em que alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são como aqui definidos.

"(Éster carboxílico)oxi" refere-se ao grupo

-O-C(O)O-alquil,	-O-C(O)O-alquil	substituído,
-O-C(O)O-alquenil,	-O-C(O)O-alquenil	substituído,
-O-C(O)O-alquinil,	-O-C(O)O-alquinil	substituído,
-O-C(O)O-aril,	-O-C(O)O-aril	substituído,
-O-C(O)O-cicloalquil,	-O-C(O)O-cicloalquil	substituído,
-O-C(O)O-heteroaril,	-O-C(O)O-heteroaril	substituído,

-O-C(O)O-heterocíclico e -O-C(O)O-heterocíclico substituído, em que alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são como aqui definidos.

"Cicloalquil" refere-se a um grupo cíclico saturado ou parcialmente saturado de 3 a 14 átomos de carbono e sem heteroátomos no anel e que possui um anel simples ou múltiplos anéis, incluindo sistemas de anéis fundidos, em ponte e espiro. Para sistemas de múltiplos anéis que possuem anéis aromáticos e não aromáticos que não possuem heteroátomos no anel, o termo "cicloalquil" se aplica quando o ponto de adesão está em um átomo de carbono não aromático (por exemplo, 5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-5-il).

O termo "cicloalquil" inclui grupos cicloalquenil. Exemplos de grupos cicloalquil incluem, por exemplo, adamantil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclooctil e ciclohexenil. "C_{u-v} cicloalquil" refere-se aos grupos
 5 cicloalquil que possuem u a v átomos de carbono como membros do anel. "C_{u-v} cicloalquenil" refere-se aos grupos cicloalquenil que possuem u a v átomos de carbono como membros do anel.

"Cicloalquenil" refere-se a um anel cicloalquil
 10 parcialmente saturado que possui pelo menos um local de insaturação do anel $>C=C<$.

"Cicloalquil substituído" refere-se a um grupo cicloalquil, como aqui definido, que possui de 1 a 8, ou 1 a 5 ou, em algumas modalidades, 1 a 3 substituintes
 15 selecionados do grupo que consiste em oxo, tiona, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, alcóxi, alcóxi substituído, acil, acilamino, acilóxi, amino, amino substituído, aminocarbonil, aminotiocarbonil, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminossulfonil, aminossulfoniloxi, aminossulfonilamino, amidino, aril, aril substituído, arilóxi, arilóxi substituído, ariltio, ariltio substituído, azido, carboxil, éster carboxílico, (éster carboxílico)amino, (éster carboxílico)óxi, ciano,
 20 cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi substituído, cicloalquiltio, cicloalquiltio substituído, guanidino, guanidino substituído, halo, hidróxi, hidroxiamino, alcoxiamino, hidrazino, hidrazino substituído, heteroaril, heteroaril substituído,
 30 heteroariloxi, heteroariloxi substituído, heteroariltio,

heteroariltio substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, heterociclíloxi, heterociclíloxi substituído, heterociclíltio, heterociclíltio substituído, nitro, SO_3H , sulfonil substituído, sulfoniloxi, tioacil, tiocianato, tiol, alquiltio e alquiltio substituído, em que os referidos substituintes são como aqui definidos. O termo "substituído cicloalquil" inclui grupos cicloalquenil substituído.

"Cicloalquiloxi" refere-se um -O-cicloalquil, em que cicloalquil é como aqui definido.

"Cicloalquiloxi substituído" refere-se a -O-(cicloalquil substituído), em que cicloalquil substituído é como aqui definido.

"Cicloalquiltio" refere-se a -S-cicloalquil, em que cicloalquil substituído é como aqui definido.

"Cicloalquiltio substituído" refere-se a -S-(cicloalquil substituído), em que cicloalquil substituído é como aqui definido.

"Guanidino" refere-se ao grupo -NHC(=NH)NH_2 .

"Guanidino substituído" refere-se a $\text{-NR}^{29}\text{C(=NR}^{29})\text{N(R}^{29})_2$, em que cada R^{29} é selecionado independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, alquil, alquil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterociclíil, e heterociclíil substituído e dois grupos R^{29} anexados a um átomo de nitrogênio comum no guanidino são opcionalmente unidos juntos com o nitrogênio a eles ligado para formar um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído, desde que pelo menos um R^{29} não seja hidrogênio, e em que os referidos substituintes sejam como aqui definidos.

"Halo" ou "halogênio" refere-se a flúor, cloro, bromo e iodo.

"Haloalquil" refere-se à substituição de grupos alquil com 1 a 5 ou, em algumas modalidades, 1 a 3 grupos halo, por exemplo, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CFClBr}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$, e semelhantes, e ainda inclui aqueles grupos alquil como, por exemplo, perfluoralquil, nos quais todos os átomos de hidrogênio são substituídos por átomos de flúor.

"Haloalcóxi" refere-se à substituição de grupos alcóxi com 1 a 5 ou, em algumas modalidades, 1 a 3 grupos halo, por exemplo, $-\text{OCH}_2\text{Cl}$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{OCF}_3$, e semelhantes.

"Hidróxi" ou "hidroxil" refere-se ao grupo $-\text{OH}$.

"Heteroalquil" significa um radical alquil, como aqui definido, com um, dois ou três substituintes selecionados independentemente de ciano, $-\text{OR}^w$, $-\text{NR}^x\text{R}^y$ e $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^z$ (em que n é um número inteiro de 0 a 2), com a compreensão de que o ponto de adesão do radical heteroalquil é feito por meio de um átomo de carbono do radical heteroalquil. R^w é hidrogênio, alquil, cicloalquil, cicloalquil-alquil, aril, arilalquil, alcoxicarbonil, ariloxicarbonil, carboxamido, ou mono- ou di-alquilcarbamoil. R^x é hidrogênio, alquil, cicloalquil, cicloalquil-alquil, aril ou arilalquil. R^y é hidrogênio, alquil, cicloalquil, cicloalquil-alquil, aril, arilalquil, alcoxicarbonil, ariloxicarbonil, carboxamido, mono- ou di-alquilcarbamoil ou alquilsulfonil. R^z é hidrogênio (desde que n seja 0), alquil, cicloalquil, cicloalquil-alquil, aril, arilalquil, amino, mono-alquilamino, di-alquilamino ou hidroxialquil. Exemplos

representativos incluem, por exemplo, 2-hidroxietil, 2,3-diidroxipropil, 2-metoxietil, benziloximetil, 2-cianoetil, e 2-metilsulfonil-etil. Para cada um dos grupos acima, R^w , R^x , R^y e R^z podem ainda ser substituídos por amino, flúor, alquilamino, di-alquilamino, OH ou alcóxi. Adicionalmente, o prefixo que indica o número de átomos de carbono (por exemplo, C_1 - C_{10}) refere-se ao número total de átomos de carbono na porção do grupo heteroalquil exclusivo das porções ciano, $-OR^w$, $-NR^xR^y$ ou $-S(O)_nR^z$.

"Heteroaril" refere-se a um grupo aromático de 1 a 14 átomos de carbono e 1 a 6 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em oxigênio, nitrogênio e enxofre, e inclui um anel de 5 a 18 membros ou sistema de anel que inclui um anel simples (por exemplo, imidazolil) ou múltiplos anéis (por exemplo, benzimidazol-2-il e benzimidazol-6-il). Para sistemas de múltiplos anéis, incluindo sistemas de anéis fundidos, em ponte e espiro que possuem anéis aromáticos e não aromáticos, o termo "heteroaril" se aplica caso haja pelo menos um heteroátomo no anel e o ponto de adesão esteja em um átomo de um anel aromático (por exemplo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il e 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-il). Em uma modalidade, o(s) átomo(s) de nitrogênio e/ou enxofre do anel do grupo heteroaril são opcionalmente oxidados para gerar as porções N-óxido ($N \rightarrow O$), sulfinil ou sulfonil. Mais especificamente, o termo heteroaril inclui, sem limitação, piridil, furanoil, tienil, tiazolil, isotiazolil, triazolil, imidazolil, isoxazolil, pirrolil, pirazolil, piridazinil, pirimidinil, benzofuranoil, tetrahydrobenzofuranoil, isobenzofuranoil, benzotiazolil, benzoisotiazolil,

benzotriazolil, indolil, isoindolil, benzoxazolil, quinolil, tetrahydroquinolinil, isoquinolil, quinazolinonil, benzimidazolil, benzisoxazolil ou benzotienil.

5 "Heteroaril substituído" refere-se aos grupos heteroaril que são substituídos com de 1 a 8 ou, em algumas modalidades, 1 a 5, ou 1 a 3, ou 1 a 2 substituintes selecionados do grupo que consiste nos substituintes definidos para aril substituído.

10 "Heteroariloxi" refere-se a -O-heteroaril, em que heteroaril é como aqui definido.

"Heteroariloxi substituído" refere-se ao grupo -O-(heteroaril substituído), em que heteroaril é como aqui definido.

15 "Heteroariltio" refere-se ao grupo -S-heteroaril, em que heteroaril é como aqui definido.

"Heteroariltio substituído" refere-se ao grupo -S-(heteroaril substituído), em que heteroaril é como aqui definido.

20 "Heterociclo" ou "heterocíclico" ou "heterociclo" ou "heterocicloalquil" ou "heterociclíl" refere-se a um grupo cíclico saturado ou parcialmente saturado que possui de 1 a 14 átomos de carbono e de 1 a 6 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, enxofre ou oxigênio e
 25 inclui um anel simples e sistemas de múltiplos anéis, incluindo sistemas de anéis fundidos, em ponte e espiro. Para sistemas de múltiplos anéis que possuem anéis aromáticos e/ou não aromáticos, o termo "heterocíclico", "heterociclo", "heterociclo", "heterocicloalquil" ou
 30 "heterociclíl" se aplica quando há pelo menos um

heteroátomo no anel, e o ponto de adesão está em um átomo de um anel não aromático (por exemplo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolina-3-il, 5,6,7,8-tetrahydroquinolina-6-il, e decahydroquinolin-6-il). Em uma modalidade, o(s) átomo(s) de nitrogênio e/ou enxofre do grupo heterocíclico são opcionalmente oxidados para gerar as porções N-óxido, sulfinil, sulfonil. Mais especificamente, o heterociclil inclui, sem limitação, tetrahidropiranyl, piperidinil, N-metilpiperidin-3-il, piperazinil, N-metilpirrolidin-3-il, 3-pirrolidinil, 2-pirrolidon-1-il, morfolinil e pirrolidinil. Um prefixo que indica o número de átomos de carbono (por exemplo, C₃-C₁₀) refere-se ao número total de átomos de carbono na porção do grupo heterociclil exclusivo do número de heteroátomos.

"Heterociclo substituído" ou "heterocíclico substituído" ou "heterociclo substituído" ou "heterocicloalquil substituído" ou "heterociclil substituído" refere-se aos grupos heterocíclicos, como aqui definidos, que são substituídos com de 1 a 5 ou, em algumas modalidades, 1 a 3 dos substituintes definidos para cicloalquil substituído.

"Heterocicliloxi" refere-se ao grupo -O-heterociclil, em que heterociclil é como aqui definido.

"Heterocicliloxi substituído" refere-se ao grupo -O-(heterociclil substituído), em que heterociclil é como aqui definido.

"Heterocicliltio" refere-se ao grupo -S-heterociclil, em que heterociclil é como aqui definido.

"Heterocicliltio substituído" refere-se ao grupo -S-(heterociclil substituído), em que heterociclil é como aqui

definido.

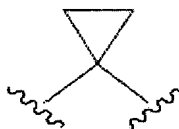
Exemplos de grupos heterociclo e heteroaril incluem, sem limitação, azetidina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, diidroindol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, piperidina, piperazina, indolina, ftalimida, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno, tiazol, tiazolidina, tiofeno, benzo[b]tiofeno, morfolinil, tiomorfolinil (também denominado tiamorfolinil), 1,1-dioxotiomorfolinil, piperidinil, pirrolidina e tetrahidrofuranoil.

"Nitro" refere-se ao grupo -NO_2 .

"Oxo" refere-se ao átomo ($=\text{O}$).

"Óxido" refere-se aos produtos resultantes da oxidação de um ou mais heteroátomos. Exemplos incluem N-óxidos, sulfóxidos e sulfonas.

"Espirocicloalquil" refere-se a um substituinte cíclico de 3 a 10 membros formado por substituição de dois átomos de hidrogênio em um átomo de carbono comum com um grupo alquileno que possui 2 a 9 átomos de carbono, como exemplificado pela seguinte estrutura, na qual o grupo metileno mostrado abaixo anexado às ligações marcadas com linhas onduladas é substituído com um grupo espirocicloalquil:



"Sulfonil" refere-se ao grupo divalente $-S(O)_2-$.

"Sulfonil substituído" refere-se ao grupo $-SO_2$ -alquil, $-SO_2$ -alquil substituído, $-SO_2$ -alquenil, $-SO_2$ -alquenil substituído, $-SO_2$ -alquinil, $-SO_2$ -alquinil substituído, $-SO_2$ -cicloalquil, $-SO_2$ -cicloalquil substituído, $-SO_2$ -aril, $-SO_2$ -aril substituído, $-SO_2$ -heteroaril, $-SO_2$ -heteroaril substituído, $-SO_2$ -heterocíclico, $-SO_2$ -heterocíclico substituído, em que alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são como aqui definidos. Sulfonil substituído inclui grupos como, por exemplo, metil- SO_2- , fenil- SO_2- e 4-metilfenil- SO_2- .

"Sulfoniloxi" refere-se ao grupo $-OSO_2$ -alquil, $-OSO_2$ -alquil substituído, $-OSO_2$ -alquenil, $-OSO_2$ -alquenil substituído, $-OSO_2$ -cicloalquil, $-OSO_2$ -cicloalquil substituído, $-OSO_2$ -aril, $-OSO_2$ -aril substituído, $-OSO_2$ -heteroaril, $-OSO_2$ -heteroaril substituído, $-OSO_2$ -heterocíclico, $-OSO_2$ -heterocíclico substituído, em que alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são como aqui definidos.

"Tioacil" refere-se aos grupos $H-C(S)-$, alquil- $C(S)-$, alquil- $C(S)-$ substituído, alquenil- $C(S)-$, alquenil- $C(S)-$ substituído, alquinil- $C(S)-$, alquinil- $C(S)-$ substituído, cicloalquil- $C(S)-$, cicloalquil- $C(S)-$ substituído, aril- $C(S)-$, aril- $C(S)-$ substituído, heteroaril- $C(S)-$,

heteroaril-C(S)- substituído, heterocíclico-C(S)- e heterocíclico-C(S)- substituído, em que alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são como aqui definidos.

"Tiol" refere-se ao grupo -SH.

"Alquiltio" refere-se ao grupo -S-alquil, em que alquil é como aqui definido.

"Alquiltio substituído" refere-se ao grupo -S-(alquil substituído), em que alquil substituído é como aqui definido.

"Tiocarbonil" refere-se ao grupo divalente -C(S)- que é equivalente a -C(=S)-.

"Tiona" refere-se ao átomo (=S).

"Tiocianato" refere-se ao grupo -SCN.

"Composto" e "compostos", como aqui usados, referem-se a um composto englobado pelas fórmulas genéricas aqui reveladas, qualquer subgênero daquelas fórmulas genéricas, e quaisquer formas dos compostos dentro das fórmulas genéricas e subgenéricas, tais como um óxido, éster, pró-fármaco, sal farmaceuticamente aceitável ou solvato. A menos que especificado de forma diferente, o termo ainda inclui os racematos, estereoisômeros e tautômeros do composto ou dos compostos.

"Racematos" referem-se a uma mistura de enantiômeros.

"Solvato" ou "solvatos" de um composto referem-se àqueles compostos, em que os compostos são como definidos acima, que estão ligados a uma quantidade estequiométrica

ou não estequiométrica de um solvente. Solvatos de um composto incluem solvatos de todas as formas do composto como, por exemplo, o óxido, éster, pró-fármaco ou sal farmacologicamente aceitável das fórmulas genéricas e subgenéricas reveladas. Solventes preferidos são voláteis, atóxicos e/ou aceitáveis para administração a seres humanos.

"Estereoisômero" ou "estereoisômeros" refere-se aos compostos que diferem na quiralidade de um ou mais estereocentros. Estereoisômeros incluem enantiômeros e diastereoisômeros. Os compostos desta invenção podem existir em forma estereoisomérica caso possuam um ou mais centros assimétricos ou uma ligação dupla com substituição assimétrica e, portanto, possam ser produzidos como estereoisômeros individuais ou como misturas. A menos que indicado de forma diferente, a descrição visa incluir estereoisômeros individuais, bem como misturas. Os métodos para a determinação de estereoquímica e a separação de estereoisômeros são bem conhecidos na técnica (veja a discussão no Capítulo 4 de "Advanced Organic Chemistry", 4ª Edição J. March, John Wiley e Sons, Nova York, 1992).

"Tautômero" refere-se às formas alternativas de um composto que diferem na posição de um próton como, por exemplo, tautômeros enol-ceto e imina-enamina, ou às formas tautoméricas de grupos heteroaril que contêm um átomo no anel anexado tanto a uma porção -NH- do anel quanto a uma porção =N- do anel, tais como pirazóis, imidazóis, benzimidazóis, triazóis e tetrazóis.

"Pró-fármaco" refere-se a qualquer derivado de um composto das modalidades que é capaz de fornecer direta ou

indiretamente um composto das modalidades ou um metabólito ativo ou resíduo deste quando administrado a um paciente. Pró-fármacos de um composto da presente invenção são preparados por modificação de grupos funcionais presentes no composto, de tal forma que as modificações possam ser clivadas *in vivo* para liberar o composto-parente, ou um metabólito ativo. Por exemplo, pró-fármacos incluem compostos nos quais um grupo hidróxi, amino ou sulfidril em um composto I está ligado a qualquer grupo que possa ser clivado *in vivo* para regenerar o grupo hidroxil, amino, ou sulfidril livre, respectivamente. Derivados e pró-fármacos particularmente preferidos são aqueles que aumentam a biodisponibilidade dos compostos das modalidades quando tais compostos são administrados a um paciente (por exemplo, permitindo que um composto administrado oralmente seja absorvido facilmente no sangue) ou que aumentam a liberação do composto-parente a um compartimento biológico (por exemplo, o cérebro ou sistema linfático) em relação às espécies parentes. Pró-fármacos incluem formas de éster, amida, carbamato (por exemplo, N,N-dimetilaminocarbonil) de grupos funcionais hidróxi de compostos da invenção. Exemplos de pró-fármacos de éster incluem derivados formato, acetato, propionato, butirato, acrilato e etilsuccinato. Uma visão geral de pró-fármacos é fornecida em T. Higuchi e V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 da "A.C.S. Symposium Series", e em Edward B Roche, ed., "Bioreversible Carriers in Drug Design", "American Pharmaceutical Association" e Pergamon Press, 1987, ambos aqui incorporados por referência.

"Sal farmaceuticamente aceitável" refere-se aos sais

farmaceuticamente aceitáveis derivados de diversos contra-
íons orgânicos e inorgânicos bem conhecidos na técnica e
incluem, apenas como exemplo, sódio, potássio, cálcio,
magnésio, amônio e tetraalquilamônio. Quando a molécula
5 contém uma funcionalidade básica, sais de adição ácida de
ácidos orgânicos ou inorgânicos, tais como ácido
clorídrico, ácido hidrobrômico, ácido sulfúrico, ácido
nítrico, ácido fosfórico, e semelhantes; ou formados com
ácidos orgânicos, tais como ácido acético, ácido
10 propiônico, ácido hexanóico, ácido ciclopentanopropiônico,
ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido
malônico, ácido succínico, ácido málico, ácido maléico,
ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido
benzóico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzóico, ácido
15 cinâmico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido
etanossulfônico, ácido 1,2-etano-dissulfônico, ácido 2-
hidroxietanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido 4-
clorobenzenossulfônico, ácido 2-naftalenossulfônico, ácido
oxálico, ácido 4-toluenossulfônico, ácido canforsulfônico,
20 ácido metanossulfônico, ácido 4-metilbiciclo[2.2.2]-oct-2-
eno-1-carboxílico, ácido glicohéptônico, ácido 3-
fenilpropiônico, ácido trimetilacético, ácido butilacético
terciário, ácido lauril sulfúrico, ácido glucônico, ácido
glutâmico, ácido hidroxinaftóico, ácido salicílico, ácido
25 esteárico, ácido mucônico, e semelhantes. Sais também podem
ser formados quando um próton ácido presente no composto-
parente é substituído por um íon metálico, por exemplo, um
íon de metal alcalino, um íon de metal alcalino terroso ou
um íon de alumínio; ou se coordena com uma base orgânica
30 como, por exemplo, etanolamina, dietanolamina,

trietanolamina, trimetilamina, N-metilglucamina, e semelhantes. Sais farmacologicamente aceitáveis são adequados à administração em um paciente e possuem propriedades farmacológicas desejáveis. Sais adequados
5 ainda incluem aqueles descritos em P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), "Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use"; 2002.

A menos que indicado de forma diferente, a nomenclatura de substituintes que não são aqui definidos
10 explicitamente é formada por denominação da porção terminal da funcionalidade, seguida pela funcionalidade adjacente em direção ao ponto de adesão. Por exemplo, o substituinte "arilalquilocarbonil" refere-se ao grupo (aril)-(alquil)-O-C(O)-.

Entende-se que, em todos os grupos substituídos definidos acima, polímeros formados pela definição de substituintes com substituintes adicionais para eles próprios (por exemplo, aril substituído que possui um grupo aril substituído como substituinte o qual, ele próprio, é
20 substituído com um grupo aril substituído, o qual é ainda substituído por um grupo aril substituído etc.) não devem ser aqui incluídos. Nesses casos, o número máximo dessas substituições é de três. Por exemplo, substituições seriais de grupos aril substituído com dois outros grupos aril substituído são limitados a -aril substituído -(aril substituído)- aril substituído.
25

Similarmente, entende-se que as definições acima não visam incluir padrões de substituição inadmissíveis (por exemplo, metil substituído com 5 grupos flúor). Esses
30 padrões de substituição inadmissíveis são bem conhecidos

por aqueles habilitados na técnica.

"Paciente" refere-se aos mamíferos e inclui mamíferos humanos e não humanos. Exemplos de pacientes incluem, sem limitação camundongos, ratos, hamsters, porquinhos-da-índia, porcos, coelhos, gatos, cães, cabras, carneiros, vacas e seres humanos.

O termo "mamífero" inclui, sem limitação, seres humanos, animais domésticos (por exemplo, cães ou gatos), animais de criação (vacas, cavalos ou porcos), e animais de laboratório (camundongos, ratos, hamsters, porquinhos-da-índia, porcos, coelhos, cães ou macacos).

Os termos "opcional" ou "opcionalmente", como usados ao longo da especificação, significam que o evento ou circunstância descrita subsequente pode não ocorrer, e que a descrição inclui casos em que o evento ou a circunstância ocorre e casos em que ela não ocorre. Por exemplo, "grupo heterociclo opcionalmente mono- ou dissustituído com um grupo alquil" significa que o alquil pode, mas não necessita, estar presente, e a descrição inclui situações nas quais o grupo heterociclo é mono- ou dissustituído com um grupo alquil, e situações nas quais o grupo heterociclo não é substituído com o grupo alquil.

"Grupo de proteção" refere-se a um agrupamento de átomos que, quando anexado a um grupo reativo em uma molécula, mascara, reduz ou evita aquela reatividade. Exemplos de grupos de proteção podem ser encontrados em T.W. Greene e P.G. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry", (Wiley, 2ª Ed. 1991) e Harrison e Harrison e cols., "Compendium of Synthetic Organic Methods", Vols. 1-8 (John Wiley e Sons. 1971-1996). Grupos de proteção amino

representativos incluem formil, acetil, trifluoracetil, benzil, benziloxicarbonil (CBZ), terc-butoxicarbonil (Boc), trimetil silil (TMS), 2-trimetilsilil-etanossulfonil (SES), tritil e grupos tritil substituídos, aliloxicarbonil, 9-fluorenilmetiloxicarbonil (Fmoc), nitro-veratriloxicarbonil (NVOC) e semelhantes. Grupos de proteção hidróxi representativos incluem aqueles nos quais o grupo hidróxi é acilado ou alquilado, por exemplo, benzil e tritil éteres, além de alquil éteres, tetrahidropiranyl éteres, trialquilsilil éteres e alil éteres.

Em relação às composições da invenção, o termo "veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável" significa um veículo ou excipiente que é útil na preparação de uma composição farmacêutica que é geralmente segura, possui toxicidades aceitáveis. Veículos ou excipientes aceitáveis incluem aqueles que são aceitáveis para uso veterinário, bem como para uso farmacêutico humano. Um "veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável", como usado na especificação e nas reivindicações, inclui um e mais de um desses veículos ou excipientes.

Com referência aos métodos da presente invenção, os seguintes termos são usados com os significados apresentados:

Os termos "que trata" ou "tratamento" de uma doença incluem:

(1) prevenção ou redução do risco de desenvolvimento da doença, ou seja, fazer com que os sintomas clínicos da doença não se desenvolvam em um mamífero que pode estar exposto ou predisposto à doença, mas que ainda não apresenta ou exibe sintomas da doença,

(2) inibição da doença, ou seja, interromper ou reduzir o desenvolvimento da doença ou seus sintomas clínicos, ou

(3) alívio da doença, ou seja, causar a regressão da
5 doença ou de seus sintomas clínicos.

Uma modalidade preferida da invenção é o tratamento de uma doença que consiste no alívio da doença.

O termo "diagnóstico" refere-se à determinação da presença ou ausência de uma doença ou condição em
10 particular. Adicionalmente, o termo refere-se à determinação do nível ou da gravidade de uma doença ou condição em particular, bem como ao monitoramento da doença ou condição para determinar sua resposta a um regime terapêutico em particular.

15 O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" significa a quantidade do composto em questão que irá despertar a resposta biológica ou médica de um tecido, sistema, animal ou humano que está sendo buscada pelo pesquisador, veterinário, médico ou outro clínico. Uma "quantidade
20 terapeuticamente eficaz" inclui a quantidade de um composto que, quando administrada a um mamífero para o tratamento de uma doença, é suficiente para efetuar tal tratamento para a doença. A "quantidade terapeuticamente eficaz" irá variar, dependendo do composto, da doença e de sua gravidade, e da
25 idade, peso etc., do mamífero a ser tratado.

"Paciente" refere-se aos mamíferos, e inclui seres humanos e mamíferos não humanos. Exemplos de pacientes incluem, sem limitação camundongos, ratos, hamsters, porquinhos-da-índia, porcos, coelhos, gatos, cães, cabras,
30 carneiros, vacas e seres humanos.

O termo "mamífero" inclui, sem limitação, seres humanos, animais domésticos (por exemplo, cães ou gatos), animais de criação (vacas, cavalos, ou porcos) e animais de laboratório (camundongos, ratos, hamsters, porquinhos-da-índia, porcos, coelhos, cães, ou macacos).

O termo "resistência à insulina" pode ser definido geralmente como um distúrbio do metabolismo de glicose. Mais especificamente, a resistência à insulina pode ser definida como a habilidade diminuída da insulina para exercer sua ação biológica através de uma faixa ampla de concentrações, produzindo menos do que o efeito biológico esperado (veja, por exemplo, Reaven G.M., *J. Basic & Clin. Phys. & Pharm.* (1998) 9: 387-406 e Flie J., *Ann. Rev. Med.* (1983) 34: 145-60). Pessoas resistentes à insulina possuem uma habilidade diminuída para metabolizar adequadamente a glicose e respondem pouco, ou não respondem, à terapia com insulina. Manifestações de resistência à insulina incluem ativação insuficiente da insulina da captação de glicose, oxidação e armazenamento muscular, e repressão inadequada da insulina da lipólise no tecido adiposo e da produção e secreção de glicose no fígado. A resistência à insulina pode causar ou contribuir para a síndrome de ovário policístico, tolerância deficiente à glicose, diabetes gestacional, síndrome metabólica, hipertensão, obesidade, aterosclerose e vários outros distúrbios. Eventualmente, os indivíduos resistentes à insulina podem progredir até um ponto em que o estado diabético é alcançado.

O termo "diabetes melito" ou "diabetes" significa uma doença ou condição que é geralmente caracterizada por defeitos metabólicos na produção e utilização de glicose

que resultam na incapacidade de manter níveis sanguíneos de açúcar apropriados no corpo. O resultado desses defeitos é a glicemia elevada, denominada "hiperglicemia". Duas formas principais de diabetes são o diabetes Tipo I e o diabetes Tipo II. Como descrito acima, o diabetes Tipo I é geralmente o resultado de uma deficiência absoluta de insulina, o hormônio que regula a utilização de glicose. O diabetes Tipo II freqüentemente ocorre diante de níveis normais, ou até mesmo elevados, de insulina, e pode resultar da incapacidade dos tecidos em responder adequadamente à insulina. A maioria dos pacientes diabéticos do Tipo II é resistente à insulina e possui uma deficiência relativa de insulina, na medida em que a secreção de insulina não pode compensar a resistência de tecidos periféricos em responder à insulina. Além disso, muitos diabéticos do Tipo II são obesos. Outros tipos de distúrbios da homeostasia da glicose incluem tolerância deficiente à glicose, que é um estágio metabólico intermediário entre a homeostasia normal da glicose e o diabetes, e diabetes melito gestacional, que é a intolerância à glicose na gravidez em mulheres sem história prévia de diabetes Tipo I ou Tipo II.

O termo "síndrome metabólica" refere-se a um grupo de anormalidades metabólicas, incluindo obesidade abdominal, resistência à insulina, intolerância à glicose, diabetes, hipertensão e dislipidemia. Essas anormalidades comprovadamente estão associadas a um risco aumentado de eventos vasculares.

O termo "obesidade abdominal" é definido por um valor limite da circunferência abdominal ≥ 102 cm nos homens e $\geq$

80 cm nas mulheres, como recomendado pelo terceiro relatório do "National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults" (NCEP/ATP - Painel III).

5 As diretrizes para o diagnóstico de diabetes Tipo II, tolerância deficiente à glicose e diabetes gestacional foram estabelecidas pela "American Diabetes Association" (veja, por exemplo, The Expert Committee on the Diagnosis e "Classification of Diabetes Mellitus", *Diabetes Care*,
10 (1999) Vol 2 (Supl. 1): S5-19).

O termo "secretagogo" significa uma substância ou um composto que estimula a secreção. Por exemplo, um secretagogo de insulina é uma substância ou um composto que estimula a secreção de insulina.

15 O termo "sintoma" de diabetes inclui, sem limitação, poliúria, polidipsia e polifagia, como aqui usados, que incorporam seu uso comum. Por exemplo, "poliúria" significa a passagem de um grande volume de urina durante certo período; "polidipsia" significa sede excessiva crônica; e
20 "polifagia" significa comer em excesso. Outros sintomas de diabetes incluem, por exemplo, suscetibilidade aumentada a certas infecções (especialmente infecções fúngicas e estafilocócicas), náuseas e cetoacidose (produção aumentada de corpos cetônicos no sangue).

25 O termo "complicação" de diabetes inclui, sem limitação, complicações microvasculares e complicações macrovasculares. Complicações microvasculares são aquelas complicações que geralmente resultam em lesões de pequenos vasos sangüíneos. Essas complicações incluem, por exemplo,
30 retinopatia (a deficiência ou perda da visão em

conseqüência de lesões de vasos sangüíneos no olho); neuropatia (lesão nervosa e problemas nos pés em função de lesões de vasos sangüíneos no sistema nervoso); e nefropatia (doença renal causada por lesões de vasos sangüíneos nos rins). Complicações macrovasculares são aquelas complicações que geralmente resultam de lesões de grandes vasos sangüíneos. Essas complicações incluem, por exemplo, doença cardiovascular e doença vascular periférica. Doença cardiovascular refere-se às doenças dos vasos sangüíneos do coração. Veja, por exemplo, Kaplan R.M., e cols., "Cardiovascular diseases" em "Health and Human Behavior", pp. 206-242 (McGraw-Hill, Nova York 1993). A doença cardiovascular assume geralmente uma de várias formas, incluindo, por exemplo, hipertensão (também denominada pressão arterial elevada), doença cardíaca coronariana, acidente vascular cerebral e doença cardíaca reumática. Doença vascular periférica refere-se às doenças de qualquer um dos vasos sangüíneos fora do coração. É freqüentemente um estreitamento dos vasos sangüíneos que conduzem o sangue aos músculos das pernas e braços.

O termo "aterosclerose" engloba doenças e condições vasculares que são reconhecidas e compreendidas por médicos que atuam em AMPcos relevantes da Medicina. Doença cardiovascular aterosclerótica, doença cardíaca coronariana (também conhecida como doença da artéria coronária ou doença cardíaca isquêmica), doença cerebrovascular e doença de vasos periféricos são manifestações clínicas de aterosclerose e são, portanto, englobados pelos termos "aterosclerose" e "doença aterosclerótica".

O termo "anti-hiperlipidêmico" refere-se à redução de

concentrações lipídicas excessivas no sangue aos níveis desejados.

O termo "modula" refere-se ao tratamento, prevenção, supressão, aumento ou indução de uma função ou condição. Por exemplo, compostos podem modular o diabetes Tipo II por aumento da insulina em um ser humano, suprimindo, dessa forma, a hiperglicemia.

O termo "triglicerídeo(s)" ("TGs"), como aqui usado, incorpora seu uso comum. TGs consistem em três moléculas de ácido graxo esterificadas em uma molécula de glicerol. TGs servem para armazenar ácidos graxos que são usados por células musculares para a produção de energia ou são captados e armazenados no tecido adiposo.

Já que o colesterol e os TGs não são hidrossolúveis, eles devem ser armazenados em complexos moleculares especiais conhecidos como "lipoproteínas" a fim de serem transportados no plasma. As lipoproteínas podem se acumular no plasma em função da superprodução e/ou à remoção deficiente. Há pelo menos cinco lipoproteínas distintas que diferem em termos de tamanho, composição, densidade e função. Nas células do intestino delgado, os lipídeos dietéticos estão armazenados em grandes complexos de lipoproteína denominados "quilomícrons", que possuem um teor elevado de TG e um baixo teor de colesterol. No fígado, TG e ésteres de colesterol são armazenados e liberados no plasma como lipoproteínas ricas em TG denominadas lipoproteína de densidade muito baixa ("VLDL"), cuja função primária é o transporte endógeno de TGs feitos no fígado ou liberados pelo tecido adiposo. Por meio de ação enzimática, VLDL pode ser reduzido e recolhido pelo

fígado, ou transformado em lipoproteína de densidade intermediária ("IDL"). O IDL, por sua vez, é recolhido pelo fígado, ou é ainda modificado para formar lipoproteína de baixa densidade ("LDL"). O LDL é recolhido e degradado pelo fígado, ou é recolhido por tecido extra-hepático. A lipoproteína de alta densidade ("HDL") ajuda a remover colesterol de tecidos periféricos em um processo denominado transporte reverso de colesterol.

O termo "dislipidemia" refere-se aos níveis anormais de lipoproteínas no plasma sangüíneo, incluindo tanto níveis reduzidos e/ou elevados de lipoproteínas (por exemplo, níveis elevados de LDL e/ou VLDL e níveis reduzidos de HDL).

O termo "hiperlipidemia" inclui, sem limitação, as seguintes:

(1) *Hiperquilomicronemia familiar*, um distúrbio genético raro que causa uma deficiência em uma enzima, LP lipase, que degrada moléculas de gordura. A deficiência de LP lipase pode causar o acúmulo de grandes quantidades de gordura ou lipoproteínas no sangue;

(2) *Hipercolesterolemia familiar*, um distúrbio genético relativamente comum causado quando o defeito subjacente é uma série de mutações no gene do receptor de LDL que resulta no funcionamento inadequado dos receptores de LDL e/ou ausência dos receptores de LDL. Isso produz a depuração ineficaz do LDL pelos receptores de LDL, resultando em níveis elevados de LDL e de colesterol total no plasma;

(3) *Hiperlipidemia familiar combinada*, também conhecida como hiperlipidemia de múltiplos tipos de

lipoproteína, é um distúrbio hereditário em que os pacientes e seus parentes de primeiro grau afetados podem, em vários momentos, manifestar colesterol e triglicerídeos elevados. Os níveis de colesterol HDL estão freqüentemente moderadamente diminuídos;

(4) *Apolipoproteína B-100 defeituosa familiar* - é uma anormalidade genética autossômica dominante relativamente comum. O defeito é causado por uma mutação de um único nucleotídeo que produz uma substituição de glutamina para arginina, o que pode causar afinidade reduzida de partículas LDL pelo receptor de LDL. Conseqüentemente, isso pode produzir níveis plasmáticos elevados de LDL e de colesterol total;

(5) *Disbetalipoproteinemia familiar*, também denominada Hiperlipoproteinemia Tipo III, é um distúrbio hereditário incomum que resulta em elevações moderadas a severas dos níveis séricos de TG e colesterol com função anormal da apolipoproteína E. Os níveis de HDL normalmente estão normais; e

(6) *Hipertrigliceridemia familiar*, é um distúrbio hereditário comum no qual a concentração de VLDL plasmático está elevada. Isso pode causar níveis de TG moderadamente elevados (e normalmente não dos níveis de colesterol) e pode freqüentemente estar associada a níveis plasmáticos reduzidos de HDL.

Os fatores de risco para hiperlipidemia incluem, sem limitação, os seguintes: (1) fatores de risco de doença, tais como uma história de diabetes Tipo I, diabetes Tipo II, síndrome de Cushing, hipotireoidismo e certos tipos de insuficiência renal; (2) fatores de risco farmacológicos,

que incluem, pílulas anticoncepcionais; hormônios, tais como estrogênio e corticosteróides; certos diuréticos; e vários β -bloqueadores; (3) fatores de risco dietéticos incluem ingestão de gorduras dietéticas por calorias totais acima de 40%; ingestão de gorduras saturadas por calorias totais acima de 10%; ingestão de colesterol acima de 300 mg por dia; uso habitual e excessivo de álcool; e obesidade.

Os termos "obeso" e "obesidade" referem-se a, de acordo com a Organização Mundial de Saúde, um Índice de Massa Corporal ("BMI") acima de 27,8 kg/m² para homens e 27,3 kg/m² para mulheres (BMI é igual ao peso (kg)/altura (m²)). A obesidade está ligada a diversas condições médicas, incluindo diabetes e hiperlipidemia. A obesidade também é um fator de risco conhecido para o desenvolvimento de diabetes Tipo II (Veja, por exemplo, Barrett-Conner E., *Epidemol. Rev.* (1989) 11: 172-181; e Knowler, e cols., *Am. J. Clin. Nutr.* (1991) 53: 1.543-1.551).

O termo "pâncreas" refere-se a um órgão glandular no sistema digestivo e endócrino de vertebrados, incluindo mamíferos. O pâncreas secreta tanto enzimas digestivas quanto hormônios, tais como insulina, GLP-1 e GIP, além de outros hormônios.

O termo "ilhota" ou "ilhota de Langerhans" refere-se às células endócrinas do pâncreas que são agrupadas em conjunto em ilhotas e secretam insulina e outros hormônios.

O termo "célula-beta" refere-se às células encontradas na ilhota de Langerhans que secretam insulina, amilina e outros hormônios.

O termo "célula endócrina" refere-se às células que secretam hormônios na corrente sanguínea. As células

endócrinas são encontradas em várias glândulas e sistemas orgânicos do corpo, incluindo o pâncreas, intestinos e outros órgãos.

O termo "célula L" refere-se às células endócrinas do intestino que produzem GLP-1.

O termo "célula K" refere-se às células endócrinas do intestino que produzem GIP.

O termo "incretina" refere-se a um grupo de hormônios que aumenta a secreção de insulina em resposta à ingestão de alimentos. Incretinas incluem GLP-1 e GIP.

O termo "insulina" refere-se a um hormônio polipeptídico que regula o metabolismo de glicose. A insulina se liga aos receptores de insulina em células sensíveis à insulina e medeia a captação de glicose. A insulina é usada para tratar diabetes Tipo I e pode ser usada para tratar diabetes Tipo II.

O termo "GLP-1" ou "peptídeo glucagon-like" é um hormônio peptídico produzido primariamente por células L. GLP-1 aumenta a secreção de insulina, diminui a secreção de glucagon, aumenta a massa de células-beta e expressão do gene de insulina, inibe a secreção ácida e o esvaziamento gástrico no estômago e diminui a ingestão de alimentos por aumento da saciedade.

O termo "GIP" ou "peptídeo inibidor gástrico" ou "polipeptídeo insulinoatrópico glicose-dependente" refere-se a um hormônio peptídico produzido primariamente por células K. GIP estimula a secreção de insulina. GIP também possui efeitos significativos sobre o metabolismo lipídico.

O termo "AMPC" ou "AMP cíclico" ou "monofosfato cíclico de adenosina" refere-se a uma molécula de

sinalização intracelular envolvida em muitos processos biológicos, incluindo o metabolismo de glicose e de lipídeos.

O termo "agonista" refere-se a um composto que se liga a um receptor e desencadeia uma resposta em uma célula. Um agonista mimetiza o efeito de um ligante endógeno, um hormônio, por exemplo, e produz uma resposta fisiológica similar àquela produzida pelo ligante endógeno.

O termo "agonista parcial" refere-se a um composto que se liga a um receptor e desencadeia uma resposta parcial em uma célula. Um agonista parcial produz apenas uma resposta fisiológica parcial do ligante endógeno.

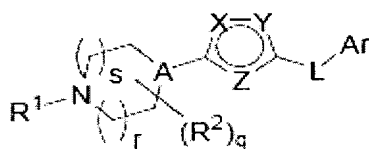
A presente invenção se origina da descoberta de compostos que atuam como agonistas de IC-GPCR2 (ID. DE SEQ. 1) com o uso de uma seleção baseada em células. Foi usada uma linhagem estável de células CHO que expressam IC-GPCR2 sob o controle do promotor de CMV, e os níveis de AMPc foram medidos nas células com o uso de um ensaio homogêneo de fluorescência por tempo resolvido. Com uma linhagem de células CHO parente como controle, os níveis aumentados de AMPc puderam ser medidos, e foram identificados compostos que, como a exenatida, elevam o AMPc nas células (veja, Tabela de Atividade *In Vitro* no Exemplo Biológico 1). Na medida em que os níveis intracelulares elevados de AMPc na célula-beta aumentam a secreção de insulina de uma forma glicose-dependente (veja os Exemplos Biológicos 2 e 3), a presente invenção é útil para o tratamento de, *inter alia*, diabetes Tipo II e outras doenças associadas a uma deficiência do controle glicêmico. Os novos agonistas descritos nesta invenção são ativos oralmente (veja o

Exemplo Biológico 3), fornecendo uma característica diferencial significativa em relação à exenatida. Adicionalmente, a expressão ilhota-específica do receptor para os novos agonistas da presente invenção (veja, o Exemplo Biológico 4) também torna a presente invenção útil para o diagnóstico de, *inter alia*, diabetes e outras doenças associadas à saúde das células-beta.

MODALIDADES DA INVENÇÃO

Compostos

Os compostos da presente invenção são representados pela Fórmula I:



(I)

em que, as letras X, Y e Z são selecionados, cada um independentemente, de O, N, N(R³), S e C(R³) e pelo menos um de X, Y e Z é selecionado de O, N, N(R³) e S. O subscrito q é um número inteiro de 0 a 4; o subscrito r é um número inteiro de 0 a 3; o subscrito s é um número inteiro de 0 a 3, e a soma de r + s é ≤ 4. A letra A é C(R⁴) ou N; L é -(CH₂)_n-, em que n é um número inteiro de 2 a 4 e pelo menos um CH₂ é substituído por O, N(R⁵), S, S(O) ou S(O)₂, e qualquer CH₂ restante é opcionalmente substituído com um ou dois membros selecionados de halogênio, C₁₋₄ alquil e C₁₋₄ haloalquil. Ar é um grupo aril ou heteroaril de 5 a 10 membros, opcionalmente substituído com um a cinco substituintes de R⁶.

A seguir, em relação aos grupos R, R¹ é um membro selecionado de C₁₋₁₀ alquil, C₁₋₁₀ haloalquil, C₃₋₇

cicloalquil, C_{2-10} alquenil, C_{2-10} alquinil, $-X^1-COR^a$, $-X^1-CO_2R^a$, $-X^1-CONR^aR^b$, $-SO_2R^a$, um grupo heterociclo de 4 a 7 membros, aril e um grupo heteroaril de 5 a 10 membros, em que cada um dos grupos heterociclo e o grupo aril e o grupo heteroaril são opcionalmente substituídos com de um a quatro substituintes selecionados independentemente de halo, C_{1-10} alquil, C_{1-10} haloalquil, C_{3-7} cicloalquil, C_{2-10} alquenil, C_{2-10} alquinil, aril, heteroaril, CN, NO_2 , $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCO_2R^b$, $-S(O)_mR^a$, $-NR^aS(O)_2R^b$ e $-SO_2NR^aR^b$; e X^1 é selecionado do grupo que consiste em uma ligação, $-C(O)-$ e $-C(O)-(CH_2)_{1-4}-$, em que as porções alifáticas de X^1 são opcionalmente substituídas com um a três membros selecionados de halogênio, C_{1-4} alquil e C_{1-4} haloalquil.

Cada R^2 é um membro selecionado independentemente de halo, C_{1-8} alquil, C_{1-8} haloalquil, C_{3-7} cicloalquil, $-COR^a$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-SO_2R^a$ e $-SO_2NR^aR^b$.

R^3 é um membro selecionado de hidrogênio, halogênio, C_{1-4} alquil, C_{1-4} haloalquil, C_{3-7} cicloalquil, aril e OR^a .

R^4 é um membro selecionado de H, halo, C_{1-6} alquil, OR^a e CN.

R^5 é um membro selecionado de $-R^a$, $-COR^a$ e $-SO_2R^a$.

Cada R^6 é selecionado independentemente de halo, C_{1-10} alquil, C_{1-10} haloalquil, C_{3-7} cicloalquil, C_{2-10} alquenil, C_{2-10} alquinil, CN, NO_2 , $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-COR^a$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCO_2R^b$, $-S(O)_mR^a$, $-NR^aS(O)_mR^b$, $-SO_2NR^aR^b$, um grupo heterociclo de 4 a 7 membros, aril e um grupo heteroaril de 5 a 10 membros, em que o subscrito m é um número inteiro de 0 a 2 e cada um dos grupos heterociclo, os grupos aril e os grupos heteroaril são opcionalmente substituídos com de um

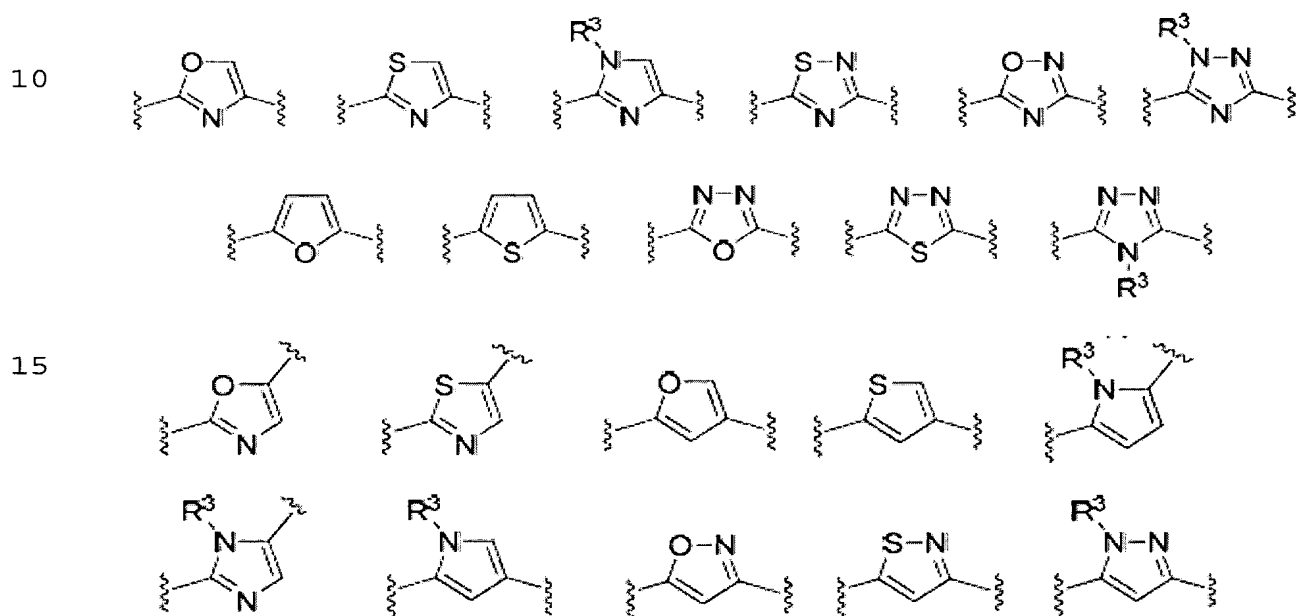
a quatro substituintes selecionados independentemente de halo, oxo, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ haloalquil, C₃₋₇ cicloalquil, CN, NO₂, -OR^a, -NR^aR^b, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCO₂R^b, -S(O)_mR^a, -N^aSO₂R^b e -SO₂NR^aR^b.

5 Para cada um dos grupos acima, cada R^a e R^b é selecionado independentemente de hidrogênio, C₁₋₁₀ alquil, C₁₋₁₀ haloalquil, C₃₋₁₀ cicloalquil, heterociclílico, C₂₋₁₀ alquênico, C₂₋₁₀ alquínico, aril, heteroaril de 5 a 6 membros e aril C₁₋₄ alquil; e em que as porções alifáticas de cada
 10 um de R^a e R^b é opcionalmente substituído com um a três membros selecionados de -ORⁿ, -OC(O)N(Rⁿ)₂, -SRⁿ, -S(O)Rⁿ, -S(O)₂Rⁿ, -S(O)₂N(Rⁿ)₂, -NRⁿS(O)₂Rⁿ, -C(O)N(Rⁿ)₂, -C(O)Rⁿ, -NRⁿC(O)Rⁿ, -NRⁿC(O)N(Rⁿ)₂, -CO₂Rⁿ, -NRⁿCO₂Rⁿ, -CN, -NO₂, -N(Rⁿ)₂ e -NRⁿS(O)₂N(Rⁿ)₂, em que cada Rⁿ é independentemente
 15 hidrogênio ou um C₁₋₆ alquil não substituído; e em que as porções aril e heteroaril são opcionalmente substituídas com de um a três membros selecionados de halogênio, -OR^m, -OC(O)N(R^m)₂, -SR^m, -S(O)R^m, -S(O)₂R^m, -S(O)₂N(R^m)₂, -NR^mS(O)₂R^m, -C(O)N(R^m)₂, -C(O)R^m, -NR^mC(O)R^m, -NR^mC(O)N(R^m)₂,
 20 -CO₂R^m, -NR^mCO₂R^m, -CN, -NO₂, -N(R^m)₂ e -NR^mS(O)₂N(R^m)₂, em que cada R^m é independentemente hidrogênio ou um C₁₋₆ alquil não substituído.

Os compostos aqui fornecidos também incluem quaisquer sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos, bem como
 25 quaisquer isômeros isotopicamente marcados destes. Em geral, os compostos úteis nos métodos aqui descritos são aqueles compostos da fórmula acima, em que o peso molecular do composto é menor do que 1.200, mais preferivelmente menor do que cerca de 1.000, ainda mais preferivelmente
 30 menor do que cerca de 800 e, ainda mais preferivelmente, de

cerca de 200 a cerca de 600.

O anel que possui X, Y e Z como membros do anel será, em um grupo de modalidades, um anel no qual dois de X, Y e Z são selecionados independentemente de O, N, N(R³) e S. Em outro grupo de modalidades, o anel é um no qual os três X, Y e Z são selecionados independentemente de O, N, N(R³) e S. Um grupo de anéis preferidos é representado pelas fórmulas



em que as linhas onduladas indicam as posições de adesão a L ou a A.

Em outro grupo de modalidades, A é CR⁴.

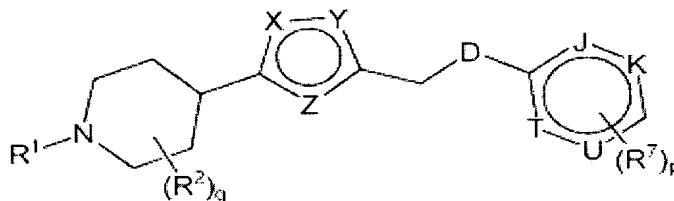
Para cada um dos grupos de modalidades acima, um conjunto adicional de modalidades é aquele no qual r é 1, s é 0 ou 1, q é 0 a 2 e Ar é fenil, opcionalmente substituído com de 1 a 3 substituintes de R⁶. Ainda outro conjunto de modalidades é aquele no qual r é 1, s é 0 ou 1, q é 0 e Ar é selecionado do grupo que consiste em piridil, pirimidinil e pirazinil, cada um dos quais é opcionalmente substituído

com de 1 a 3 substituintes de R^6 . Ainda outro conjunto de modalidades é aquele em que r é 1, s é 0 ou 1, q é 0 a 2 e n é 2. Ainda em outro conjunto de modalidades, r é 1, s é 0 ou 1, q é 0 a 2, n é 2 e um CH_2 é substituído por O.

5 Em outro grupo de modalidades de Fórmula I, r é 1; s é 0 ou 1; q é 0 a 2; n é 2 e um de CH_2 de L é substituído por O, S ou $N(R^5)$; A é selecionado de CH, $C(CH_3)$, CF e $C(OH)$; e o anel que possui X, Y e Z como membros do anel é selecionado de tiazol, oxazol, tiadiazol e oxadiazol. De
10 preferência, Ar é fenil, opcionalmente substituído com de 1 a 3 substituintes de R^6 . Mais preferivelmente, Ar é substituído com de 1 a 2 R^6 substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste em halo, C_{1-10} alquil, C_{1-10} haloalquil, CN, NO_2 , $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-COR^a$, $-CO_2R^a$,
15 $-CONR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCO_2R^b$, $-S(O)_mR^a$, $-NR^aS(O)_mR^b$, $-SO_2NR^aR^b$, um grupo heterociclo de 4 a 5 membros, aril e um grupo heteroaril de 5 a 6 membros. Em algumas modalidades, cada R^6 é selecionado independentemente do grupo que consiste em halo, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCO_2R^b$, $-S(O)_mR^a$, $-NR^aS(O)_mR^b$,
20 $-SO_2NR^aR^b$, um grupo heterociclo de 4 a 5 membros, aril e um grupo heteroaril de 5 a 6 membros. Dentro de cada um dos grupos de modalidades e modalidades preferidas, um grupo de modalidades preferidas adicionais é aquele em que R^1 é um grupo heteroaril de 5 a 10 membros, e é opcionalmente
25 substituído com um a dois substituintes selecionados independentemente de halo, C_{1-10} alquil, C_{1-10} haloalquil, C_{3-7} cicloalquil, C_{2-10} alquenil, C_{2-10} alquinil, aril, heteroaril, CN, NO_2 , $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCO_2R^b$, $-S(O)_mR^a$, $-N^aS(O)_2R^b$, e $-SO_2NR^aR^b$. Ainda mais preferidas são
30 aquelas modalidades nas quais R^1 é uma piridina ou

pirimidina, e é opcionalmente substituído com um a dois
 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁₋₁₀
 alquil, C₁₋₁₀ haloalquil, C₃₋₇ cicloalquil, C₂₋₁₀ alquenil,
 C₂₋₁₀ alquinil, aril, heteroaril, CN, NO₂, -OR^a, -NR^aR^b,
 5 -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCO₂R^b, -S(O)_mR^a, -N^aS(O)₂R^b, e
 -SO₂NR^aR^b. Ainda em outro grupo de modalidades, R¹ é
 selecionado do grupo que consiste em -X¹-COR^a, -X¹-CO₂R^a,
 -X¹-CONR^aR^b e -SO₂R^a.

Em outro aspecto, esta invenção fornece um composto
 10 representado pela Fórmula II.



15 (II)

Em que as letras X, Y e Z são selecionadas, cada uma
 independentemente, do grupo que consiste em O, N, S e
 C(R³), e pelo menos um de X, Y e Z é O, N, NR⁸ ou S; J, K,
 T e U são selecionados, cada um independentemente, do grupo
 20 que consiste em C e N; o subscrito p é um número inteiro de
 0 a 4; e o subscrito q é um número inteiro de 0 a 4.

Na Fórmula II, R¹ é um membro selecionado do grupo que
 consiste em H, C₁₋₁₀ alquil, C₁₋₁₀ alquil substituído, C₃₋₇
 cicloalquil, C₂₋₁₀ alquenil, C₂₋₁₀ alquinil, -X¹-COR^a,
 25 -X¹-CO₂R^a, -X¹-CONR^aR^b, SO₂R^a, um grupo heterociclo de 4 a 7
 membros, aril e um grupo heteroaril de 5 a 10 membros, em
 que cada um dos referidos grupos cicloalquil, grupos
 heterociclo, grupos aril e heteroaril é opcionalmente
 substituído com de 1 a 4 substituintes selecionados
 30 independentemente de halo, C₁₋₁₀ alquil, C₁₋₁₀ alquil

substituído, C₃₋₇ cicloalquil, C₂₋₁₀ alquenil, C₂₋₁₀ alquinil, aril, heteroaril, CN, -NR^aCOR^b, -NR^aCONR^aR^b, -NO₂, -OR^a, -NR^aR^b, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -S(O)_mR^a, -NR^aS(O)₂R^b e -SO₂NR^aR^b ou, opcionalmente, R^a e R^b são combinados para
 5 formar um anel de quatro, cinco ou seis membros, e X¹ é selecionado do grupo que consiste em uma ligação, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, -C(O)- e -C(O)-(CH₂)₁₋₄-, em que as porções alifáticas de X¹ são opcionalmente substituídas com um a três membros selecionados de halogênio, C₁₋₄ alquil,
 10 C₁₋₄ alquil substituído e C₁₋₄ haloalquil.

Em relação a R², cada R² é um membro selecionado independentemente do grupo que consiste em halogênio, C₁₋₅ alquil, C₁₋₅ alquil substituído, C₃₋₇ cicloalquil, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -OR^a, -NR^aR^b, -NR^aCOR^b, -SOR^a R^b, -SO₂R^a e
 15 -SO₂NR^aR^b, e em que, quando o subscrito q é 2 e R² é alquil ou alquil substituído, os dois membros de R² podem ser opcionalmente ciclizados para formar um anel.

R³ é um membro selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, C₁₋₄ alquil, e C₁₋₄ haloalquil.

20 Cada R⁷ de Fórmula II é selecionado independentemente do grupo que consiste em halo, C₁₋₁₀ alquil, C₁₋₁₀ alquil substituído, C₃₋₇ cicloalquil, C₂₋₁₀ alquenil, C₂₋₁₀ alquinil, CN, NO₂, -OR^a, -NR^aR^b, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCO₂R^b, -NR^aCONR^aR^b, -S(O)_mR^a, -NR^aS(O)_mR^b, -SO₂NR^aR^b, um
 25 grupo heterociclo de 4 a 7 membros, aril e um grupo heteroaril de 5 a 10 membros, em que cada um dos referidos grupos heterociclo, dos referidos grupos aril e heteroaril são opcionalmente substituídos com de um a quatro substituintes selecionados independentemente de halo, oxo,
 30 C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ haloalquil, C₃₋₇ cicloalquil, CN, NO₂, -OR^a,

-NR^aR^b, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCO₂R^b,
 -NR^aCONR^aR^b, -S(O)_mR^a, -NR^aSO₂R^b e -SO₂NR^aR^b, e em que o
 subscrito m é um número inteiro de 0 a 2 ou, opcionalmente,
 R^a e R^b são combinados para formar um anel de quatro, cinco
 5 ou seis membros.

R⁸ é um membro selecionado independentemente do grupo
 que consiste em hidrogênio, C₁₋₄ alquil e C₁₋₄ haloalquil.

Para cada um dos grupos acima, cada R^a e R^b é
 selecionado independentemente do grupo que consiste em
 10 hidrogênio, C₁₋₁₀ alquil, C₁₋₁₀ haloalquil, C₃₋₁₀ cicloalquil,
 heterociclil, C₂₋₁₀ alquenil, C₂₋₁₀ alquinil, aril, heteroaril
 de 5 a 6 membros e aril C₁₋₄ alquil; e em que as porções
 alifáticas de cada um dos referidos R^a e R^b são
 opcionalmente substituídas com um a três membros
 15 selecionados do grupo que consiste em halo, -ORⁿ, -OCORⁿ,
 -OC(O)N(Rⁿ)₂, -SRⁿ, -S(O)Rⁿ, -S(O)₂Rⁿ, -S(O)₂N(Rⁿ)₂,
 -NRⁿS(O)₂Rⁿ, -C(O)N(Rⁿ)₂, -C(O)Rⁿ, -NRⁿC(O)Rⁿ, -NRⁿC(O)N(Rⁿ)₂,
 -CO₂Rⁿ, -NRⁿCO₂Rⁿ, -CN, -NO₂, -N(Rⁿ)₂ e -NRⁿS(O)₂N(Rⁿ)₂, em que
 cada Rⁿ é independentemente hidrogênio ou um C₁₋₆ alquil não
 20 substituído; e em que as porções aril e heteroaril são
 opcionalmente substituídas com de um a três membros
 selecionados de halogênio, -OR^m, -OC(O)N(R^m)₂, -SR^m,
 -S(O)R^m, -S(O)₂R^m, -S(O)₂N(R^m)₂, -NR^mS(O)₂R^m, -C(O)N(R^m)₂,
 -C(O)R^m, -NR^mC(O)R^m, -NR^mC(O)N(R^m)₂, -CO₂R^m, -NR^mCO₂R^m, -CN,
 25 -NO₂, -N(R^m)₂ e -NR^mS(O)₂N(R^m)₂, em que cada R^m é
 independentemente hidrogênio ou um C₁₋₆ alquil não
 substituído.

Os compostos aqui fornecidos também incluem quaisquer
 sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos, bem como
 30 quaisquer isômeros isotopicamente marcados destes. Em

geral, os compostos úteis nos métodos aqui descritos são aqueles compostos da fórmula acima, em que o peso molecular do composto é menor do que 1.200, mais preferivelmente menor do que cerca de 1.000, ainda mais preferivelmente menor do que cerca de 800 e, ainda mais preferivelmente, de cerca de 200 a cerca de 600.

Em uma modalidade, um grupo R^1 preferido é selecionado do grupo que consiste em $-X^1-COR^a$, $-X^1-CO_2R^a$, $-X^1-CONR^aR^b$, SO_2R^a , aril, heteroaril, aril substituído e heteroaril substituído. Quando R^1 é um substituinte aromático, R^1 é selecionado preferivelmente do grupo que consiste em piridil, piridil substituído, pirimidinil, pirimidinil substituído, pirazinil, pirazinil substituído, piridazinil, piridazinil substituído, fenil, fenil substituído, imidazolil, triazolil, triazolil substituído, imidazolil substituído, oxazolil, oxazolil substituído, tiazolil, tiazolil substituído, oxadiazolil, oxadiazolil substituído, tetrazolil e tetrazolil substituído.

Quando R^1 é um substituinte aromático, por exemplo, aril ou heteroaril, R^1 pode ser substituído com um a três substituintes selecionados do grupo que consiste em C_{1-10} alquil, C_{1-10} haloalquil, C_{3-7} cicloalquil, aril, heteroaril, NO_2 , $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-S(O)_mR^a$, $-NR^aS(O)_2R^b$ e $-SO_2NR^aR^b$.

Em uma modalidade, um R^2 preferido é um membro selecionado independentemente do grupo que consiste em halo, C_{1-5} alquil, C_{1-5} haloalquil, e o subscrito q é um número inteiro de 0 a 2.

Em outra modalidade preferida, D é O. Em compostos de Fórmula II, quando D é O, um grupo R^1 preferido é

selecionado do grupo que consiste em $-X^1-COR^a$, $-X^1-CO_2R^a$, $-X^1-CONR^aR^b$, SO_2R^a , aril, heteroaril, aril substituído e heteroaril substituído. Quando R^1 é um substituinte aromático, R^1 é selecionado preferivelmente do grupo que

5 consiste em piridil, piridil substituído, pirimidinil, pirimidinil substituído, pirazinil, pirazinil substituído, piridazinil, piridazinil substituído, fenil, fenil substituído, imidazolil, triazolil, triazolil substituído, imidazolil substituído, oxazolil, oxazolil substituído,

10 tiazolil, tiazolil substituído, oxadiazolil, oxadiazolil substituído, tetrazolil e tetrazolil substituído.

Adicionalmente, quando D é O e R^1 é um substituinte aromático, por exemplo, aril ou heteroaril, R^1 pode ser substituído com um a três substituintes selecionados do

15 grupo que consiste em C_{1-10} alquil, C_{1-10} haloalquil, C_{3-7} cicloalquil, aril, heteroaril, NO_2 , $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-S(O)_mR^a$, $-NR^aS(O)_2R^b$ e $-SO_2NR^aR^b$.

Ainda outra modalidade desta invenção é um composto de Fórmula II nos quais J, K, T e U são todos C. Nessa

20 modalidade, um grupo R^1 preferido é selecionado do grupo que consiste em $-X^1-COR^a$, $-X^1-CO_2R^a$, $-X^1-CONR^aR^b$, SO_2R^a , aril, heteroaril, aril substituído e heteroaril substituído. Quando R^1 é um substituinte aromático, R^1 é selecionado preferivelmente do grupo que consiste em piridil, piridil

25 substituído, pirimidinil, pirimidinil substituído, pirazinil, pirazinil substituído, piridazinil, piridazinil substituído, fenil, fenil substituído, imidazolil, triazolil, triazolil substituído, imidazolil substituído, oxazolil, oxazolil substituído, tiazolil, tiazolil

30 substituído, oxadiazolil, oxadiazolil substituído,

tetrazolil e tetrazolil substituído. Além disso, quando J, K, T e U são, todos, C, e R^1 é um substituinte aromático, por exemplo, aril ou heteroaril, R^1 pode ser substituído com um a três substituintes selecionados do grupo que
 5 consiste em C_{1-10} alquil, C_{1-10} haloalquil, C_{3-7} cicloalquil, aril, heteroaril, NO_2 , $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-S(O)_mR^a$, $-NR^aS(O)_2R^b$ e $-SO_2NR^aR^b$.

Uma modalidade desta invenção compreende compostos de Fórmula II nos quais o subscrito p é um número inteiro de 1
 10 a 3 e cada R^7 é selecionado independentemente do grupo que consiste em halo, C_{1-10} alquil, C_{1-10} haloalquil, CN, NO_2 , $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-COR^a$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCO_2R^b$, $-S(O)_mR^a$, $-NR^aS(O)_mR^b$, $-SO_2NR^aR^b$, um grupo heterociclo de 4 a 7 membros, aril e um grupo heteroaril de 5 a 10 membros, em
 15 que cada um dos referidos grupos heterociclo, dos referidos grupos aril e heteroaril são opcionalmente substituídos com de um a quatro substituintes selecionados independentemente de halo, oxo, C_{1-4} alquil, C_{1-4} haloalquil, C_{3-7} cicloalquil, CN, NO_2 , $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCO_2R^b$,
 20 $-S(O)_mR^a$, $-NR^aSO_2R^b$ e $-SO_2NR^aR^b$ e em que o subscrito m é um número inteiro de 0 a 2.

Ainda outro aspecto desta invenção fornece compostos de Fórmula II nos quais J, K, T e U são todos C; um grupo R^1 preferido é selecionado do grupo que consiste em
 25 $-X^1-COR^a$, $-X^1-CO_2R^a$, $-X^1-CONR^aR^b$, SO_2R^a , aril, heteroaril, aril substituído e heteroaril substituído. Quando R^1 é um substituinte aromático, R^1 é selecionado preferivelmente do grupo que consiste em piridil, piridil substituído, pirimidinil, pirimidinil substituído, pirazinil, pirazinil
 30 substituído, piridazinil, piridazinil substituído, fenil,

fenil substituído, imidazolil, triazolil, triazolil substituído, imidazolil substituído, oxazolil, oxazolil substituído, tiazolil, tiazolil substituído, oxadiazolil, oxadiazolil substituído, tetrazolil e tetrazolil substituído; e o subscrito p é um número inteiro de 1 a 3 e cada R^7 é selecionado independentemente do grupo que consiste em halo, C_{1-10} alquil, C_{1-10} haloalquil, CN, NO_2 , $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-COR^a$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCO_2R^b$, $-S(O)_mR^a$, $-NR^aS(O)_mR^b$, $-SO_2NR^aR^b$, um grupo heterociclo de 4 a 7 membros, aril e um grupo heteroaril de 5 a 10 membros, em que cada um dos referidos grupos heterociclo, dos referidos grupos aril e heteroaril é opcionalmente substituído com de um a quatro substituintes selecionados independentemente de halo, oxo, C_{1-4} alquil, C_{1-4} haloalquil, C_{3-7} cicloalquil, CN, NO_2 , $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCO_2R^b$, $-S(O)_mR^a$, $-NR^aSO_2R^b$, e $-SO_2NR^aR^b$ e em que o subscrito m é um número inteiro de 0 a 2. Opcionalmente, R^1 é substituído com um a três substituintes selecionados do grupo que consiste em C_{1-10} alquil, C_{1-10} haloalquil, C_{3-7} cicloalquil, aril, heteroaril, NO_2 , $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-S(O)_mR^a$, $-NR^aS(O)_2R^b$ e $-SO_2NR^aR^b$.

Uma modalidade adicional dos compostos da invenção são compostos de Fórmula II, nos quais pelo menos um de J, K, T e U é N. Nessa modalidade, D é O, S, ou NR^8 .

Uma modalidade preferida de Fórmula II fornece compostos nos quais pelo menos um de J, K, T e U é N e D é O.

Em compostos de Fórmula II quando pelo menos um de J, K, T e U é N e D é O, um grupo R^1 preferido é selecionado do grupo que consiste em $-X^1-COR^a$, $-X^1-CO_2R^a$, $-X^1-CONR^aR^b$,

SO_2R^a , aril, heteroaril, aril substituído e heteroaril substituído. Quando R^1 é um substituinte aromático, R^1 é selecionado preferivelmente do grupo que consiste em piridil, piridil substituído, pirimidinil, pirimidinil substituído, pirazinil, pirazinil substituído, piridazinil, piridazinil substituído, fenil, fenil substituído, imidazolil, imidazolil substituído, triazolil, triazolil substituído, oxazolil, oxazolil substituído, tiazolil, tiazolil substituído, oxadiazolil, oxadiazolil substituído, tetrazolil e tetrazolil substituído; e o subscrito p é um número inteiro de 1 a 3 e cada R^7 é selecionado independentemente do grupo que consiste em halo, C_{1-10} alquil, C_{1-10} haloalquil, CN, NO_2 , $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{COR}^a$, $-\text{CO}_2\text{R}^a$, $-\text{CONR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{COR}^b$, $-\text{NR}^a\text{CO}_2\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_m\text{R}^b$, $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$, um grupo heterociclo de 4 a 7 membros, aril e um grupo heteroaril de 5 a 10 membros, em que cada um dos referidos grupos heterociclo, dos referidos grupos aril e heteroaril é opcionalmente substituído com de um a quatro substituintes selecionados independentemente de halo, oxo, C_{1-4} alquil, C_{1-4} haloalquil, C_{3-7} cicloalquil, CN, NO_2 , $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{CO}_2\text{R}^a$, $-\text{CONR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{COR}^b$, $-\text{NR}^a\text{CO}_2\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ e $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ e em que o subscrito m é um número inteiro de 0 a 2. Opcionalmente, R^1 é substituído com um a três substituintes selecionados do grupo que consiste em C_{1-10} alquil, C_{1-10} haloalquil, C_{3-7} cicloalquil, aril, heteroaril, NO_2 , $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{CO}_2\text{R}^a$, $-\text{CONR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ e $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$.

Uma modalidade preferida fornece compostos de Fórmula II nos quais quando pelo menos um de J, K, T e U é N e D é O e R^1 é como descrito no parágrafo acima, o subscrito p é

um número inteiro de 1 a 3 e cada R^7 é selecionado independentemente do grupo que consiste em halo, C_{1-10} alquil, C_{1-10} haloalquil, CN, NO_2 , $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-COR^a$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCO_2R^b$, $-S(O)_mR^a$, $-NR^aS(O)_mR^b$, $-SO_2NR^aR^b$,
 5 um grupo heterociclo de 4 a 7 membros, aril e um grupo heteroaril de 5 a 10 membros, em que cada um dos referidos grupos heterociclo, dos referidos grupos aril e heteroaril é opcionalmente substituído com de um a quatro substituintes selecionados independentemente de halo, oxo,
 10 C_{1-4} alquil, C_{1-4} haloalquil, C_{3-7} cicloalquil, CN, NO_2 , $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCO_2R^b$, $-S(O)_mR^a$, $-NR^aSO_2R^b$, e $-SO_2NR^aR^b$ e em que o subscrito m é um número inteiro de 0 a 2.

Ainda outro composto de Fórmula II preferido fornece
 15 compostos nos quais J, T e U são todos C, e D é O, S, ou NR^8 .

Um composto de Fórmula II ainda mais preferido fornece compostos nos quais J, T e U são todos C, e D é O.

Para compostos de Fórmula II quando J, T e U são todos
 20 C, e D é O, o grupo R^7 é um membro selecionado independentemente do grupo que consiste em halo, C_{1-10} alquil, C_{1-10} haloalquil, CN, NO_2 , $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-COR^a$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCO_2R^b$, $-S(O)_mR^a$, $-NR^aS(O)_mR^b$, $-SO_2NR^aR^b$,
 um grupo heterociclo de 4 a 5 membros, e um grupo
 25 heteroaril de 5 a 6 membros e em que o subscrito m é um número inteiro de 0 a 2. Grupos R^7 preferidos são selecionados independentemente do grupo que consiste em halo, C_{1-5} alquil, C_{1-5} haloalquil, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$ e grupo heteroaril de 5 membros. Grupos R^7 ainda mais preferidos
 30 são selecionados independentemente do grupo que consiste em

flúor, cloro, metil, etil, $-\text{CF}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, imidazolil, triazolil, e tetrazolil e em que o subscrito p é um número inteiro de 1 a 2.

Na Fórmula II, quando J, T e U são todos C e D é O, compostos preferidos são compostos nos quais o grupo R^7 é um membro selecionado independentemente do grupo que consiste em halo, C_{1-10} alquil, C_{1-10} haloalquil, CN, NO_2 , $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{COR}^a$, $-\text{CO}_2\text{R}^a$, $-\text{CONR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{COR}^b$, $-\text{NR}^a\text{CO}_2\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_m\text{R}^b$, $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$, um grupo heterociclo de 4 a 5 membros e um grupo heteroaril de 5 a 6 membros e em que o subscrito m é um número inteiro de 0 a 2, e cada R^2 é um membro selecionado independentemente do grupo que consiste em halo, C_{1-5} alquil, C_{1-5} haloalquil, e o subscrito q é um número inteiro de 0 a 2. Grupos R^7 preferidos são selecionados independentemente do grupo que consiste em halo, C_{1-5} alquil, C_{1-5} haloalquil, $-\text{SOR}^a$, $-\text{SO}_2\text{R}^a$ e grupo heteroaril de 5 membros. Grupos R^7 ainda mais preferidos são selecionados independentemente do grupo que consiste em flúor, cloro, metil, etil, $-\text{CF}_3$, $-\text{SO}_2$ C_{1-3} alquil, imidazolil, triazolil e tetrazolil, e em que o subscrito p é um número inteiro de 1 a 2.

Outra modalidade da invenção fornece compostos de Fórmula II nos quais, quando J, T e U são todos C, e D é O, o grupo R^7 é um membro como descrito acima e R^1 é selecionado do grupo que consiste em $-\text{X}^1-\text{COR}^a$, $-\text{X}^1\text{CO}_2\text{R}^a$, $-\text{X}^1-\text{CONR}^a\text{R}^b$, SO_2R^a , aril, heteroaril, aril substituído e heteroaril substituído. Um grupo R^1 preferido é selecionado do grupo que consiste em aril, heteroaril, aril substituído e heteroaril substituído. Ainda mais preferidos são os compostos nos quais R^1 é selecionado do grupo que consiste

em piridil, piridil substituído, pirimidinil, pirimidinil substituído, pirazinil, pirazinil substituído, piridazinil, piridazinil substituído, fenil, fenil substituído, imidazolil, triazolil, triazolil substituído, imidazolil substituído, oxazolil, oxazolil substituído, tiazolil, tiazolil substituído, oxadiazolil, oxadiazolil substituído, tetrazolil e tetrazolil substituído. Ainda mais preferidos são os compostos nos quais R^1 é selecionado do grupo que consiste em pirimidinil, pirimidinil substituído, oxadiazolil, oxadiazolil substituído e $-X^1-CO_2R^a$ e em que X^1 é uma ligação.

Compostos da invenção preferidos adicionais são compostos nos quais, J, T e U são todos C; e D é O, X é S, Y é C, Z é N; R^1 é selecionado do grupo que consiste em pirimidinil, pirimidinil substituído, piridil e piridil substituído, cada R^7 é selecionado independentemente do grupo que consiste em flúor e tetrazolil.

Em um aspecto, esta invenção fornece um método de tratamento de uma doença ou condição selecionada do grupo que consiste em diabetes Tipo I, diabetes Tipo II e síndrome metabólica. O método compreende a administração a um indivíduo que necessita de tal tratamento de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I ou de Fórmula II.

Outro aspecto desta invenção fornece métodos de estimulação da produção de insulina em um mamífero que compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I ou de Fórmula II ao mamífero. Em um aspecto, a célula-beta do pâncreas é estimulada para produzir insulina.

Ainda outro aspecto desta invenção fornece métodos de estimulação da secreção ou produção de insulina glicose-dependente em um mamífero que compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I ou de
5 Fórmula II ao mamífero. Em um aspecto, a célula-beta do pâncreas é estimulada para secretar insulina.

Um aspecto adicional desta invenção é um método de redução da glicemia em um mamífero. O método compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto de
10 Fórmula I ou de Fórmula II ao mamífero. O método ainda compreende etapas para medir os níveis sanguíneos de glicose, antes e depois da administração de um composto da invenção. Os níveis sanguíneos de glicose são facilmente medidos por numerosos dispositivos para monitoramento de
15 glicose disponíveis comercialmente que medem a glicemia a partir de amostras de sangue ou urina. A glicemia também pode ser medida por glicosímetros disponíveis comercialmente que não necessitam de amostras de sangue ou urina. O Exemplo Biológico 5 fornece métodos de medição dos
20 níveis de glicose.

Em outra modalidade, esta invenção fornece um método de redução de triglicerídeos sanguíneos em um mamífero. O método compreende a administração uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I ou de Fórmula II ao mamífero. O
25 método ainda compreende etapas para medir os níveis sanguíneos de triglicerídeos, antes e depois da administração de um composto da invenção. Os níveis sanguíneos de triglicerídeos são facilmente medidos por numerosos dispositivos disponíveis comercialmente que medem
30 os níveis sanguíneos de triglicerídeo a partir de amostras

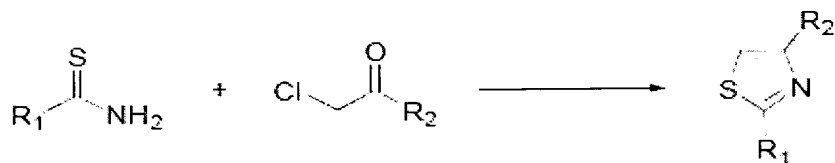
de sangue. O Exemplo Biológico 6 fornece métodos de medição dos níveis de triglicerídeos.

Preparação de Compostos da invenção

Os compostos da presente invenção podem ser preparados de diversas formas familiares àqueles habilitados na técnica de síntese orgânica. A via sintética de compostos na presente invenção não se limita aos métodos apresentados abaixo ou como fornecidos nos Exemplos. Compostos individuais podem necessitar de manipulação das condições a fim de acomodar vários grupos funcionais, e podem necessitar do uso apropriado de grupos de proteção. A purificação, se necessária, pode ser obtida em uma coluna de sílica gel eluída com o sistema de solvente orgânico apropriado. Além disso, pode ser empregada HPLC de fase reversa ou recristalização.

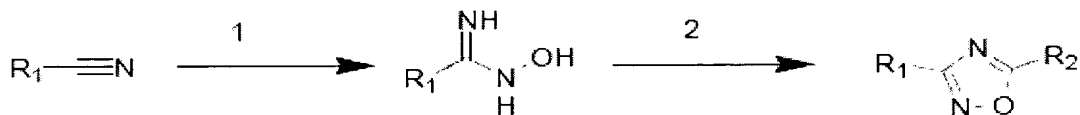
Um aspecto da presente invenção fornece métodos de aumento dos níveis intracelulares de AMP cíclico (AMPC) em uma célula que expressa GPR119. O método compreende a exposição de uma célula que expressa GPR119 a um composto como aqui descrito. Os níveis de AMP cíclico são determinados pelos métodos aqui revelados. Células preferidas que expressam GPR119 são células pancreáticas, células da ilhota, células-beta, células endócrinas intestinais, e células L ou células K.

Compostos de tiazol de Fórmula I selecionados podem ser preparados com o uso dos métodos descritos de forma geral no Esquema 1.

Esquema 1

De acordo com o Esquema 1, uma tioamida pode ser condensada com uma clorometil cetona para formar um intermediário tiazol adequado. As manipulações dos grupos R_1 e R_2 podem ser realizadas como apresentado nos Exemplos abaixo.

Similarmente, compostos de oxadiazol de Fórmula I podem ser preparados como mostrado de forma geral no Esquema 2.

Esquema 2

Aqui, o tratamento de uma nitrila adequada com $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ na presença de K_2CO_3 (etapa 1) fornece a N-hidróxi amidina, que pode ser convertida em compostos de oxadiazol usando, por exemplo, R_2COOH , isobutilcloroformato e trietilamina. Como acima, a manipulação posterior de R_1 e R_2 pode ser realizada como apresentado nos Exemplos abaixo.

Composições e métodos de tratamento

De acordo com a presente invenção, uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula I pode ser usada para a preparação de uma composição farmacêutica útil para o tratamento de diabetes Tipo II e/ou redução do nível plasmático de glicose. Além disso, uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula I pode ser usada para a preparação de uma composição farmacêutica

útil para o tratamento de outras indicações que incluem diabetes como um componente, por exemplo, síndrome metabólica, além de indicações que podem ser melhoradas em consequência da produção aumentada de insulina (por exemplo, os estágios iniciais do diabetes Tipo I).

As composições da invenção podem incluir compostos de Fórmula I e Fórmula II, sais farmaceuticamente aceitáveis destes, ou um precursor hidrolisável deste. Em geral, o composto é misturado com veículos ou excipientes adequados em uma quantidade terapeuticamente eficaz. Os termos "dose terapeuticamente eficaz", "quantidade terapeuticamente eficaz" ou, de forma intercambiável, "dose farmacologicamente aceitável" ou "quantidade farmacologicamente aceitável" significam que uma quantidade suficiente do composto da presente invenção e um veículo farmaceuticamente aceitável estarão presentes a fim de se obter um resultado desejado, por exemplo, o alívio de um sintoma ou complicação do diabetes Tipo II.

Os compostos de Fórmula I e Fórmula II que são usados nos métodos da presente invenção podem ser incorporados em diversas formulações para administração terapêutica. Mais particularmente, os compostos de Fórmula I e Fórmula II podem ser formulados em composições farmacêuticas por combinação com veículos ou diluentes farmaceuticamente aceitáveis apropriados, e podem ser formulados em preparações em formas sólidas, semi-sólidas, líquidas ou gasosas, tais como comprimidos, cápsulas, pílulas, pós, grânulos, drágeas, géis, caldos, pomadas, soluções, supositórios, injeções, inalantes e aerossóis. Dessa forma, a administração dos compostos pode ser obtida de várias

formas, incluindo administração oral, bucal, retal, parenteral, intraperitoneal, intradérmica, transdérmica e/ou intratraqueal. Além disso, o composto pode ser administrado de uma forma local, e não sistêmica, em uma
5 formulação de depósito ou de liberação sustentada. Além disso, os compostos podem ser administrados em um lipossomo.

Os compostos de Fórmula I e Fórmula II podem ser formulados com excipientes, diluentes ou veículos comuns, e compactados em comprimidos, ou formulados como elixires ou
10 soluções para administração oral conveniente, ou administrados pela via intramuscular ou intravenosa. Os compostos podem ser administrados por via transdérmica, e podem ser formulados como formas de dosagem de liberação sustentada e semelhantes. Os Compostos de Fórmula I ou de
15 Fórmula II podem ser administrados isoladamente, em combinação entre eles, ou podem ser usados em combinação com outros compostos conhecidos (veja "Terapia combinada" abaixo).

20 Formulações adequadas para uso na presente invenção são encontradas em "Remington's Pharmaceutical Sciences" (Mack Publishing Company (1985) Philadelphia, PA, 17ª Edição), que é aqui incorporado por referência. Além disso, para uma breve revisão sobre os métodos para a liberação de
25 fármacos, veja Langer, *Science* (1990) 249: 1.527-1.533, que é aqui incorporado por referência. As composições farmacêuticas aqui descritas podem ser fabricadas de uma forma que é conhecida por aqueles habilitados na técnica, ou seja, por meio de processos convencionais de mistura,
30 dissolução, granulação, produção de drágeas, trituração,

emulsificação, encapsulação, aprisionamento ou liofilização. Os métodos e excipientes seguintes são meramente exemplares e não são de modo algum limitantes.

Para injeção, os compostos podem ser formulados em 5 preparações por sua dissolução, suspensão ou emulsificação em um solvente aquoso ou não aquoso, por exemplo, óleos vegetais ou outros óleos similares, glicerídeos sintéticos de ácido alifático, ésteres de ácidos alifáticos superiores ou propileno glicol; e, se desejado, com aditivos 10 convencionais, tais como solubilizantes, agentes isotônicos, agentes de suspensão, agentes emulsificantes, estabilizantes e conservantes. De preferência, os compostos da presente invenção podem ser formulados em soluções aquosas, preferivelmente em tampões fisiologicamente 15 compatíveis, tais como solução de Hanks, solução de Ringer ou tampão de solução salina fisiológica. Para administração transmucosa, são usados na formulação penetrantes apropriados para a barreira a ser permeada. Esses penetrantes são geralmente conhecidos na técnica.

20 Para administração oral, os compostos de Fórmula I ou de Fórmula II podem ser formulados facilmente por combinação com veículos farmacêuticamente aceitáveis que são bem conhecidos na técnica. Esses veículos permitem que os compostos sejam formulados como comprimidos, pílulas, 25 drágeas, cápsulas, emulsões, suspensões lipofílicas e hidrofílicas, líquidos, géis, xaropes, caldos, suspensões e semelhantes, para ingestão oral por um paciente a ser tratado. As preparações farmacêuticas para uso oral podem ser obtidas por mistura dos compostos com um excipiente 30 sólido, opcionalmente triturando-se a mistura resultante, e

processando-se a mistura de grânulos, após adição de auxiliares adequados, se desejado, para se obter comprimidos ou núcleos de drágeas. Excipientes adequados são, em particular, enchimentos como, por exemplo, 5 açúcares, incluindo lactose, sacarose, manitol ou sorbitol; preparações de celulose como, por exemplo, amido de milho, amido de trigo, amido de arroz, amido de batata, gelatina, goma tragacanto, metil celulose, hidroxipropilmetil-celulose, carboximetilcelulose sódica e/ou 10 polivinilpirrolidona. Se desejado, podem ser adicionados agentes de desintegração, tais como a polivinil pirrolidona entrecruzada, ágar ou ácido algínico ou um sal deste como, por exemplo, alginato de sódio.

Núcleos de drágeas são fornecidos com revestimentos 15 adequados. Para essa finalidade, podem ser usadas soluções concentradas de açúcar, que podem opcionalmente conter goma arábica, talco, polivinil pirrolidona, carbopol gel, polietileno glicol e/ou dióxido de titânio, soluções de laca e solventes orgânicos ou misturas solventes adequadas. 20 Corantes ou pigmentos podem ser adicionados aos comprimidos ou aos revestimentos das drágeas para identificação ou para caracterizar diferentes combinações de doses do composto ativo.

Preparações farmacêuticas que podem ser usadas incluem 25 cápsulas *push-fit* feitas de gelatina, além de cápsulas macias, lacradas, feitas de gelatina e um plastificante, por exemplo, glicerol ou sorbitol. As cápsulas *push-fit* podem conter os ingredientes ativos em mistura com um enchimento como, por exemplo, lactose, aglutinantes como, 30 por exemplo, amidos, e/ou lubrificantes como, por exemplo,

talco ou estearato de magnésio e, opcionalmente, estabilizantes. Em cápsulas macias, os compostos ativos podem ser dissolvidos ou suspensos em líquidos adequados, tais como óleos graxos, parafina líquida ou polietileno glicóis líquidos. Além disso, podem ser acrescentados estabilizantes. Todas as formulações para administração oral devem estar em dosagens adequadas para essa administração.

Para administração bucal, as composições podem assumir a forma de comprimidos ou losangos formulados de forma convencional.

Para administração por inalação, os compostos para uso de acordo com a presente invenção são liberados convenientemente na forma de uma apresentação de spray em aerossol por embalagens pressurizadas ou um nebulizador, com o uso de um propelente adequado, por exemplo, diclorodifluormetano, triclorofluormetano, diclorotetrafluoretano, dióxido de carbono ou outro gás adequado, ou por inaladores de pó seco sem propelente. No caso de um aerossol pressurizado, a unidade de dosagem pode ser determinada pelo fornecimento de uma válvula para liberar uma quantidade metrificada. Cápsulas e cartuchos, por exemplo, de gelatina, para uso em um inalador ou insuflador, podem ser formulados que contêm uma mistura em pó do composto e uma base de pó adequada como, por exemplo, lactose ou amido.

Os compostos podem ser formulados para administração parenteral por injeção, por exemplo, por injeção em bolo ou infusão contínua. As formulações para injeção podem ser apresentadas em forma de dosagem unitária, por exemplo, em

ampolas ou em recipientes multidoses, com um conservante adicionado. As composições podem assumir as formas de suspensões, soluções ou emulsões em veículos oleosos ou aquosos, e podem conter agentes formuladores como agentes
5 de suspensão, estabilizantes e/ou dispersantes.

As formulações farmacêuticas para administração parenteral incluem soluções aquosas dos compostos ativos em uma forma hidrossolúvel. Adicionalmente, suspensões dos compostos ativos podem ser preparadas como suspensões de
10 injeção oleosas apropriadas. Solventes ou veículos lipofílicos adequados incluem óleos graxos como, por exemplo, óleo de gergelim ou ésteres sintéticos de ácido graxo como, por exemplo, oleato de etila ou triglicerídeos, ou lipossomos. Suspensões de injeção aquosas podem conter
15 substâncias que aumentem a viscosidade da suspensão, por exemplo, sódio carboximetil celulose, sorbitol ou dextrana. Opcionalmente, a suspensão também pode conter estabilizantes adequados ou agentes que aumentem a solubilidade dos compostos que permitam a preparação de
20 soluções altamente concentradas. Alternativamente, o ingrediente ativo pode estar na forma de pó para reconstituição com um veículo adequado, por exemplo, água estéril sem pirogênio, antes do uso.

Os compostos também podem ser formulados em
25 composições retais, tais como supositórios ou enemas de retenção, por exemplo, que contêm bases convencionais de supositório como, por exemplo, manteiga de cacau, carbowaxes, polietileno glicóis ou outros glicerídeos, todos derretendo na temperatura corporal, embora estejam
30 solidificados em temperatura ambiente.

Além das formulações descritas previamente, os compostos também podem ser formulados como uma preparação de depósito. Essas formulações de longa ação podem ser administradas por implantação (por exemplo, por via subcutânea ou intramuscular) ou por injeção intramuscular. Dessa forma, por exemplo, os compostos podem ser formulados com materiais poliméricos ou hidrofóbicos adequados (por exemplo, como uma emulsão em um óleo aceitável) ou resinas de troca iônica, ou como derivados moderadamente solúveis, por exemplo, como um sal moderadamente solúvel.

Alternativamente, podem ser empregados outros sistemas de liberação para compostos farmacêuticos hidrofóbicos. Lipossomos e emulsões são exemplos bem conhecidos de veículos de liberação ou veículos para fármacos hidrofóbicos. Em uma modalidade atualmente preferida, podem ser empregados lipossomos de circulação longa, ou seja, lipossomos protegidos. Esses lipossomos são descritos de forma geral em Woodle, *e cols.*, Patente U.S. N° 5.013.556. Os compostos da presente invenção também podem ser administrados por meios de liberação controlada e/ou dispositivos de liberação, tais como aqueles descritos nas Patentes U.S. N°s 3.845.770, 3.916.899, 3.536.809, 3.598.123 e 4.008.719.

Certos solventes orgânicos como, por exemplo, dimetilsulfóxido ("DMSO"), também podem ser empregados, embora normalmente ao custo de uma maior toxicidade. Adicionalmente, os compostos podem ser liberados com o uso de um sistema de liberação sustentada, por exemplo, matrizes semipermeáveis de polímeros hidrofóbicos sólidos que contêm o agente terapêutico. Foram estabelecidos vários

tipos de materiais de liberação sustentada e todos são bem conhecidos por aqueles habilitados na técnica. Cápsulas de liberação sustentada podem, dependendo de sua natureza química, liberar os compostos por poucas horas até mais de 100 dias.

As composições farmacêuticas também podem compreender veículos ou excipientes de fase sólida ou em gel adequados. Exemplos desses veículos ou excipientes incluem, sem limitação, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio, vários açúcares, amidos, derivados de celulose, gelatina e polímeros como, por exemplo, polietileno glicóis.

Composições farmacêuticas adequadas ao uso na presente invenção incluem composições nas quais os ingredientes ativos estão contidos em uma quantidade terapeuticamente eficaz. A quantidade de composição administrada, evidentemente, irá variar, dependendo do indivíduo tratado, do peso do indivíduo, da gravidade da doença, da forma de administração e da avaliação do médico responsável pela prescrição. A determinação de uma quantidade eficaz está incluída no conhecimento daqueles habilitados na técnica, especialmente à luz da revelação detalhada aqui fornecida.

Para qualquer composto usado no método da presente invenção, uma dose terapeuticamente eficaz pode ser estimada inicialmente a partir de ensaios de cultura de células, modelos animais ou microdosagem de indivíduos humanos.

Além disso, a toxicidade e a eficácia terapêutica dos compostos aqui descritos podem ser determinadas por procedimentos farmacêuticos padronizados em culturas de células ou em animais experimentais, por exemplo, por

determinação da LD₅₀, (a dose letal para 50% da população) e da ED₅₀ (a dose terapeuticamente eficaz em 50% da população). A proporção de doses entre o efeito tóxico e terapêutico é o índice terapêutico, e pode ser expressa
5 como a proporção entre LD₅₀ e ED₅₀. Compostos que exibem índices terapêuticos elevados são preferidos. Os dados obtidos por esses ensaios de cultura de células e de estudos animais podem ser usados na formulação de uma faixa de dosagem que não seja toxica para uso em seres humanos. A
10 dosagem desses compostos se situa preferivelmente dentro de uma faixa de concentrações circulantes que incluem a ED₅₀ com pouca ou nenhuma toxicidade. A dosagem pode variar dentro dessa faixa, dependendo da forma de dosagem empregada e da via de administração utilizada. A
15 formulação, a via de administração e a dosagem exatas podem ser escolhidas pelo médico do indivíduo à luz da condição do paciente (veja, por exemplo, Fingl, e cols., 1975 Em: "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Capítulo 1).

A quantidade de composto ativo que pode ser combinada
20 com um material de transporte para produzir uma única forma de dosagem irá variar, dependendo da doença tratada, da espécie de mamífero e do modo de administração em particular. No entanto, como diretriz geral, doses unitárias adequadas para os compostos da presente invenção
25 podem conter, por exemplo, preferivelmente entre 0,1 mg até cerca de 1.000 mg do composto ativo. Uma dose unitária preferida é entre 1 mg até cerca de 100 mg. Uma dose unitária mais preferida é entre 1 mg até cerca de 20 mg. Essas doses unitárias podem ser administradas mais de uma
30 vez por dia, por exemplo, 2, 3, 4, 5 ou 6 vezes ao dia, mas

preferivelmente 1 ou 2 vezes por dia, de tal forma que a dosagem total para um adulto de 70 kg esteja na faixa de 0,001 a cerca de 15 mg por kg de peso do indivíduo por administração. Uma dosagem preferida é de 0,01 a cerca de 1,5 mg por kg de peso do indivíduo por administração, e essa terapia pode se prolongar por várias semanas ou meses e, em alguns casos, anos. Será subentendido, no entanto, que o nível de dose específico para qualquer paciente em particular dependerá de diversos fatores, incluindo a atividade do composto específico empregado; a idade, o peso corporal, a saúde geral, o sexo e a dieta do indivíduo tratado; o momento e a via de administração; a taxa de excreção; outros fármacos que foram administrados previamente; e a gravidade da doença em particular submetida à terapia, como está dentro dos conhecimentos daqueles habilitados na técnica.

Uma dosagem típica pode ser de um comprimido de 1 mg até cerca de 20 mg tomados uma vez por dia ou várias vezes por dia, ou uma cápsula ou um comprimido de liberação programada tomado uma vez por dia e contendo um teor proporcionalmente maior do ingrediente ativo. O efeito de liberação programada pode ser obtido por materiais de cápsula que se dissolvem em diferentes valores de pH, por cápsulas que liberam lentamente por pressão osmótica, ou por qualquer outro meio conhecido de liberação controlada.

Pode ser necessário usar dosagens fora dessas faixas em alguns casos, como ficará evidente para aqueles habilitados na técnica. Além disso, observa-se que o médico responsável pelo tratamento saberá como e quando interromper, ajustar ou terminar a terapia em conjunto com

a resposta individual do paciente.

Terapia combinada

Como observado acima, os compostos da presente invenção serão usados, em alguns casos, em combinação com outros agentes terapêuticos para a produção de um efeito desejado. A seleção de agentes adicionais dependerá, em grande parte, da terapia-alvo desejada (veja, por exemplo, Turner N., e cols., *Prog. Drug Res.* (1998) 51: 33-94; Haffner S., *Diabetes Care* (1998) 21: 160-178; e DeFronzo R., e cols. (eds.), *Diabetes Reviews* (1997) Vol. 5 No. 4). Vários estudos investigaram os benefícios de terapias combinadas com agentes orais (veja, por exemplo, Mahler R., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (1999) 84: 1.165-71; "United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: UKPDS" 28, *Diabetes Care* (1998) 21: 87-92; Bardin C.W. (ed.), "Current Therapy in Endocrinology and Metabolism", 6ª Edição (Mosby-Year Book, Inc., St. Louis, MO 1997); Chiasson J., e cols., *Ann. Intern. Med.* (1994) 121: 928-935; Coniff R., e cols., *Clin. Ther.* (1997) 19: 16-26; Coniff R., e cols., *Am. J. Med.* (1995) 98: 443-451; e Iwamoto Y., e cols., *Diabet. Med.* (1996) 13: 365-370; Kwiterovich P., *Am. J. Cardiol* (1998) 82(12A): 3U-17U). Esses estudos indicam que a modulação do diabetes pode ser ainda mais aumentada pela adição de um segundo agente ao regime terapêutico. A terapia combinada inclui a administração de uma única formulação de dosagem farmacêutica que contém um composto que possui a estrutura geral de Fórmula I ou Fórmula II e um ou mais agentes ativos adicionais, além da administração de um composto de Fórmula I ou de Fórmula II e cada agente ativo em sua própria formulação de dosagem farmacêutica

separada. Por exemplo, um composto de Fórmula I ou de Fórmula II e um inibidor de DPP-IV podem ser administrados ao indivíduo humano juntos em uma única composição de dosagem oral, por exemplo, um comprimido ou uma cápsula, ou cada agente pode ser administrado em formulações de dosagem oral separadas. Quando são usadas formulações de dosagem separadas, um composto de Fórmula I ou de Fórmula II e um ou mais agentes ativos adicionais podem ser administrados essencialmente ao mesmo tempo (ou seja, concomitantemente), ou em momentos escalonados separadamente (ou seja, seqüencialmente). Entende-se que a terapia combinada inclui todos esses regimes.

Um exemplo de terapia combinada pode ser observado na modulação (prevenção do surgimento dos sintomas ou das complicações associadas) do diabetes (ou tratamento, prevenção ou redução do risco de desenvolvimento de diabetes e de seus sintomas, complicações e distúrbios relacionados), em que os compostos de Fórmula I ou de Fórmula II podem ser usados eficazmente em combinação com, por exemplo, biguanidas (por exemplo, metformina); tiazolidinadionas (por exemplo, ciglitazona, pioglitazona, troglitazona e rosiglitazona); inibidores da dipeptidil-peptidase-4 ("DPP-IV") (por exemplo, vildagliptina e sitagliptina); agonistas do receptor de peptídeo glucagon-like 1 ("GLP-1") (por exemplo, exenatida) (ou miméticos de GLP-1); agonistas ou agonistas parciais de PPAR gama; agonistas ou agonistas parciais duplos de PPAR alfa e PPAR gama; agonistas ou agonistas parciais duplos de PPAR delta e PPAR gama; agonistas ou agonistas parciais de pan-PPAR; desidroepiandrosterona (também denominada DHEA ou seu

sulfato éster conjugado, DHEA-SO₄); anti-glicocorticóides; inibidores de TNF- α ; inibidores de β -glicosidase (por exemplo, acarbose, miglitol e voglibose); sulfoniluréias (por exemplo, clorpropamida, tolbutamida, acetohexamida, tolazamida, gliburida, gliclazida, glinase, glimepirida e glipizida); pramlintida (um análogo sintético do hormônio humano amilina); outros secretagogos de insulina (por exemplo, repaglinida, gliquidona e nateglinida); insulina (ou miméticos de insulina); antagonistas do receptor de glucagon; peptídeo inibidor gástrico ("GIP"); ou miméticos de GIP; bem como os agentes ativos discutidos abaixo para o tratamento de obesidade, hiperlipidemia, aterosclerose e/ou síndrome metabólica.

Outro exemplo de terapia combinada pode ser observado no tratamento de obesidade ou de distúrbios relacionados à obesidade, em que os compostos de Fórmula I ou de Fórmula II podem ser usados eficazmente em combinação, por exemplo, com fenilpropanolamina, fenteramina; dietilpropion; mazindol; fenfluramina; dexfenfluramina; fentiramina, agentes agonistas do adrenoceptor β -3; sibutramina; inibidores da lipase gastrointestinal (por exemplo, orlistat); e leptinas. Outros agentes usados no tratamento de obesidade ou distúrbios relacionados à obesidade nos quais os compostos de Fórmula I ou de Fórmula II podem ser usados eficazmente em combinação são, por exemplo, antagonistas do receptor de canabinóide-1 ("CB-1") (por exemplo, rimonabant); agonistas ou agonistas parciais de PPAR delta; agonistas ou agonistas parciais duplos de PPAR alfa e PPAR delta; agonistas ou agonistas parciais duplos de PPAR delta e PPAR gama; agonistas ou agonistas parciais

de pan-PPAR; neuropeptídeo Y; enterostatina; colecitoquinina; bombesina; amilina; receptores de histamina H₃; receptores de dopamina D₂; hormônio estimulador de melanócito; fator de liberação de corticotrofina; galanina; e ácido gama amino butírico (GABA).

Ainda outro exemplo de terapia combinada pode ser observado na modulação de hiperlipidemia (tratamento de hiperlipidemia e de suas complicações relacionadas), em que os compostos de Fórmula I ou de Fórmula II podem ser usados eficazmente em combinação, por exemplo, com estatinas (por exemplo, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina e sinvastatina), inibidores de CETP (por exemplo, torcetrapib); um inibidor da absorção de colesterol (por exemplo, ezetimiba); agonistas ou agonistas parciais de PPAR alfa; agonistas ou agonistas parciais de PPAR delta; agonistas ou agonistas parciais duplos de PPAR alfa e PPAR delta; agonistas ou agonistas parciais duplos de PPAR alfa e PPAR gama; agonistas ou agonistas parciais duplos de PPAR delta e PPAR gama; agonistas ou agonistas parciais de pan-PPAR; derivados do ácido fenofíbrico (por exemplo, gemfibrozil, clofibrato, fenofibrato e bezafibrato); resinas de ligação de ácido biliar (por exemplo, colestipol ou colestiramina); ácido nicotínico; probucol; betacaroteno; vitamina E; ou vitamina C.

Um exemplo adicional de terapia combinada pode ser observado na modulação de aterosclerose, em que um composto de Fórmula I ou de Fórmula II é administrado em combinação com um ou mais dos seguintes agentes ativos: um agente anti-hiperlipidêmico; um agente de aumento do HDL

plasmático; um agente anti-hipercolesterolêmico, por exemplo, um inibidor da biossíntese de colesterol, por exemplo, um inibidor da hidroximetilglutaril (HMG) CoA redutase (também denominado estatinas, por exemplo, lovastatina, sinvastatina, pravastatina, fluvastatina e atorvastatina); um inibidor da HMG-CoA sintase; um inibidor da esqualeno epoxidase; ou um inibidor da esqualeno sintetase (também conhecido como inibidor da esqualeno sintase); um inibidor da acil-coenzima A colesterol aciltransferase (ACAT), por exemplo melinamida; probucol; ácido nicotínico e os sais deste, e niacinamida; um inibidor da absorção de colesterol, por exemplo, β -sitosterol; uma resina de troca aniônica seqüestrante de ácido biliar, por exemplo, colestiramina, colestipol ou derivados dialquilaminoalquil de uma dextrana entrecruzada; um indutor do receptor de LDL; fibratos, tais como clofibrato, bezafibrato, fenofibrato e genfibrizol; vitamina B₆ (também conhecida como piridoxina) e os sais farmacêuticamente aceitáveis desta, por exemplo, o sal de HCl; vitamina B₁₂ (também conhecida como cianocobalamina); vitamina B₃ (também conhecida como ácido nicotínico e niacinamida); vitaminas antioxidantes, tais como vitamina C e E e betacaroteno; um beta-bloqueador; um antagonista de angiotensina II; um inibidor da enzima conversora de angiotensina; agonistas ou agonistas parciais de PPAR alfa; agonistas ou agonistas parciais de PPAR delta; agonistas ou agonistas parciais de PPAR gama; agonistas ou agonistas parciais duplos de PPAR alfa e PPAR delta; agonistas ou agonistas parciais duplos de PPAR alfa e PPAR gama; agonistas ou agonistas parciais duplos de PPAR delta e PPAR

gama; agonistas ou agonistas parciais de pan-PPAR; e um inibidor da agregação plaquetária como, por exemplo, antagonistas do receptor de fibrinogênio (ou seja, antagonistas do receptor da glicoproteína IIb/IIIa de fibrinogênio) e aspirina. Como observado acima, os compostos de Fórmula I ou de Fórmula II podem ser administrados em combinação com mais de um agente ativo adicional, por exemplo, uma combinação de um composto de Fórmula I ou de Fórmula II com um inibidor de HMG-CoA redutase (por exemplo, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina e sinvastatina) e aspirina, ou um composto de Fórmula I ou de Fórmula II com um inibidor de HMG-CoA redutase e um β -bloqueador.

Adicionalmente, uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I ou de Fórmula II e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais agentes ativos selecionados do grupo que consiste em: um agente anti-hiperlipidêmico; um agente de aumento do HDL plasmático; um agente anti-hipercolesterolêmico, por exemplo, um inibidor da biossíntese de colesterol, por exemplo, um inibidor de HMG-CoA redutase; um inibidor da HMG-CoA sintase; um inibidor da esqualeno epoxidase, ou um inibidor da esqualeno sintetase (também conhecido como inibidor da esqualeno sintase); um inibidor de acil-coenzima A colesterol aciltransferase; probucol; ácido nicotínico e os sais deste; inibidores de CETP como, por exemplo, torcetrapib; um inibidor da absorção de colesterol como, por exemplo, ezetimiba; agonistas ou agonistas parciais de PPAR alfa; agonistas ou agonistas parciais de PPAR delta; agonistas ou agonistas parciais duplos de PPAR alfa e PPAR

delta; agonistas ou agonistas parciais duplos de PPAR alfa e PPAR gama; agonistas ou agonistas parciais duplos de PPAR delta e PPAR gama; agonistas ou agonistas parciais de pan-PPAR; niacinamida; um inibidor da absorção de colesterol; uma resina de troca aniônica seqüestrante de ácido biliar; um indutor do receptor de LDL; clofibrato, fenofibrato, e gemfibrozil; vitamina B₆ e os sais farmacêuticamente aceitáveis desta; vitamina B₁₂; uma vitamina antioxidante; um β -bloqueador; um antagonista de angiotensina II; um inibidor da enzima conversora de angiotensina; um inibidor da agregação plaquetária; um antagonista do receptor de fibrinogênio; aspirina; fentiraminas, agonistas do receptor adrenérgico β -3; sulfoniluréias, biguanidas, inibidores de β -glicosidase, outros secretagogos de insulina e insulina podem ser usados em conjunto para a preparação de uma composição farmacêutica útil para os tratamentos descritos acima.

Um exemplo adicional de terapia combinada pode ser observado na modulação de síndrome metabólica (ou no tratamento de síndrome metabólica e de seus sintomas, complicações e distúrbios relacionados), em que os compostos de Fórmula I ou de Fórmula II podem ser usados eficazmente em combinação, por exemplo, com os agentes ativos discutidos acima para a modulação ou o tratamento de diabetes, obesidade, hiperlipidemia, aterosclerose e/ou seus respectivos sintomas, complicações e distúrbios relacionados.

Em uma modalidade adicional, um composto da presente invenção pode ser administrado em combinação com ácido halofênico, um éster de ácido halofênico, ou outro pró-

fármaco de ácido halofênico, preferivelmente com 2-acetilaminoetil éster de ácido (-)-(4-clorofenil)-(3-trifluormetilfenoxi)-acético (metaglidasen).

Métodos de diagnóstico e/ou imagem

5 Os compostos da presente invenção também são úteis em métodos de diagnóstico e/ou imagem. Muitos métodos diretos estão disponíveis para avaliar a biodistribuição de um agente no corpo como, por exemplo, imagem de ressonância magnética ("MRI"), tomografia por emissão de pósitron
10 ("PET") e tomografia computadorizada por emissão de fóton único ("SPECT"). Cada um desses métodos pode detectar a distribuição de um composto dentro do corpo caso aquele composto contenha um átomo com as propriedades nucleares apropriadas. MRI detecta núcleos paramagnéticos; PET e
15 SPECT detectam a emissão de partículas do decaimento de radionúcleos.

A maioria dos agentes terapêuticos não é capaz de ser detectada por essas técnicas sem modificação. Dessa forma, para PET, é necessária a incorporação de um radionuclídeo
20 emissor de pósitron apropriado. Há relativamente poucos isótopos emissores de pósitrons que sejam adequados à marcação de um agente terapêutico. O isótopo de carbono, ^{11}C , tem sido usado para PET, mas possui uma meia-vida curta de 20,5 minutos. Conseqüentemente, as instalações
25 para a síntese e o uso estão tipicamente próximas a um ciclotron onde o material de partida precursor de ^{11}C é gerado. Outros isótopos possuem meias-vidas ainda mais curtas. ^{13}N possui uma meia-vida de 10 minutos e ^{15}O possui uma meia-vida ainda mais curta de 2 minutos. As emissões de
30 ambos são mais energéticas, no entanto, do que aquelas de

^{11}C , e foram feitos estudos de PET com esses isótopos (veja "Clinical Positron Emission Tomography", "Mosby Year Book", 1992, K.F. Hubner, e cols., Capítulo 2). Outro isótopo útil, ^{18}F , possui uma meia-vida de 110 minutos. Isso
5 permite tempo suficiente para a incorporação em um traçador radiomarcado, para purificação e para administração em um indivíduo humano ou animal. Compostos marcados com ^{18}F foram usados em estudos do metabolismo de glicose e de localização da captação de glicose associada à atividade
10 cerebral. Por exemplo, ^{18}F -L-fluordopa e outros análogos do receptor de dopamina também foram usados no mapeamento da distribuição do receptor de dopamina.

A imagem por SPECT emprega traçadores de isótopo que emitem fótons de alta energia (emissores γ -). A gama de
15 isótopos uteis é maior para PET, mas SPECT fornece menor resolução tridimensional. No entanto, SPECT é usada amplamente para se obter informações clinicamente significativas sobre ligação análoga, localização e taxas de depuração. Um isótopo útil para a imagem por SPECT é o
20 ^{123}I , um emissor γ - com uma meia-vida de 13,3 horas. Compostos maçados com ^{123}I podem ser enviados a uma distância de até cerca de 1,6 quilômetros do local de produção, ou o próprio isótopo pode ser transportado para a síntese *on site*. Oitenta e cinco por cento das emissões do
25 isótopo são fótons de 159 KeV, que são facilmente medidos pela instrumentação de SPECT em uso atualmente. Outros isótopos de halogênio podem servir para imagens por PET ou SPECT, ou para marcação convencional com traçador. Esses incluem ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br e ^{82}Br que possuem meias-vidas e
30 características de emissão utilizáveis. Em geral, o meio

químico existe para substituir qualquer porção de halogênio para os isótopos descritos. Portanto, as atividades bioquímicas ou fisiológicas de qualquer homólogo halogenado dos compostos descritos são agora disponíveis para uso por aqueles habilitados na técnica, incluindo homólogos de halogênio de isótopo estável.

No contexto da presente invenção, são fornecidos métodos para o diagnóstico de uma doença ou condição selecionada de diabetes Tipo I e diabetes Tipo II, o método compreendendo:

(a) a administração a um indivíduo que possui (ou em risco para) uma doença ou condição desse tipo de uma quantidade para formação de imagem de um composto da invenção, em que o composto é marcado isotopicamente; e

(b) a imagem do indivíduo para determinar o número, a massa ou volume de células-beta pancreáticas ou células endócrinas da ilhota; ou para avaliar a função de células-beta pancreáticas ou de células endócrinas da ilhota.

De preferência, o composto é marcado com ^{11}C ou ^{14}C . Em outras modalidades preferidas, a imagem é realizada por meio de PET ou SPECT.

Kits

Além disso, a presente invenção fornece kits com doses unitárias dos compostos de Fórmula I ou de Fórmula II, em doses orais ou injetáveis. Além dos recipientes que contêm as doses unitárias, haverá uma bula informativa que descreve o uso e os benefícios correspondentes dos fármacos no tratamento de diabetes Tipo II, obesidade, hiperlipidemia, aterosclerose e síndrome metabólica e/ou seus respectivos sintomas, complicações e distúrbios

relacionados. Compostos e doses unitárias preferidos são aqueles aqui descritos acima.

Para as composições, métodos e kits fornecidos acima, aqueles habilitados na técnica saberão que os compostos preferidos para uso são aqueles compostos que são observados como preferidos acima. Compostos preferidos adicionais para as composições, métodos e kits são aqueles compostos fornecidos nos Exemplos não limitantes abaixo.

EXEMPLOS

10 **Seção experimental**

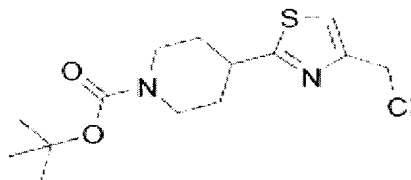
Métodos gerais: todas as operações que envolvem umidade e/ou materiais sensíveis ao oxigênio foram realizadas sob uma atmosfera de nitrogênio seco em instrumentais de vidro pré-secos. A menos que observado de forma diferente, os materiais foram obtidos de fontes disponíveis comercialmente e usados sem purificação adicional.

A cromatografia instantânea (*flash*) foi realizada em gel de sílica 60 E. Merck (trama de 240-400) de acordo com o protocolo de Still, Kahn, e Mitra (*J. Org. Chem.* (1978) 43, 2.923). A cromatografia de camada delgada foi realizada com o uso de placas pré-revestidas adquiridas de E. Merck (sílica gel 60 PF₂₅₄, 0,25 mm) e os spots foram visualizados com luz ultravioleta, seguido por um reagente de coloração apropriado.

Os espectros de ressonância nuclear magnética ("RNM") foram registrados em um espectrômetro de ressonância Varian Inova-400. As mudanças químicas de ¹H RNM são dadas em partes por milhão (δ) *downfield* de tetrametilsilano ("TMS") usando TMS ou o sinal do solvente residual (CHCl₃ = δ 7,24,

DMSO = δ 2,50) como padrão interno. As informações de ^1H RNM são tabuladas no seguinte formato: número de prótons, multiplicidade (s, singleto; d, duplete; t, tripleto; q, quarteto; m, multiplete), constante(s) de acoplamento (J) em Hertz e, em casos selecionados, atribuição de posição. O prefixo *app* é ocasionalmente aplicado em casos em que a verdadeira multiplicidade do sinal era não resolvida e *br* indica que o sinal em questão era ampliado.

Preparação do intermediário 1: Éster *terc*-butílico de ácido 4-(4-clorometil-tiazol-2-il)-piperidina-1-carboxílico

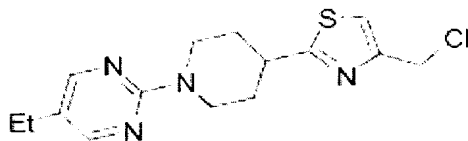


A uma solução de éster *terc*-butílico de ácido 4-tiocarbamoil-piperidina-1-carboxílico (4,9 g, 20 mmol) em acetona (80 ml), foram adicionados 1,3-dicloroacetona (3,3 g, 26 mmol), MgSO_4 (3,6 g, 30 mmol) e MgCO_3 (1,68 g, 20 mmol). A mistura foi aquecida sob refluxo de um dia para o outro, resfriada e filtrada através de celite. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo foi redissolvido com EtOAc (150 ml). A solução resultante foi lavada sucessivamente com NaHSO_3 5%, NaHCO_3 saturado e salmoura. Após secagem (Na_2SO_4), o solvente foi removido para gerar o produto desejado. ^1H RNM (CDCl_3): δ 7,20 (1H, s), 4,67 (2H, s), 4,20 (2H, br), 3,16 (1H, m), 2,87 (2H, m), 2,09 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,47 (9H, s).

Preparação do intermediário 2: 2-[4-(4-Clorometil-tiazol-2-il)-piperidin-1-il]-5-etil-pirimidina

O Intermediário 2 foi preparado de uma forma análoga

ao Intermediário 1 acima.

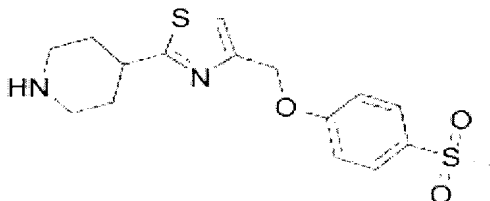


5

^1H RNM (DMSO- d_6): δ 8,45 (2H, d), 7,62 (1H, s), 4,79 (2H, s), 4,61 (2H, m), 3,41 (1H, m), 3,24 (2H, m), 2,52 (2H, q), 2,15 (2H, m), 1,66 (2H, m), 1,17 (3H, m).

Preparação do intermediário 3: 4-[4-(4-Metanossulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina

10



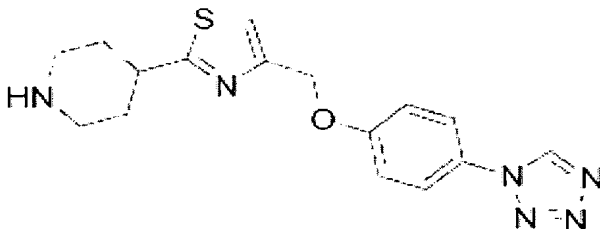
15

Uma solução de éster *terc*-butílico de ácido 4-[4-(4-Metanossulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico (615 mg, 1,36 mmol) em metanol (10 ml) foi tratada com 10 ml de HCl 4 N em dioxano. A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. Então todos os solventes foram removidos *in vacuo* para gerar o produto desejado como um sal de HCl.

20

Preparação do intermediário 4: 4-[4-(4-Tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina

25

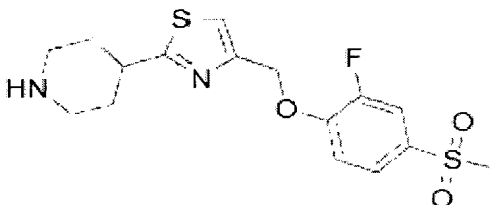


30

O Intermediário 4 foi preparado de uma forma análoga ao Intermediário 3 acima.

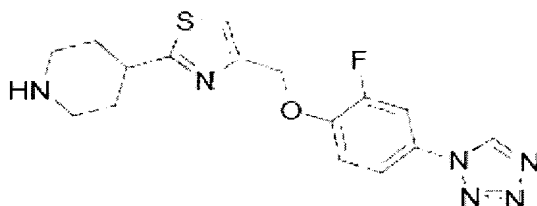
^1H RNM (DMSO- d_6): δ 9,98 (1H, s), 7,82 (2H, m), 7,63 (1H, s), 7,28 (2H, m), 5,19 (2H, s), 3,01 (3H, m), 2,54 (3H, m), 1,92 (2H, m), 1,54 (2H, m).

Preparação do intermediário 5: 4-[4-(2-Flúor-4-metanossulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina



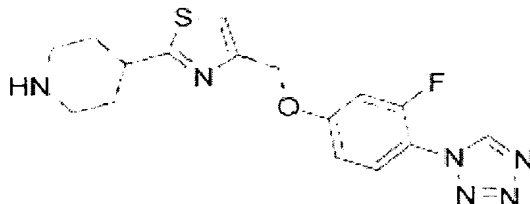
O Intermediário 5 foi preparado de uma forma análoga ao Intermediário 3 acima.

Preparação do intermediário 6: 4-[4-(2-Flúor-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina



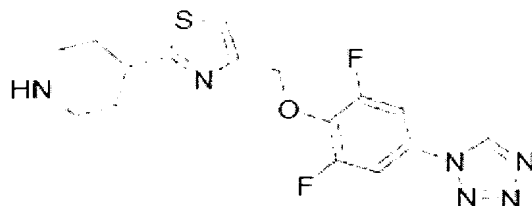
O Intermediário 6 foi preparado de uma forma análoga ao Intermediário 3 acima.

Preparação do intermediário 7: 4-[4-(3-Flúor-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina



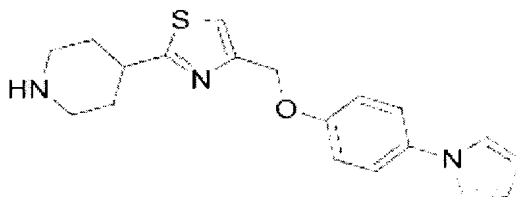
O Intermediário 7 foi preparado de uma forma análoga ao Intermediário 3 acima.

Preparação do intermediário 8: 4-[4-(2,6-Diflúor-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina



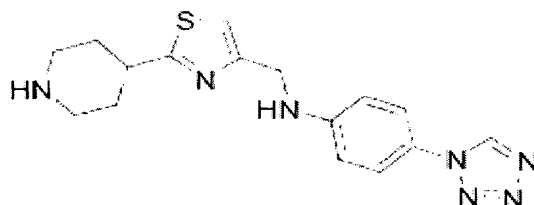
O Intermediário 8 foi preparado de uma forma análoga ao Intermediário 3 acima.

Preparação do intermediário 9: 4-[4-(4-Pirrol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina



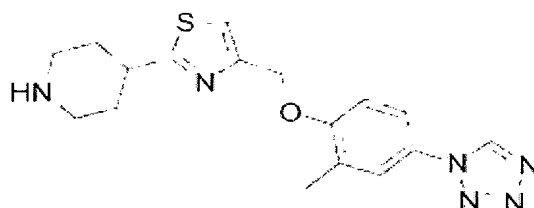
O Intermediário 9 foi preparado de uma forma análoga ao Intermediário 3 acima.

Preparação do intermediário 10: (2-Piperidin-4-il-tiazol-4-ilmetil)-(4-tetrazol-1-il-fenil)-amina



O Intermediário 10 foi preparado de uma forma análoga ao Intermediário 3 acima.

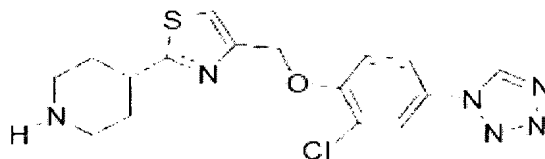
Preparação do intermediário 11: 4-[4-(2-Metil-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina



O Intermediário 11 foi preparado de uma forma análoga ao Intermediário 3 acima.

Preparação do intermediário 12: 4-[4-(2-Isopropil-5-metil-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina

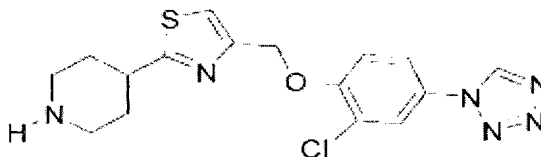
5



O Intermediário 12 foi preparado de uma forma análoga ao Intermediário 3 acima.

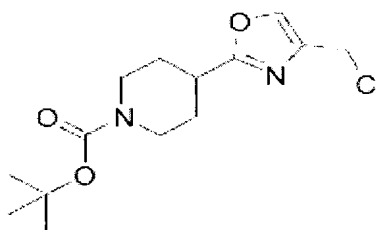
Preparação do intermediário 13: 4-[4-(2-Cloro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina

15



O Intermediário 13 foi preparado de uma forma análoga ao Intermediário 3 acima.

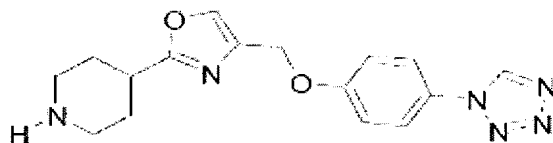
Preparação do intermediário 14: Éster *terc*-butílico de ácido 4-(4-clorometil-oxazol-2-il)-piperidina-1-carboxílico



Uma mistura de éster *terc*-butílico de ácido 4-(4-hidroximetil-oxazol-2-il)-piperidina-1-carboxílico (800 mg, 2,84 mmol) (obtido pela redução de éster *terc*-butílico de ácido 4-(4-etoxycarbonil-oxazol-2-il)-piperidina-1-carboxílico que foi sintetizado de acordo com a Publicação de Patente U.S. N° 2006/0135501 A1), TsCl (812 mg, 4,26

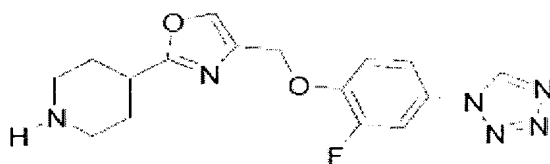
mmol) e trietilamina (1 ml, 752 mg, 7,44 mmol) em diclorometano (20 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 5 horas. A solução resultante foi lavada sucessivamente com NaHSO₃ 5%, NaHCO₃ saturado e salmoura. Após secagem (Na₂SO₄), o solvente foi removido para gerar o produto desejado. ¹H RNM (CDCl₃): δ 7,53 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,06 (m, 2H), 2,89 (m, 3H), 1,98 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

Preparação do intermediário 15: 4-[4-(4-Tetrazol-1-il-fenoximetil)-oxazol-2-il]-piperidina



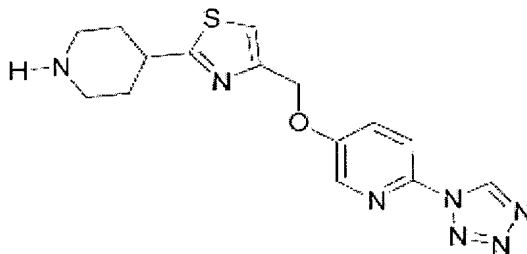
O Intermediário 15 foi preparado de uma forma análoga ao Intermediário 3 acima.

Preparação do intermediário 16: 4-[4-(2-Flúor-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-oxazol-2-il]-piperidina



O Intermediário 16 foi preparado de uma forma análoga ao Intermediário 3 acima.

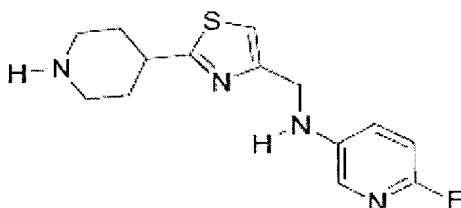
Preparação do intermediário 17: 5-(2-Piperidin-4-il-tiazol-4-ilmetóxi)-2-tetrazol-1-il-piridina



O Intermediário 17 foi preparado de uma forma análoga

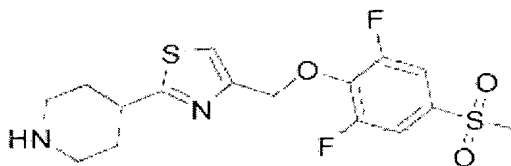
ao Intermediário 3 acima.

Preparação do intermediário 18: (6-Flúor-piridin-3-il)-(2-piperidin-4-il-tiazol-4-ilmetil)-amina



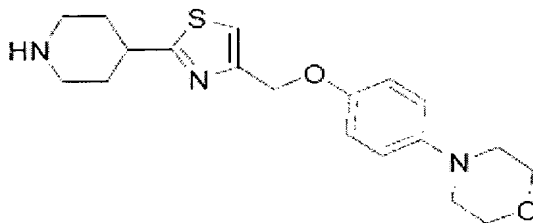
O Intermediário 18 foi preparado de uma forma análoga ao Intermediário 3 acima.

Preparação do intermediário 19: 4-[4-(2,6-Diflúor-4-metanossulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina



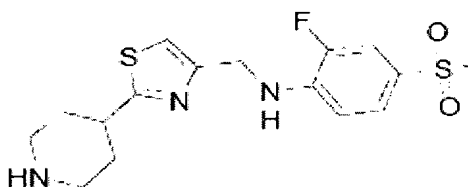
O Intermediário 19 foi preparado de uma forma análoga ao Intermediário 3 acima.

Preparação do intermediário 20: 4-[4-(2-Piperidin-4-il-tiazol-4-ilmetóxi)-fenil]-morfolino



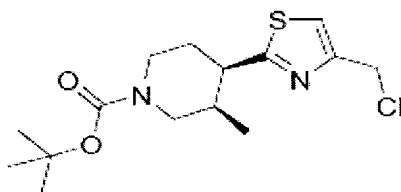
O Intermediário 20 foi preparado de uma forma análoga ao Intermediário 3 acima.

Preparação do intermediário 21: 4-[4-(2-Piperidin-4-il-tiazol-4-ilmetóxi)-fenil]-morfolino



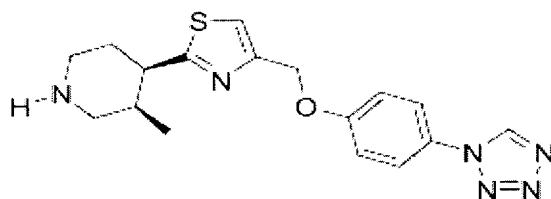
O Intermediário 21 foi preparado de uma forma análoga ao Intermediário 3 acima.

Preparação do intermediário 22: Éster *terc*-butílico de ácido 4-(4-clorometil-tiazol-2-il)-3-metil-piperidina-1-carboxílico



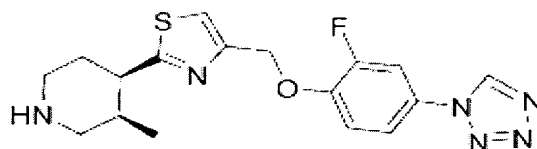
O Intermediário 22 foi preparado de uma forma análoga ao Intermediário 1 acima.

Preparação do intermediário 23: 3-Metil-4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina



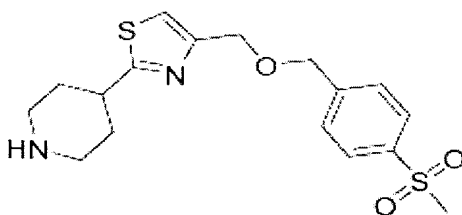
O Intermediário 23 foi preparado de uma forma análoga ao Intermediário 3 acima.

Preparação do intermediário 24: 4-[4-(2-Flúor-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-3-metil-piperidina



O Intermediário 24 foi preparado de uma forma análoga ao Intermediário 3 acima.

Preparação do intermediário 25: 4-[4-(4-Metanossulfonil-benziloximetil)-tiazol-2-il]-piperidina

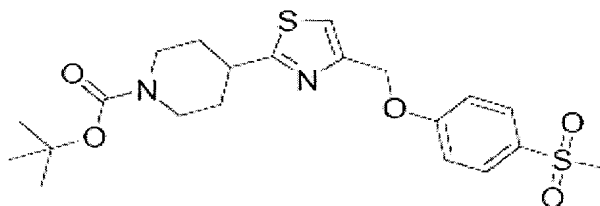


5 O **Intermediário 25** foi preparado de uma forma análoga ao **Intermediário 3** acima.

Exemplo 1

Éster *terc*-butílico de ácido 4-[4-(4-metanossulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico

10



Uma mistura de *terc*-butílico de ácido 4-(4-clorometil-tiazol-2-il)-piperidina-1-carboxílico éster (**Intermediário**
 15 **1**, 463 mg, 1,46 mmol), 4-metanossulfonil-fenol (252 mg, 1,46 mmol) e K₂CO₃ (404 mg, 2,92 mmol) em acetona (25 ml) foi aquecida sob refluxo de um dia para o outro. Após resfriamento, o sólido foi filtrado através de um bloco de
 20 celite. O filtrado foi concentrado *in vacuo*. O resíduo foi purificado em sílica gel (EtOAc-hexanos, 1:1) para gerar o produto desejado. ¹H RNM (CDCl₃): δ 7,88 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,23 (1H, s), 7,12 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 5,24 (2H, s), 4,21 (2H, br), 3,17 (1H, m), 3,04 (3H, s), 2,88 (2H, m),
 25 2,11 (2H, m), 1,73 (2H, m), 1,47 (9H, s).

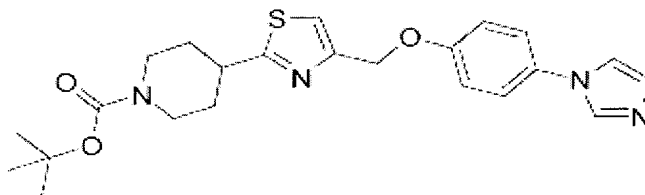
Os compostos nos **Exemplos 2-19** foram sintetizados a partir de éster *terc*-butílico de ácido 4-(4-clorometil-tiazol-2-il)-piperidina-1-carboxílico (**Intermediário 1**), 2-[4-(4-clorometil-tiazol-2-il)-piperidin-1-il]-5-etil-
 30 pirimidina (**Intermediário 2**), éster *terc*-butílico de ácido

4-(4-clorometil-oxazol-2-il)-piperidina-1-carboxílico

(Intermediário 14) ou com o fenol, tiofenol, amina ou anilina correspondente de uma forma similar àquela descrita no Exemplo 1. Aqueles habilitados na técnica de síntese orgânica observarão que condições como, por exemplo, solvente (por exemplo, DMF, CH₃CN); temperatura, base (por exemplo, NEt₃, K₂CO₃, NaHCO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃) e concentração, podem ser selecionadas por meio de experimentação de rotina para otimizar os rendimentos. Adicionalmente, podem ser usados métodos de acoplamento alternativos que são bem conhecidos na técnica de síntese orgânica.

Exemplo 2

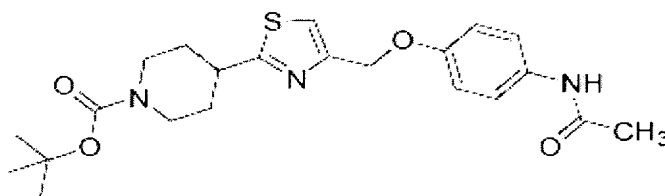
Éster terc-butílico de ácido 4-[4-(4-imidazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico



¹H RNM (DMSO-d₆): δ 8,12 (1H, s), 7,63 (2H, m), 7,54 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,15 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,05 (1H, s), 5,15 (2H, s), 3,98 (2H, m), 3,21 (1H, m), 2,87 (2H, m), 2,01 (2H, m), 1,52 (2H, m), 1,39 (9H, s).

Exemplo 3

Éster terc-butílico de ácido 4-[4-(4-acetilamino-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico

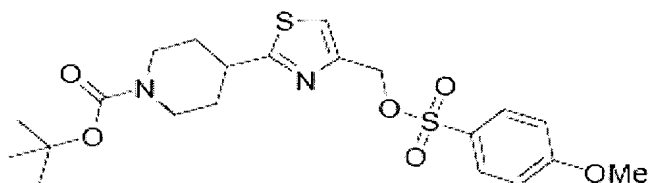


^1H RNM (DMSO- d_6): δ 9,77 (1H, s), 7,57 (1H, s), 7,45 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,94 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 5,04 (2H, s), 3,98 (2H, m), 3,18 (1H, m), 2,82 (2H, m), 2,02 (2H, m),
5 1,99 (3H, s), 1,51 (2H, m), 1,39 (9H, s).

Exemplo 4

Éster *terc*-butílico de ácido 4-[4-(4-metóxi-benzenossulfoniloximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico

10

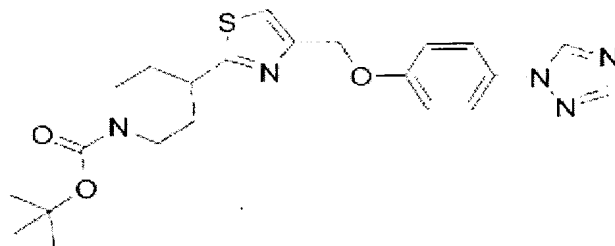


^1H RNM (CDCl₃): δ 7,60 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,24 (1H, s),
15 6,91 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 4,50 (2H, s), 4,10 (2H, m), 3,85 (3H, s), 2,99 (1H, m), 2,82 (2H, m), 1,89~1,92 (2H, m), 1,53~1,57 (2H, m), 1,46 (9H, s).

Exemplo 5

Éster *terc*-butílico de ácido 4-[4-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico

20



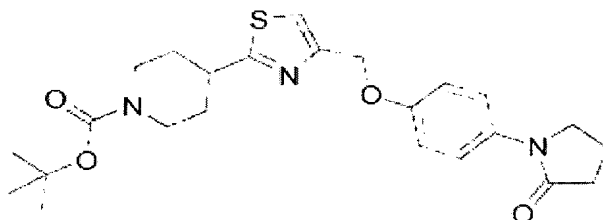
25

^1H RNM (CDCl₃): δ 8,47 (1H, s), 8,08 (1H, s), 7,58 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,24 (1H, s), 7,11 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 5,21 (2H, s), 4,2 (2H, m), 3,18 (1H, m), 2,88 (2H, m), 2,11 (2H, m), 1,74 (2H, m), 1,47 (9H, s).

30

Exemplo 6

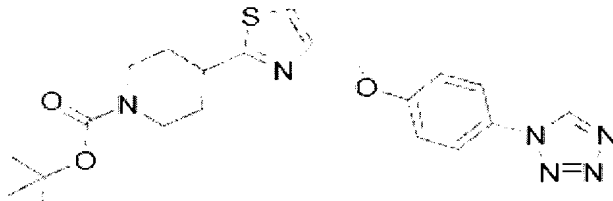
Éster *terc*-butílico de ácido 4-{4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenoximetil]-tiazol-2-il}-piperidina-1-carboxílico



^1H RNM (CDCl_3): δ 7,50 (2H, d), 7,20 (1H, s), 6,98 (2H, d), 5,17 (2H, s), 4,20 (2H, br), 3,81 (2H, m), 3,18 (1H, m), 2,88 (2H, m), 2,59 (2H, m), 2,16 (4H, m), 1,73 (2H, m), 1,46 (9H, s).

Exemplo 7

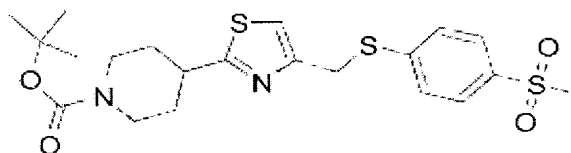
Éster *terc*-butílico de ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico



^1H RNM (CDCl_3): δ 8,94 (1H, s), 7,61 (2H, d), 7,25 (1H, s), 7,19 (2H, d), 5,21 (2H, s), 4,20 (2H, br), 3,20 (1H, m), 2,90 (2H, m), 2,16 (2H, m), 1,77 (2H, m), 1,49 (9H, s).

Exemplo 8

Éster *terc*-butílico de ácido 4-[4-(4-metanossulfonil-fenilsulfanilmetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico

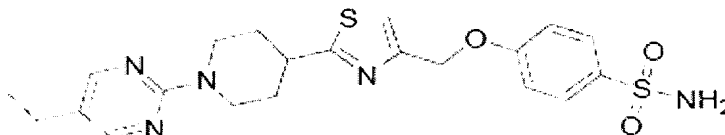


^1H RNM (CDCl_3): δ 7,7 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,36 (2H,

d, $J = 9,0$ Hz), 7,00 (1H, s), 4,24 (2H, s), 4,3 (2H, m), 3,05 (1H, m), 2,95 (3H, s), 2,78 (2H, m), 1,99 (2H, m), 1,62 (2H, m), 1,38 (9H, s).

Exemplo 9

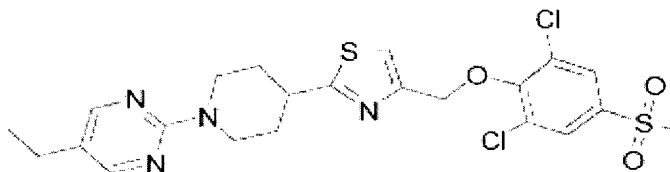
5 4-{2-[1-(5-Etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-tiazol-4-ilmetóxi}-benzenossulfonamida



10 ^1H RNM (DMSO- d_6): δ 8,24 (2H, s), 7,73 (2H, d), 7,64 (1H, s), 7,20 (4H, m), 5,18 (2H, s), 4,67 (2H, m), 3,38 (1H, m), 3,01 (2H, m), 2,47 (2H, m), 2,08 (2H, m), 1,62 (2H, m), 1,53 (3H, m).

Exemplo 10

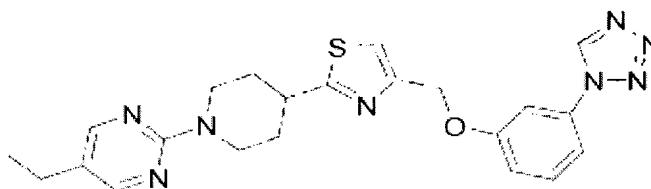
15 2-{4-[4-(2,6-Dicloro-4-metanossulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-etil-pirimidina



20 ^1H RNM (DMSO- d_6): δ 8,23 (2H, s), 7,99 (2H, s), 7,68 (1H, s), 5,20 (2H, s), 4,64 (2H, m), 3,31 (3H, s), 3,30 (1H, m), 3,0 (2H, m), 2,40 (2H, m), 1,98 (2H, m), 1,54 (2H, m), 1,15 (3H, m).

Exemplo 11

25 5-Etil-2-{4-[4-(3-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



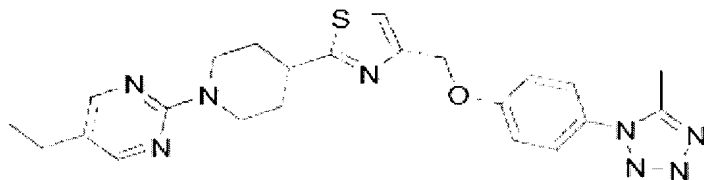
^1H RNM (CDCl_3): δ 9,05 (1H, s), 8,19 (2H, s), 7,55-7,10 (5H, m), 5,24 (2H, s), 4,83 (2H, m), 3,30 (1H, m), 3,04 (2H, m), 2,47 (2H, q, $J = 7,6$ Hz), 2,21 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,19 (3H, t, $J = 7,6$ Hz).

5

Exemplo 12

5-Etil-2-(4-{4-[4-(5-metil-tetrazol-1-il)-fenoximetil]-
tiazol-2-il}-piperidin-1-il)-pirimidina

10



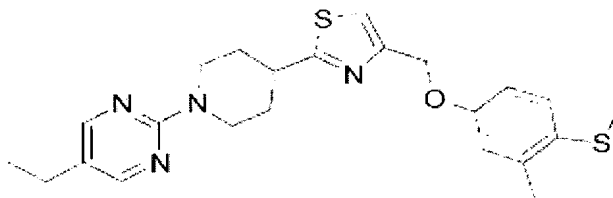
^1H RNM (CDCl_3): δ 8,19 (2H, s), 7,38 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,26 (1H, s), 7,17 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 5,24 (2H, s), 4,84 (2H, m), 3,31 (1H, m), 3,05 (2H, m), 2,58 (3H, s), 2,47 (2H, q, $J = 7,8$ Hz), 2,22 (2H, m), 1,82 (2H, m), 1,20 (3H, t, $J = 7,8$ Hz).

15

Exemplo 13

5-Etil-2-{4-[4-(3-metil-4-metilsulfanil-fenoximetil)-
tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina

20



25

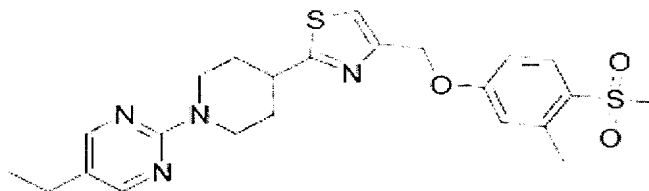
^1H RNM ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,23 (2H, s), 7,56 (1H, s), 7,16 (1H, m), 6,90 (1H, m), 6,86 (1H, m), 5,06 (2H, s), 4,67 (2H, m), 3,55 (4H, m), 3,01 (2H, m), 2,48 (3H, s), 2,40 (2H, m), 2,09 (2H, m), 1,57 (2H, m), 1,09 (3H, m).

Exemplo 14

30

5-Etil-2-{4-[4-(4-metanossulfonil-3-metil-fenoximetil)-

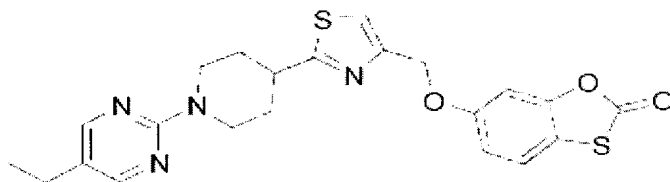
tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



^1H RNM (DMSO- d_6): δ 8,13 (2H, s), 7,91 (1H, m), 7,20 (1H, s), 6,85 (2H, m), 5,14 (2H, s), 4,76 (2H, m), 3,23 (1H, m), 2,98 (3H, s), 2,60 (3H, s), 2,42 (2H, m), 2,15 (2H, m), 1,97 (2H, m), 1,76 (2H, m), 1,13 (3H, m).

Exemplo 15

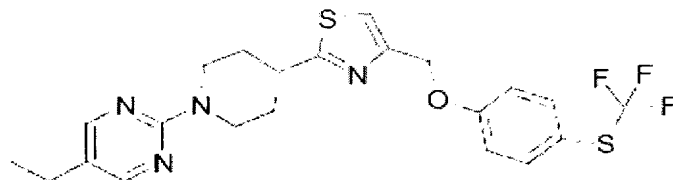
6-{2-[1-(5-Etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-tiazol-4-ilmetóxi}-benzo[1,3]oxatíol-2-ona



^1H RNM (DMSO- d_6): δ 8,23 (2H, s), 7,64 (1H, m), 7,62 (1H, s), 7,30 (1H, m), 7,03 (1H, m), 5,14 (2H, s), 4,64 (2H, m), 3,31 (1H, m), 3,02 (2H, m), 2,40 (2H, q), 2,09 (2H, m), 1,58 (2H, m), 1,12 (3H, t).

Exemplo 16

5-Etil-2-{4-[4-(4-trifluormetilsulfanil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina

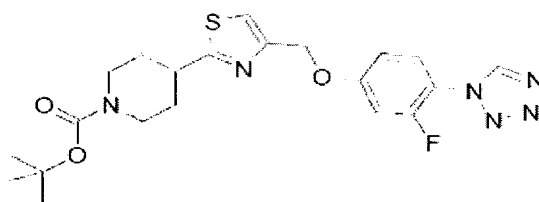


^1H RNM (DMSO- d_6): δ 8,23 (2H, s), 7,63 (3H, m), 7,18 (2H, m), 5,17 (2H, s), 4,67 (2H, m), 3,32 (1H, m), 3,01 (2H, m), 2,40 (2H, q), 2,08 (2H, m), 1,59 (2H, m), 1,13

(3H, t).

Exemplo 17

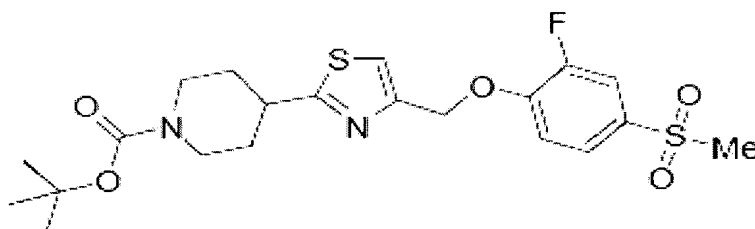
Éster *terc*-butílico de ácido 4-[4-(3-flúor-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico



^1H RNM (CDCl_3): δ 9,04 (1H, s), 7,79 (1H, m), 7,29 (1H, s), 7,01 (2H, m), 5,24 (2H, s), 4,22 (2H, m), 3,19 (1H, m), 2,89 (2H, m), 2,11 (2H, m), 1,74 (2H, m), 1,48 (9H, s).

Exemplo 18

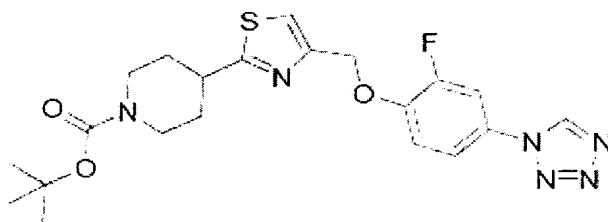
Éster *terc*-butílico de ácido 4-[4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico



^1H RNM ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7,79 (1H, m), 7,72 (1H, m), 7,70 (1H, s), 7,57 (1H, m), 5,31 (2H, s), 3,99 (2H, m), 3,21 (3H, s), 3,20 (1H, m), 2,85 (2H, m), 2,02 (2H, m), 1,52 (2H, m), 1,39 (9H, s).

Exemplo 19

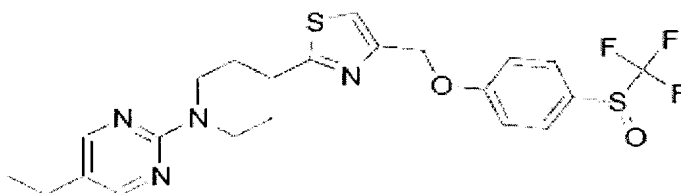
Éster *terc*-butílico de ácido 4-[4-(2-flúor-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico



5 ^1H RNM (CDCl_3): δ 8,98 (s, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,21 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 2,89 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Exemplo 20

10 5-Etil-2-{4-[4-(4-trifluormetanossulfinil-fenoximetil)-
tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina.



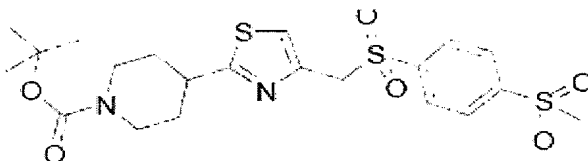
15

A uma solução de 5-Etil-2-{4-[4-(4-trifluormetilsulfanil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina (**Exemplo 16**) em DCM em temperatura ambiente, foi adicionado ácido 3-cloro-
20 benzenocarboperoxóico (2 equivalentes). Deixou-se que a reação fosse agitada por 1,5 hora, e uma porção adicional de ácido 3-cloro-benzenocarboperoxóico (1 equivalente) foi adicionada à mistura de reação. A reação foi agitada em temperatura ambiente por mais 4 horas. A solução orgânica
25 foi lavada com bicarbonato de sódio; a camada orgânica foi isolada, seca sobre sulfato de sódio e filtrada. O filtrado foi concentrado e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para gerar o produto desejado. ^1H RNM ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,40 (2H, s), 7,58 (2H, d), 7,22 (1H, s),
30 7,02 (2H, d), 5,17 (2H, s), 3,74 (2H, m), 3,16 (1H, m),

2,96 (2H, m), 2,57 (2H, m), 2,22 (4H, m), 1,24 (3H, m).

Exemplo 21

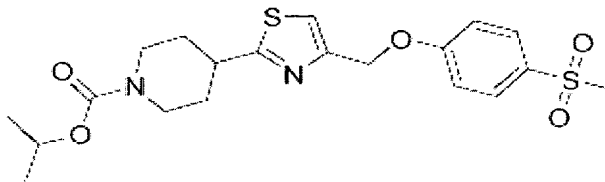
Éster *terc*-butílico de ácido 4-[4-(4-metanossulfonil-
benzenossulfonilmetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-
carboxílico



A uma solução de éster *terc*-butílico de ácido 4-[4-(4-metanossulfonil-fenilsulfanilmetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico (**Exemplo 8**, 0,1 g, 0,21 mmol) em CH₂Cl₂ (5 ml), foi adicionado *m*CPBA (0,11 g, 0,42 mmol) em temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas e foi lavada com NaHSO₃ 5%, NaHCO₃ saturado e salmoura. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ e o solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em sílica gel para gerar o produto desejado. ¹H RNM (CDCl₃): δ 8,03 (2H, d, *J* = 9,0 Hz), 7,88 (2H, d, *J* = 9,0 Hz), 7,29 (1H, s), 4,57 (2H, s), 4,10 (2H, m), 3,07 (3H, s), 2,92 (1H, m), 2,75 (2H, m), 1,85 (2H, m), 1,46 (2H, m), 1,44 (9H, s).

Exemplo 22

Éster isopropílico de ácido 4-[4-(4-metanossulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico



Ao sal de HCl (**Intermediário 3**, 43 mg, ~0,12 mmol) de

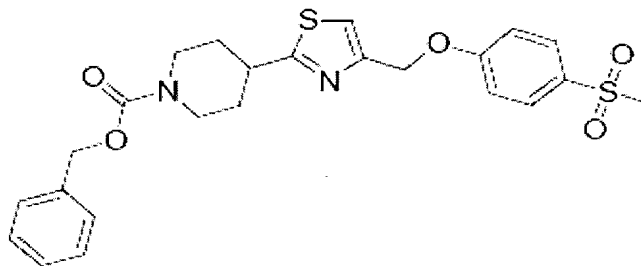
4-[4-(4-metanossulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-

piperidina, foram adicionados 3 ml de THF, seguidos por cloroformato de isopropila (solução 1,0 M em tolueno, 0,15 ml, 0,15 mmol) e Et₃N (0,05 ml). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas, e depois dividida entre EtOAc e H₂O. Após concentração da camada orgânica *in vacuo*, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel com EtOAc/hexanos (40-70%) para gerar o produto desejado. ¹H RNM (CDCl₃): δ 7,86 (2H, d, *J* = 9,0 Hz), 7,23 (1H, s), 7,11 (2H, d, *J* = 9,0 Hz), 5,22 (2H, s), 4,92 (1H, m), 4,24 (2H, m), 3,17 (1H, m), 3,03 (3H, s), 2,90 (2H, m), 2,10 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,23 (6H, d, *J* = 6,4 Hz).

Os compostos nos Exemplos 23-46 foram sintetizados a partir de um dos Intermediários 3-13 ou Intermediários 15-25 com o cloreto de sulfonila, cloreto de alquila, brometo de alquila, cloroformato, cloreto ácido, cloreto de carbamila ou isocianato correspondentes, de uma forma similar àquela descrita no Exemplo 22. Aqueles habilitados na técnica de síntese orgânica observarão que condições como, por exemplo, solvente (por exemplo, DMF, CH₃CN); temperatura, base (por exemplo, NEt₃, K₂CO₃, NaHCO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃) e concentração, podem ser selecionadas por meio de experimentação de rotina para otimizar os rendimentos. Adicionalmente, podem ser usados métodos de acoplamento alternativos que são bem conhecidos na técnica de síntese orgânica.

Exemplo 23

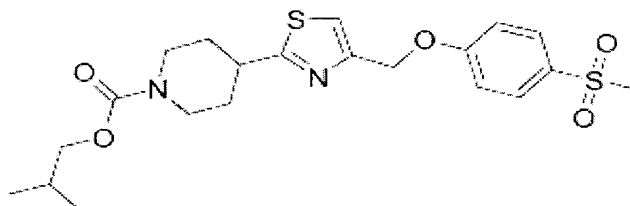
Éster benzílico de ácido 4-[4-(4-metanossulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico



^1H RNM (CDCl_3): δ 7,87 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,31~7,37 (5H, m), 7,23 (1H, s), 7,11 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 5,22 (2H, s), 5,14 (2H, s), 4,29 (2H, m), 3,16~3,22 (1H, m), 3,03 (3H, s), 2,96 (2H, m), 2,12 (2H, m), 1,70~1,80 (2H, m).

Exemplo 24

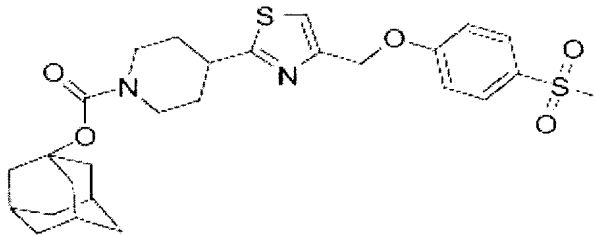
Éster isobutílico de ácido 4-[4-(4-metanossulfonilfenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico



^1H RNM (CDCl_3): δ 7,87 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,23 (1H, s), 7,11 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 5,22 (2H, s), 4,25 (2H, m), 3,87 (2H, d, $J = 6,6$ Hz), 3,17 (1H, m), 3,03 (3H, s), 2,94 (2H, m), 2,12 (2H, m), 1,94 (1H, m), 1,75 (2H, m), 0,93 (6H, d, $J = 6,6$ Hz).

Exemplo 25

Adamantan-1-il éster de ácido 4-[4-(4-Metanossulfonilfenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico

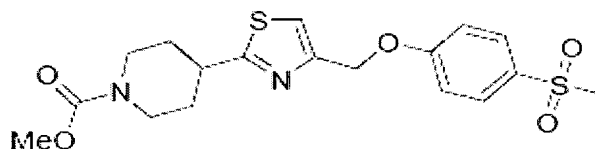


^1H RNM (CDCl_3): δ 7,89 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,24 (1H,

s), 7,12 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,23 (2H, s), 4,21 (2H, m), 3,12~3,20 (1H, m), 3,03 (3H, s), 2,87 (2H, m), 2,05~2,17 (11H, m), 1,62~1,79 (8H, m).

Exemplo 26

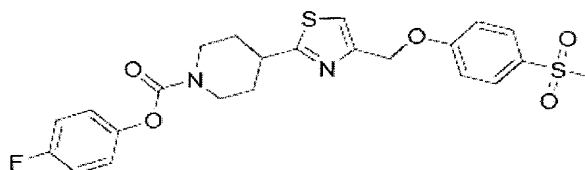
5 Éster metílico de ácido 4-[4-(4-metanossulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico



10 ^1H RNM (CDCl_3): δ 7,87 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,23 (1H, s), 7,11 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 5,22 (2H, s), 4,24 (2H, m), 3,71 (3H, s), 3,14~3,17 (1H, m), 3,03 (3H, s), 2,94 (2H, m), 2,12 (2H, m), 1,70~1,80 (2H, m).

Exemplo 27

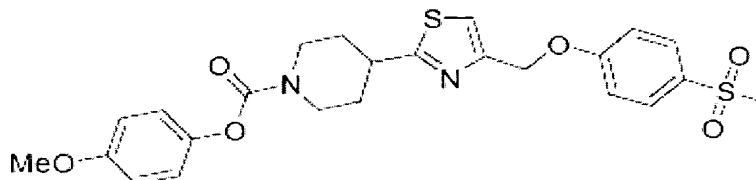
15 4-Flúor-fenil éster de ácido 4-[4-(4-metanossulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico



20 ^1H RNM (CDCl_3): δ 7,88 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,12 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,01~7,09 (5H, m), 5,24 (2H, s), 4,37 (2H, m), 3,23~3,27 (1H, m), 3,19 (2H, m), 3,04 (3H, s), 2,20 (2H, m), 1,88 (2H, m).

Exemplo 28

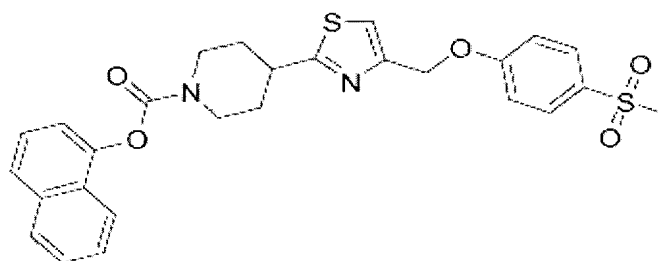
25 4-Metóxi-fenil éster de ácido 4-[4-(4-metanossulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico



^1H RNM (CDCl_3): δ 7,88 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,26 (1H, s), 7,12 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,02 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,87 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 5,24 (2H, s), 4,38 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,15~3,28 (3H, m), 3,03 (3H, s), 2,19 (2H, m), 1,87 (2H, m).

Exemplo 29

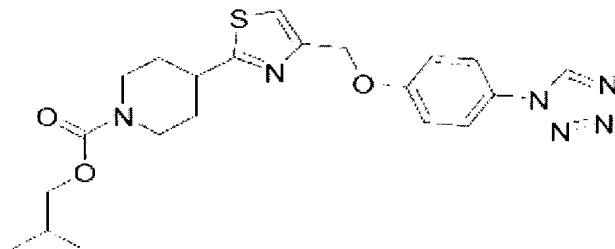
Naftalen-1-il éster de ácido 4-[4-(4-metanossulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico



^1H RNM (CDCl_3): δ 7,88 (4H, m), 7,72 (1H, m), 7,49 (3H, m), 7,29 (2H, m), 7,14 (2H, m), 5,26 (2H, s), 4,64 (1H, m), 4,41 (1H, m), 3,34 (2H, m), 3,12 (1H, m), 3,04 (3H, s), 2,27 (2H, m), 2,00 (2H, m).

Exemplo 30

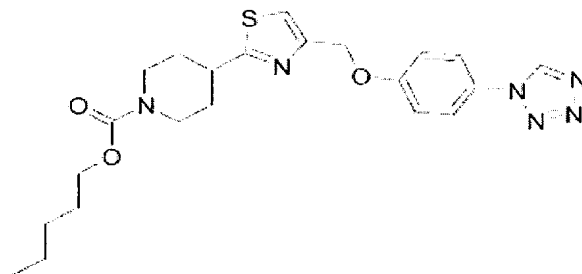
Éster isobutílico de ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico



^1H RNM (CDCl_3): δ 8,94 (1H, s), 7,60 (2H, d), 7,24 (1H, s), 7,14 (2H, d), 5,20 (2H, s), 4,24 (2H, br), 3,85 (2H, d), 3,18 (1H, m), 2,92 (2H, m), 2,11 (2H, m), 1,91 (1H, m), 1,75 (2H, m), 0,91 (6H, d).

Exemplo 31

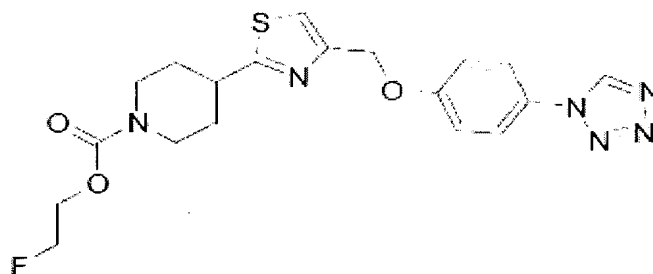
Éster pentílico de ácido 4-[4-(4-Tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico



^1H RNM (CDCl_3): δ 8,94 (1H, s), 7,62 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,28 (1H, s), 7,18 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 5,24 (2H, s), 4,27 (2H, br), 4,09 (2H, m), 3,21 (1H, m), 2,94 (2H, m), 2,14 (2H, m), 1,78 (2H, m), 1,65 (2H, m), 1,35 (4H, m), 0,91 (3H, m).

Exemplo 32

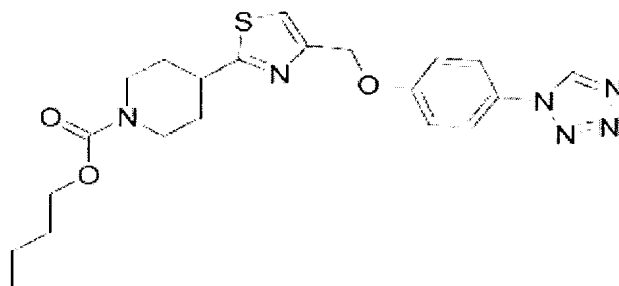
2-Flúor-etil éster de ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico



^1H RNM (CDCl_3): δ 8,97 (1H, s), 7,62 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,28 (1H, s), 7,17 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 5,24 (2H, s), 4,70-4,30 (6H, m), 3,22 (1H, m), 2,99 (2H, m), 2,15 (2H, m), 1,78 (2H, m).

Exemplo 33

Éster butílico de ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico



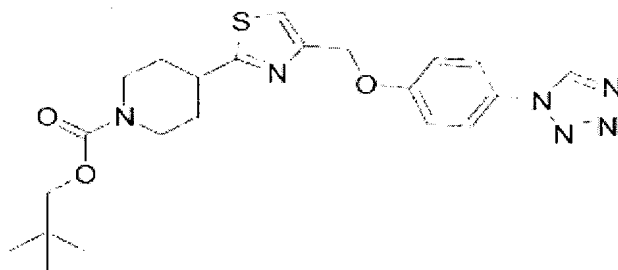
5

^1H RNM (CDCl_3): δ 9,01 (1H, s), 7,64 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,29 (1H, s), 7,17 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,24 (2H, s), 4,26 (2H, m), 4,10 (2H, t), 3,21 (1H, m), 2,95 (2H, m), 2,14 (2H, m), 1,78 (2H, m), 1,63 (2H, m), 1,40 (2H, m), 0,95 (3H, t, $J = 7,4$ Hz).

10

Exemplo 34

2,2-Dimetil-propil éster de ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico



15

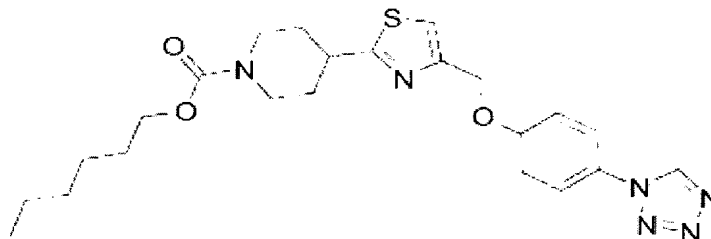
^1H RNM (CDCl_3): δ 9,00 (1H, s), 7,56 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,21 (1H, s), 7,08 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,14 (2H, s), 4,17 (2H, br), 3,69 (2H, s), 3,13 (1H, m), 2,88 (2H, m), 2,06 (2H, m), 1,73 (2H, m), 0,86 (9H, s).

20

Exemplo 35

Éster hexílico de ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico

25

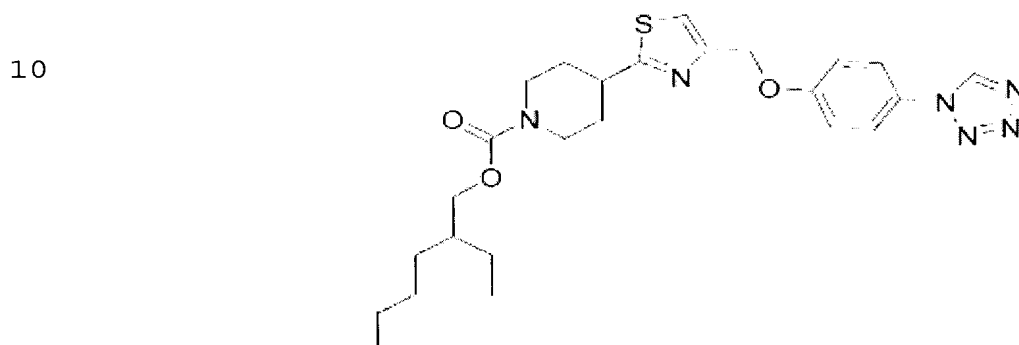


30

^1H RNM (CDCl_3): δ 9,06 (1H, s), 7,65 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,29 (1H, s), 7,18 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,24 (2H, s), 4,27 (2H, br), 4,09 (2H, t), 3,21 (1H, m), 2,95 (2H, m), 2,14 (2H, m), 1,78 (2H, m), 1,64 (2H, m), 1,33 (6H, m), 0,89 (3H, m).

Exemplo 36

2-Etil-hexil éster de ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico



15

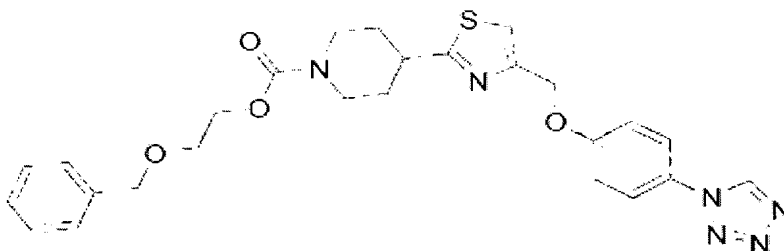
^1H RNM (CDCl_3): δ 8,98 (1H, s), 7,58 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,23 (1H, s), 7,10 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,17 (2H, s), 4,19 (2H, br), 3,95 (2H, m), 3,15 (1H, m), 2,89 (2H, m), 2,07 (2H, m), 1,69 (2H, m), 1,52 (1H, m), 1,35-1,20 (8H, m), 0,90-0,80 (6H, m).

20

Exemplo 37

2-Benzilóxi-etil éster de ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico

25



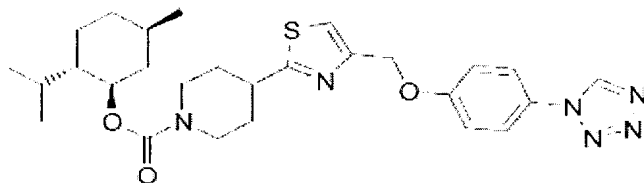
^1H RNM (CDCl_3): δ 8,98 (1H, s), 7,57 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,30-7,20 (6H, m), 7,11 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 5,17 (2H,

30

s), 4,52 (2H, s), 4,25-4,20 (4H, m), 3,65 (2H, m), 3,15 (1H, m), 2,91 (2H, m), 2,08 (2H, m), 1,73 (2H, m).

Exemplo 38

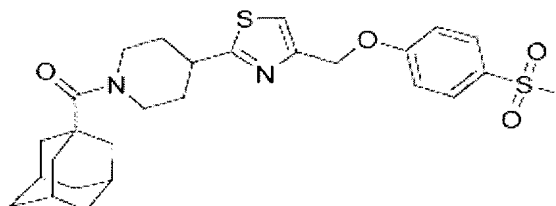
2-Isopropil-5-metil-ciclohexil éster de ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico



^1H RNM (CDCl_3): δ 8,97 (1H, s), 7,58 (2H, m), 7,23 (1H, s), 7,11 (2H, m), 5,18 (2H, s), 4,21 (2H, br), 3,13 (1H, m), 2,88 (2H, m), 2,05-0,70 (23H, m).

Exemplo 39

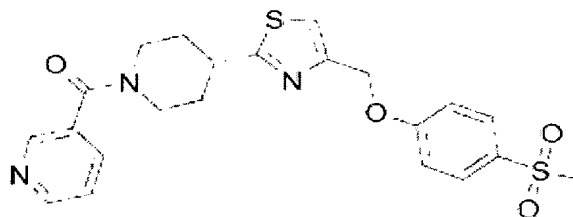
Adamantan-1-il-{4-[4-(4-metanossulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-metanona



^1H RNM (CDCl_3): δ 7,88 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,24 (1H, s), 7,12 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,23 (2H, s), 4,61 (2H, m), 3,24~3,30 (1H, m), 3,03 (3H, s), 2,93~3,00 (2H, m), 2,16 (2H, m), 2,02~2,04 (9H, m), 1,70~1,80 (8H, m).

Exemplo 40

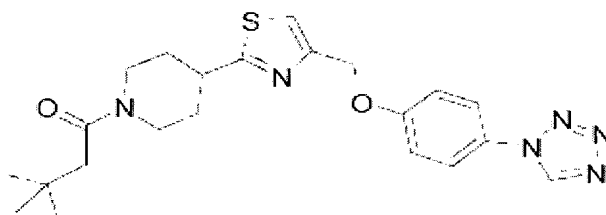
{4-[4-(4-Metanossulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-piridin-3-il-metanona



^1H RNM (CDCl_3): δ 8,69 (2H, m), 7,88 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,79 (1H, m), 7,38 (1H, m), 7,27 (1H, s), 7,12 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 5,24 (2H, s), 4,79 (2H, br), 3,86 (2H, br), 3,31 (1H, m), 3,04 (3H, s), 2,20 (2H, m), 1,84 (2H, m).

Exemplo 41

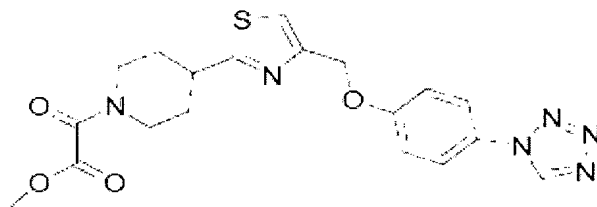
3,3-Dimetil-1-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-butan-1-ona



^1H RNM ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,98 (1H, s), 7,81 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,66 (1H, s), 7,29 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,20 (2H, s), 4,52 (1H, m), 4,10 (1H, m), 3,26 (1H, m), 3,19 (1H, m), 2,70 (1H, m), 2,25 (2H, m), 2,15 (2H, m), 1,50 (2H, m), 0,96 (9H, s).

Exemplo 42

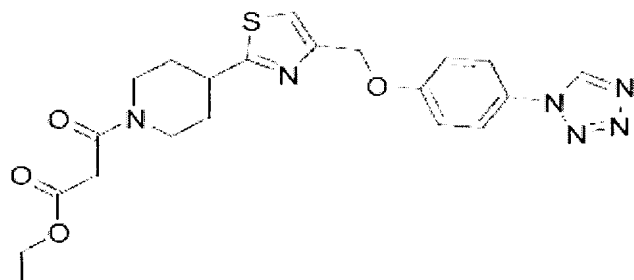
Éster metílico de ácido oxo-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-acético



^1H RNM ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,98 (1H, s), 7,81 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,68 (1H, s), 7,29 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,21 (2H, s), 4,32 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,60 (1H, m), 3,32 (1H, m), 2,94 (2H, m), 2,13 (2H, m), 1,57 (2H, m).

Exemplo 43

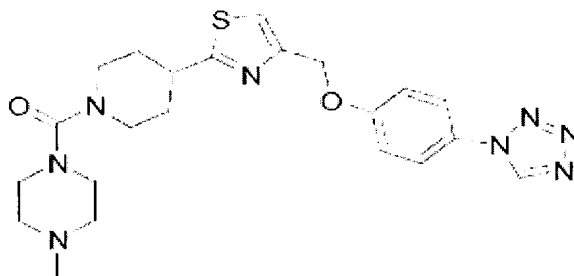
Éster etílico de ácido 3-oxo-3-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-propiónico



^1H RNM (DMSO- d_6): δ 8,94 (1H, s), 7,61 (2H, m), 7,26 (1H, s), 7,15 (2H, m), 5,20 (2H, s), 4,65 (1H, m), 4,17 (2H, q), 3,87 (1H, m), 3,48 (2H, s), 3,26 (2H, m), 2,81 (1H, m), 2,18 (2H, m), 1,78 (2H, m), 1,27 (3H, t).

Exemplo 44

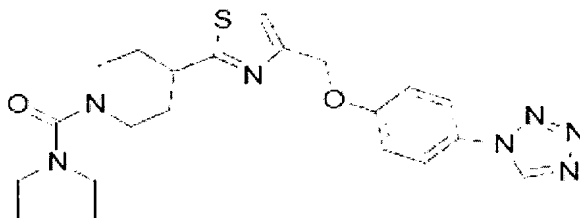
(4-Metil-piperazin-1-il)-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-metanona



^1H RNM (DMSO- d_6): δ 9,98 (1H, s), 7,81 (2H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,64 (1H, s), 7,29 (2H, d), 5,20 (2H, s), 3,29 (2H, m), 3,18 (5H, m), 2,95 (2H, d), 2,61 (3H, s), 2,38 (2H, m), 2,03 (4H, m), 1,65 (2H, m).

Exemplo 45

Dietilamida de ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico



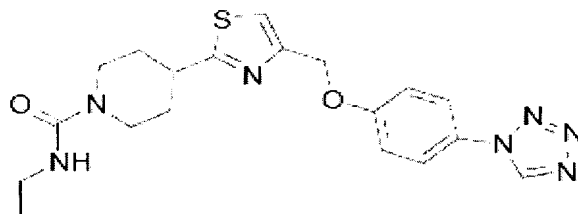
^1H RNM (DMSO- d_6): δ 9,98 (1H, s), 7,81 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,66 (1H, s), 7,29 (2H, d, J = 8,9 Hz), 5,20 (2H, s), 3,55 (2H, m), 3,20 (1H, m), 3,14 (4H, q), 2,81 (2H, m), 2,02 (2H, m), 1,64 (2H, m), 1,02 (6H, t, J = 6,8 Hz).

5

Exemplo 46

Etilamida de ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-
tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico

10



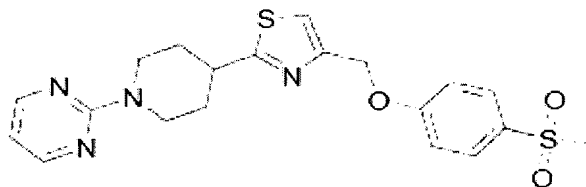
^1H RNM (DMSO- d_6): δ 9,98 (1H, s), 7,81 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,65 (1H, s), 7,29 (2H, d, J = 8,9 Hz), 6,47 (1H, m), 5,20 (2H, s), 4,01 (2H, d), 3,17 (1H, m), 3,04 (2H, m), 2,78 (2H, m), 1,97 (2H, m), 1,52 (2H, m), 0,99 (3H, t, J = 6,8 Hz).

15

Exemplo 47

2-[4-[4-(4-Metanossulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-
piperidin-1-il]-pirimidina

20



25

Uma mistura de cloridrato de 4-[4-(4-metilsulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina (100 mg, 0,24 mmol), 2-cloropirimidina (30 mg, 1,1 equivalente) e diisopropiletilamina (122 mg, 4 equivalentes) em *i*-PrOH (5 ml) foi aquecida a 90°C por 1,5 hora. O solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo foi purificado em sílica gel

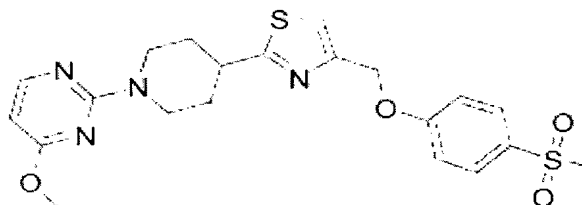
30

(60% EtOAc em hexanos) para gerar o produto desejado. ^1H RNM (CDCl_3): δ 8,32 (2H, d, J = 4,8 Hz), 7,88 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,23 (1H, s), 7,12 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,49 (1H, t, J = 4,8 Hz), 5,24 (2H, s), 4,89 (2H, m), 3,32 (1H, m), 3,06 (2H, m), 3,04 (3H, s), 2,22 (2H, m), 1,81 (2H, m).

Os compostos nos **Exemplos 48-77** foram sintetizados a partir de um dos **Intermediários 3-13** ou **Intermediários 15-25** com a 2-cloropirimidina substituída, 2-iodopirimidina, 2-cloropiridina, 2-fluorpiridina, 2-metanossulfonil-pirimidina, 2-cloropirazina, 2-cloropiridazina correspondentes ou outros heterociclos adequados de uma forma similar àquela descrita no **Exemplo 47**. Aqueles habilitados na técnica de síntese orgânica observarão que condições como, por exemplo, solvente (por exemplo, DMF, CH_3CN); temperatura, base (por exemplo, NEt_3 , K_2CO_3 , NaHCO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3) e concentração, podem ser selecionadas por meio de experimentação de rotina para otimizar os rendimentos. Adicionalmente, podem ser usados métodos de acoplamento alternativos que são bem conhecidos na técnica de síntese orgânica.

Exemplo 48

2-{4-[4-(4-Metanossulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-4-metóxi-pirimidina

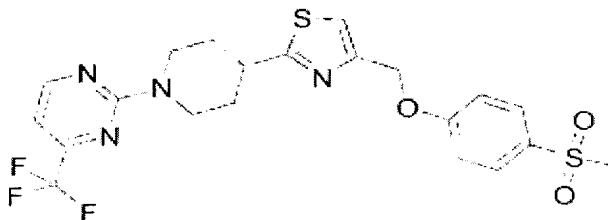


^1H RNM (CDCl_3): δ 8,06 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,87 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,23 (1H, s), 7,12 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,98 (1H, d, J = 6,0 Hz), 5,24 (2H, s), 4,88 (2H, m), 3,90

(3H, s), 3,31 (1H, m), 3,04 (5H, m), 2,20 (2H, m), 1,81 (2H, m).

Exemplo 49

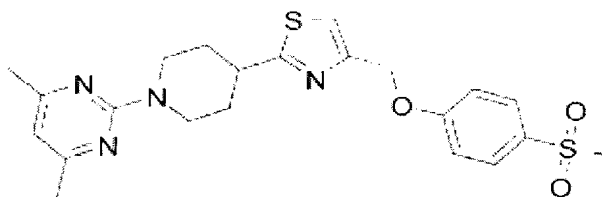
2-{4-[4-(4-Metanossulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-
piperidin-1-il}-4-trifluormetil-pirimidina



^1H RNM (CDCl_3): δ 8,50 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 7,88 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,24 (1H, s), 7,12 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,76 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,24 (2H, s), 4,92 (2H, m), 3,34 (1H, m), 3,11 (2H, m), 3,04 (3H, s), 2,24 (2H, m), 1,84 (2H, m).

Exemplo 50

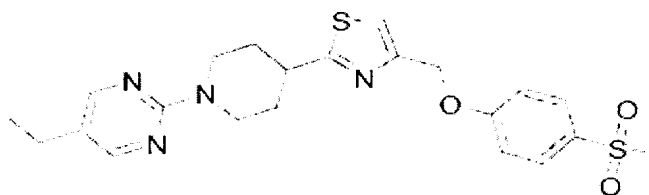
2-{4-[4-(4-Metanossulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-
piperidin-1-il}-4,6-dimetil-pirimidina



^1H RNM (CDCl_3): δ 7,88 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,22 (1H, s), 7,12 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,27 (1H, s), 5,24 (2H, s), 4,96 (2H, m), 3,28 (1H, m), 3,04 (3H, s), 2,99 (2H, m), 2,29 (6H, s), 2,19 (2H, m), 1,80 (2H, m).

Exemplo 51

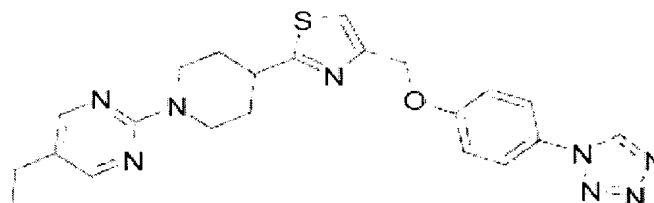
5-Etil-2-{4-[4-(4-metanossulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-
piperidin-1-il}-pirimidina



¹H RNM (CDCl₃): δ 8,19 (2H, s), 7,87 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,22 (1H, s), 7,12 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 5,24 (2H, s), 4,84 (2H, m), 3,30 (1H, m), 3,04 (2H, m), 3,03 (3H, s), 2,47 (2H, q, *J* = 7,2 Hz), 2,22 (2H, m), 1,81 (2H, m), 1,20 (3H, t, *J* = 7,2 Hz).

Exemplo 52

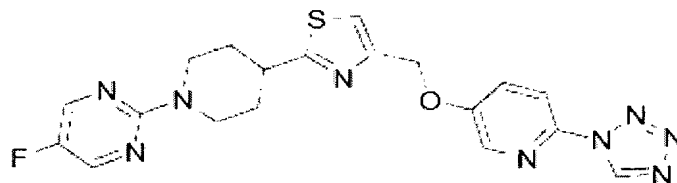
5-Etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



¹H RNM (DMSO-*d*₆): δ 9,98 (1H, s), 8,24 (2H, s), 7,80 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,66 (1H, s), 7,28 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 5,20 (2H, s), 4,67 (2H, m), 3,32 (1H, m), 3,01 (2H, m), 2,43 (2H, q, *J* = 7,2 Hz), 2,07 (2H, m), 1,59 (2H, m), 1,11 (3H, t, *J* = 7,2 Hz).

Exemplo 53

5-Flúor-2-{4-[4-(6-tetrazol-1-il-piridin-3-iloximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina

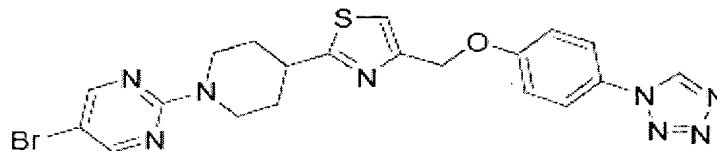


¹H RNM (DMSO-*d*₆): δ 10,07 (1H, s), 8,43 (2H, s), 8,41

(1H, d, $J = 3,2$ Hz), 7,98 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,86 (1H, dd, $J = 9,2, 3,2$ Hz), 7,71 (1H, s), 5,30 (2H, s), 4,58 (2H, m), 3,31 (1H, m), 3,01 (2H, m), 2,10 (2H, m), 1,59 (2H, m).

Exemplo 54

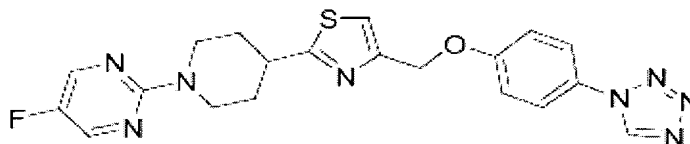
5 5-Bromo-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



10 ^1H RNM (CDCl_3): δ 8,90 (1H, s), 8,29 (2H, s), 7,60 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,25 (1H, s), 7,16 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 5,23 (2H, s), 4,81 (2H, m), 3,31 (1H, m), 3,06 (2H, m), 2,21 (2H, m), 1,79 (2H, m).

Exemplo 55

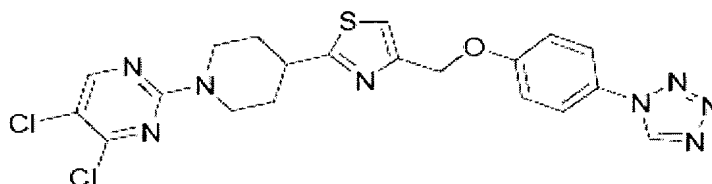
15 5-Flúor-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



20 ^1H RNM (CDCl_3): δ 8,91 (1H, s), 8,20 (2H, s), 7,60 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,25 (1H, s), 7,16 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 5,23 (2H, s), 4,78 (2H, m), 3,31 (1H, m), 3,06 (2H, m), 2,21 (2H, m), 1,83 (2H, m).

Exemplo 56

25 4,5-Dicloro-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina

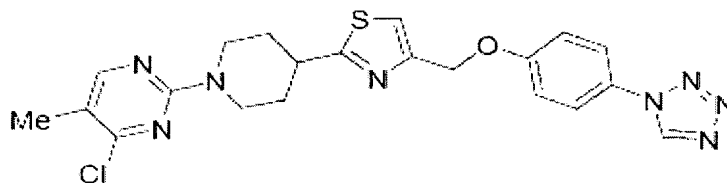


^1H RNM (CDCl_3): δ 8,91 (1H, s), 8,10 (1H, s), 7,61 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,27 (1H, s), 7,16 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,23 (2H, s), 4,62 (2H, m), 3,34 (1H, m), 3,18 (2H, m), 2,25 (2H, m), 1,98 (2H, m).

5

Exemplo 57

4-Cloro-5-metil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-
tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



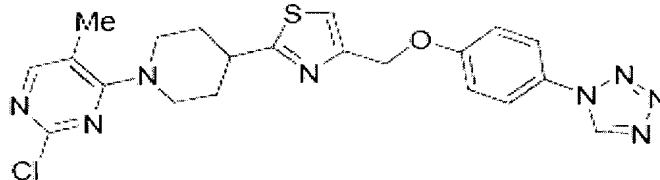
10

^1H RNM (CDCl_3): δ 8,90 (1H, s), 8,08 (1H, s), 7,60 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,24 (1H, s), 7,17 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,23 (2H, s), 4,80 (2H, m), 3,30 (1H, m), 3,04 (2H, m), 2,19 (2H, m), 2,16 (3H, s), 1,81 (2H, m).

15

Exemplo 58

2-Cloro-5-metil-4-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-
tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



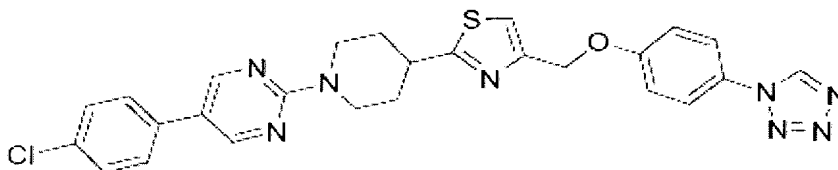
20

^1H RNM (CDCl_3): δ 8,92 (1H, s), 7,96 (1H, s), 7,60 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,27 (1H, s), 7,16 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,23 (2H, s), 4,17 (2H, m), 3,31 (1H, m), 3,10 (2H, m), 2,26 (2H, m), 2,21 (3H, s), 1,95 (2H, m).

25

Exemplo 59

5-(4-Cloro-fenil)-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-
tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina

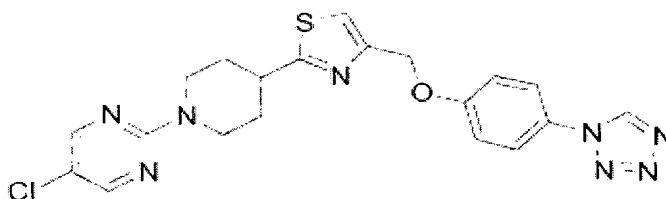


30

^1H RNM (DMSO- d_6): δ 9,97 (1H, s), 8,71 (2H, s), 7,80 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,67 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,66 (1H, s), 7,48 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,21 (2H, s), 4,76 (2H, m), 3,37 (1H, m), 3,13 (2H, m), 2,12 (2H, m), 1,66 (2H, m).

Exemplo 60

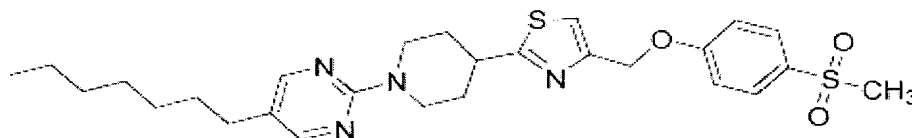
5-Cloro-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



^1H RNM (CDCl_3): δ 8,91 (1H, s), 8,23 (2H, s), 7,61 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,26 (1H, s), 7,17 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,24 (2H, s), 4,82 (2H, m), 3,32 (1H, m), 3,07 (2H, m), 2,22 (2H, m), 1,81 (2H, m).

Exemplo 61

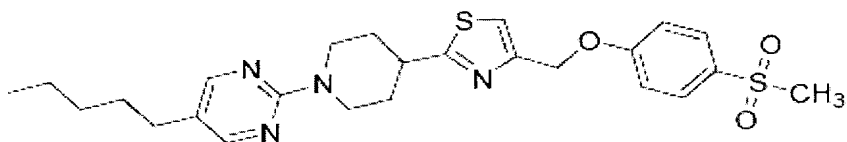
5-Heptil-2-{4-[4-(4-metanossulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



^1H RNM (CDCl_3): δ 8,16 (2H, s), 7,87 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,22 (1H, s), 7,12 (2H, d, J = 9,0 Hz), 5,24 (2H, s), 4,83 (2H, m), 3,29 (1H, m), 3,04 (2H, m), 3,03 (3H, s), 2,42 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,21 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,52 (2H, m), 1,28 (8H, m), 0,89 (3H, t).

Exemplo 62

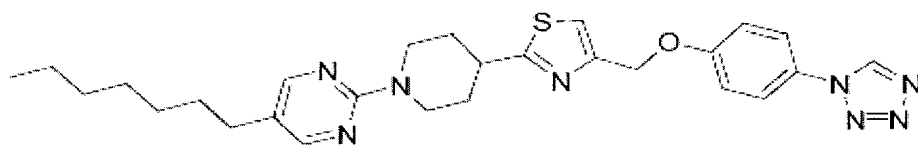
2-{4-[4-(4-Metanossulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-pentil-pirimidina



^1H RNM (CDCl_3): δ 8,16 (2H, s), 7,87 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,22 (1H, s), 7,12 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,23 (2H, s), 4,83 (2H, m), 3,29 (1H, m), 3,04 (2H, m), 3,03 (3H, s), 2,42 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 2,21 (2H, m), 1,81 (2H, m), 1,56 (2H, m), 1,32 (4H, m), 0,90 (3H, t).

Exemplo 63

10 5-Heptil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina

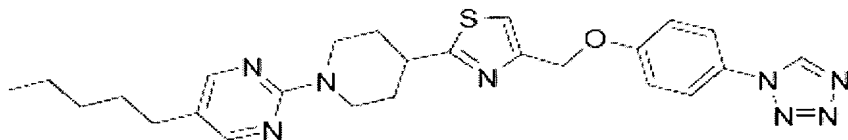


15 ^1H RNM (CDCl_3): δ 8,90 (1H, s), 8,16 (2H, s), 7,60 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,24 (1H, s), 7,17 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,23 (2H, s), 4,82 (2H, m), 3,29 (1H, m), 3,04 (2H, m), 2,42 (2H, t), 2,20 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,53 (2H, m), 1,28 (8H, m), 0,87 (3H, t).

20

Exemplo 64

5-Pentil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



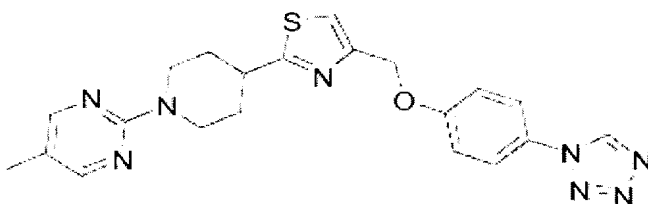
25

^1H RNM (CDCl_3): δ 8,90 (1H, s), 8,16 (2H, s), 7,60 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,24 (1H, s), 7,17 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,23 (2H, s), 4,83 (2H, m), 3,30 (1H, m), 3,04 (2H, m), 2,42 (2H, t), 2,20 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,54 (2H, m), 1,30 (4H, m), 0,89 (3H, t).

30

Exemplo 65

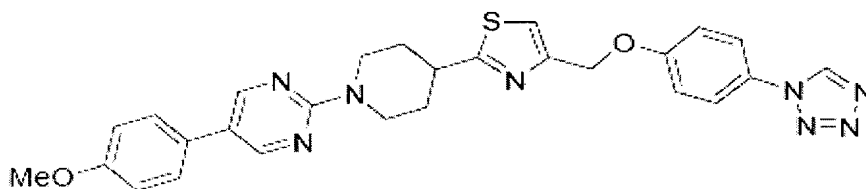
5-Metil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



^1H RNM (CDCl_3): δ 8,94 (1H, s), 8,17 (2H, s), 7,62 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,25 (1H, s), 7,17 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,24 (2H, s), 4,82 (2H, d), 3,30 (1H, m), 3,04 (2H, m), 2,22 (2H, m), 2,13 (3H, s), 1,81 (2H, m).

Exemplo 66

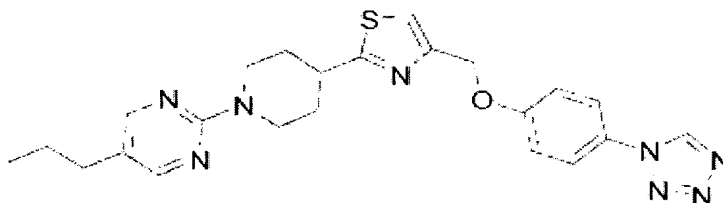
5-(4-Metóxi-fenil)-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



^1H RNM (CDCl_3): δ 8,90 (1H, s), 8,52 (s, 2H), 7,61 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,41 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,25 (1H, s), 7,17 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,99 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 5,24 (2H, s), 4,92 (2H, m), 3,85 (3H, s), 3,34 (1H, m), 3,12 (2H, m), 2,25 (2H, m), 1,85 (2H, m).

Exemplo 67

5-Propil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina

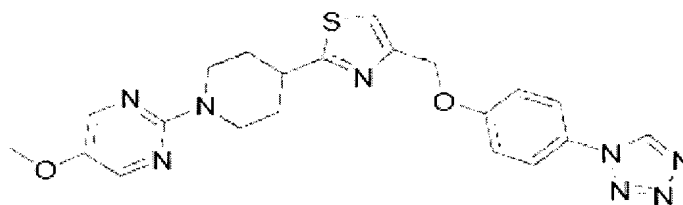


^1H RNM (CDCl_3): δ 8,9 (1H, s), 8,17 (2H, s), 7,61 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,24 (1H, s), 7,17 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,24 (2H, s), 4,83 (2H, m), 3,31 (1H, m), 3,04 (2H, m), 2,4 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 2,22 (2H, m), 1,81 (2H, m), 1,58 (2H, m), 0,94 (3H, t, $J = 7,6$ Hz).

Exemplo 68

5-Metóxi-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina

10

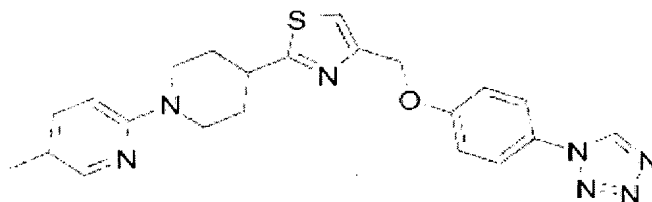


^1H RNM (CDCl_3): δ 8,93 (1H, s), 8,11 (2H, s), 7,61 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,25 (1H, s), 7,17 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,24 (2H, s), 4,74 (2H, m), 3,81 (3H, s), 3,31 (1H, m), 3,03 (2H, m), 2,22 (2H, m), 1,82 (2H, m).

Exemplo 69

5'-Metil-4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil

20



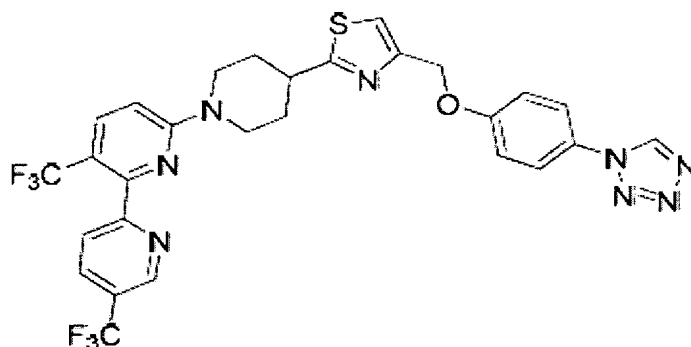
^1H RNM (CDCl_3): δ 8,91 (1H, s), 8,03 (1H, m), 7,61 (2H, m), 7,33 (1H, m), 7,26 (1H, s), 7,18 (2H, m), 6,65 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,24 (2H, s), 4,33 (2H, m), 3,25 (1H, m), 2,97 (2H, m), 2,22 (2H, m), 2,21 (3H, s), 1,89 (2H, m).

Exemplo 70

4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-5',6''-bis-trifluormetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2';6',2'']

30

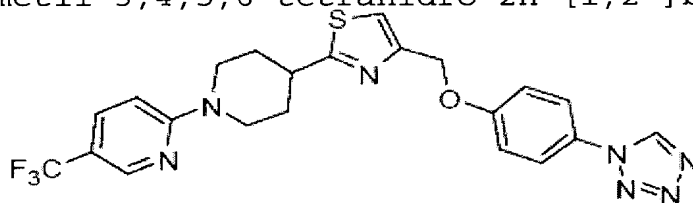
terpiridina



¹H RNM (DMSO-*d*₆): δ 8,81 (1H, m), 8,39 (1H, m), 8,13 (1H, dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz), 7,76 (1H, dd, *J* = 8,8, 2,8 Hz), 7,66 (1H, s), 7,59 (2H, m), 7,25 (2H, m), 6,99 (1H, d, *J* = 9 Hz), 6,8 (1H, d, *J* = 9 Hz), 5,19 (2H, s), 4,48 (2H, d), 3,37 (1H, m), 3,10 (2H, m), 2,11 (2H, m), 1,65 (2H, m).

Exemplo 71

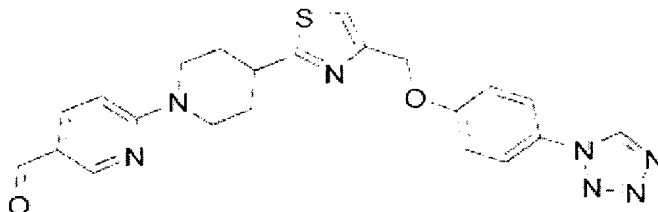
4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-5'-trifluormetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil



¹H RNM (DMSO-*d*₆): δ 9,98 (1H, s), 8,40 (1H, m), 7,81-7,75 (3H, m), 7,66 (1H, s), 7,28 (2H, d), 6,99 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 5,21 (2H, s), 4,48 (2H, d), 3,37 (1H, m), 3,1 (2H, m), 2,12 (2H, m), 1,65 (2H, m).

Exemplo 72

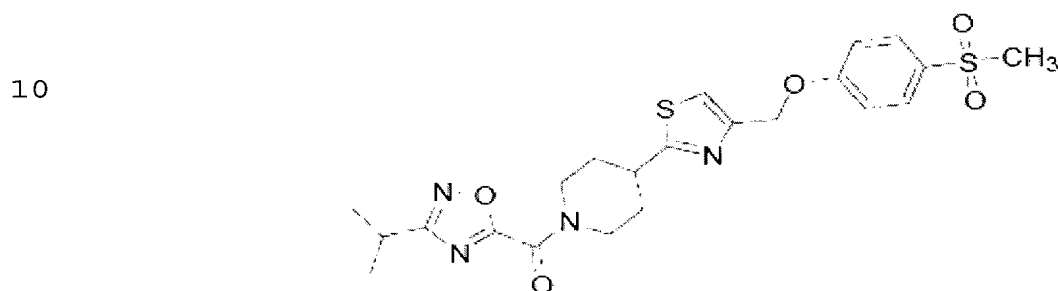
4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbaldeído



^1H RNM (DMSO- d_6): δ 9,98 (1H, s), 9,72 (1H, s), 8,58 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,86 (1H, dd, $J = 9,2, 2$ Hz), 7,8 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,67 (1H, s), 7,28 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,99 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,2 (2H, s), 4,58 (2H, d), 3,41 (1H, m), 3,17 (2H, m), 2,13 (2H, m), 1,65 (2H, m).

Exemplo 73

1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-[4-(4-metanossulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina

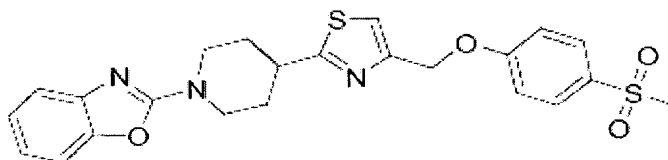


^1H RNM (CDCl_3): δ 7,87 (2H, m), 7,26 (1H, s), 7,11 (2H, m), 5,23 (2H, s), 4,76-4,68 (1H, m), 4,26-4,18 (1H, m), 3,4~3,3 (2H, m), 3,2~3,04 (2H, m), 3,03 (3H, s), 2,32-2,2 (2H, m), 2,00-1,86 (2H, m), 1,36 (6H, d, $J = 7,2$ Hz).

Exemplo 74

2-{4-[4-(4-Metanossulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-benzooxazol

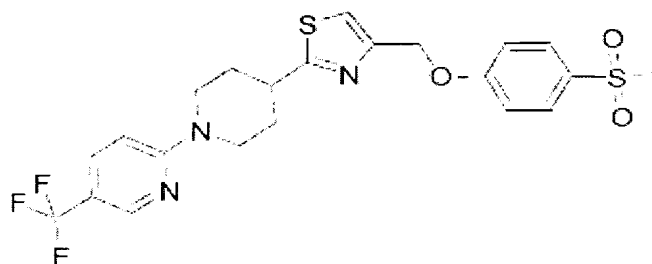
20



25 ^1H RNM (CDCl_3): δ 7,87 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,36 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,01~7,19 (6H, m), 5,24 (2H, s), 4,42 (2H, m), 3,30 (3H, m), 3,03 (3H, s), 2,27 (2H, m), 1,95 (2H, m).

Exemplo 75

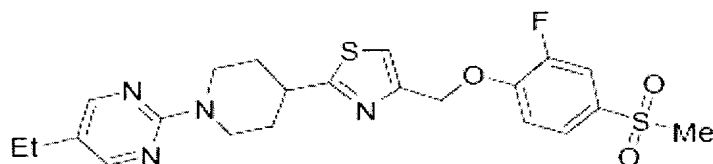
30 4-[4-(4-Metanossulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-5'-trifluormetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil



^1H RNM (CDCl_3): δ 8,4 (1H, s), 7,87 (2H, d), 7,63 (1H, m), 7,26 (1H, s), 7,12 (2H, d), 6,69 (1H, d), 5,23 (2H, s), 4,55-4,50 (2H, m), 3,38-3,28 (1H, m), 3,20-3,10 (2H, m), 3,04 (3H, s), 2,30-2,20 (2H, m), 1,90-1,80 (2H, m).

Exemplo 76

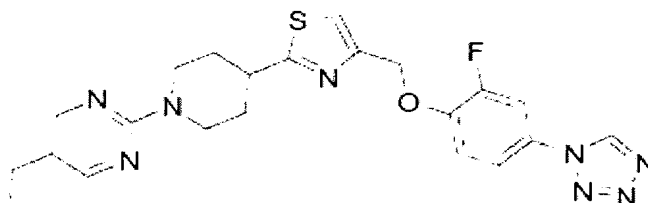
5-Etil-2-{4-[4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenoximetil)-thiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



^1H RNM (CDCl_3): δ 8,18 (2H, s), 7,65~7,70 (2H, m), 7,21~7,26 (2H, m), 5,30 (2H, s), 4,81~4,84 (2H, m), 3,25~3,28 (1H, m), 3,03 (3H, s), 3,00~3,07 (2H, m), 2,44 (2H, q), 2,21 (2H, m), 1,77~1,81 (2H, m), 1,19 (3H, t).

Exemplo 77

5-Etil-2-{4-[4-(2-flúor-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-thiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



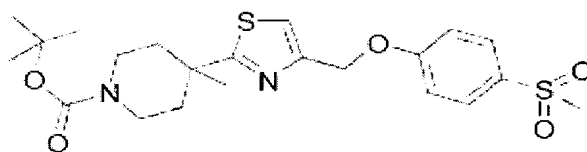
^1H RNM (CDCl_3): δ 8,96 (1H, s), 8,19 (2H, s), 7,55-7,25 (4H, m), 5,31 (2H, s), 4,82 (2H, m), 3,30 (1H, m), 3,04 (2H, m), 2,47 (2H, q), 2,23 (2H, m), 1,81 (2H, m),

1,20 (3H, t).

Exemplo 78

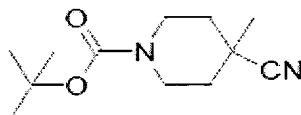
Éster *terc*-butílico de ácido 4-[4-(4-metanossulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-4-metil-piperidina-1-carboxílico

5



Etapa 1: Éster *terc*-butílico de ácido 4-ciano-4-metil-piperidina-1-carboxílico

10

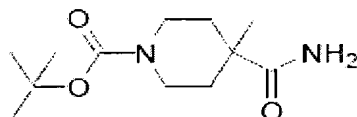


A uma solução de éster *terc*-butílico de ácido 4-ciano-piperidina-1-carboxílico (4,52 g, 20 mmol) em THF (50 ml), foi adicionado LHMDs em THF (24 ml, 24 mmol) a 0°C. Após agitação a 0°C por 1 hora, MeI (5,7 g) foi adicionado. A mistura de reação foi mantida a 0°C por 2 horas, e depois dividida entre EtOAc e H₂O. Após concentração *in vacuo*, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica com EtOAc/hexanos para gerar o produto desejado.

20

Etapa 2: Éster *terc*-butílico de ácido 4-carbamoil-4-metil-piperidina-1-carboxílico

25

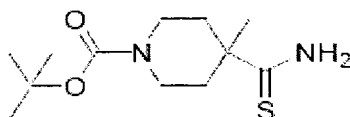


A uma solução de éster *terc*-butílico de ácido 4-ciano-4-metil-piperidina-1-carboxílico (2,24 g, 10 mmol) em metanol (25 ml), foram adicionados DMSO (1 ml), NaOH aquoso 1 N (12 ml, 12 mmol) e H₂O₂ (4 ml) em temperatura ambiente. A mistura foi aquecida a 50°C por 3 horas. Após

30

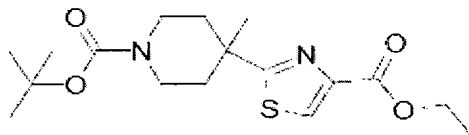
resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura foi dividida entre EtOAc e H₂O. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com H₂O e salmoura. Após secagem (Na₂SO₄), o solvente foi removido para gerar o produto desejado.

5 **Etapa 3:** Éster *terc*-butílico de ácido 4-metil-4-tiocarbamoil-piperidina-1-carboxílico



10 A uma solução de éster *terc*-butílico de ácido 4-carbamoil-4-metil-piperidina-1-carboxílico (2,1 g, 8,7 mmol) em THF (30 ml), foi adicionado reagente de Lawesson (3,5 g, 8,7 mmol) em temperatura ambiente. A mistura foi aquecida a 50°C por 3 horas. Após resfriamento até a
15 temperatura ambiente, o solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo foi dividido entre EtOAc e H₂O. A camada orgânica foi lavada com NaHCO₃ saturado e salmoura. Após secagem (Na₂SO₄), o solvente foi removido *in vacuo*, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica com
20 EtOAc/hexanos para gerar o produto desejado.

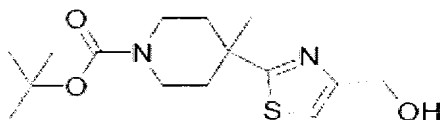
Etapa 4: Éster *terc*-butílico de ácido 4-(4-etoxycarboniltiazol-2-il)-4-metil-piperidina-1-carboxílico



25 A uma solução de éster *terc*-butílico de ácido 4-metil-4-tiocarbamoil-piperidina-1-carboxílico (1 g, 4 mmol) em EtOH (10 ml), foi adicionado bromopiruvato de etila (0,78 g, 4 mmol) em temperatura ambiente. A mistura foi aquecida
30 até o refluxo por 3 horas. Após resfriamento até a

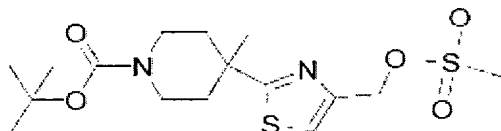
temperatura ambiente, o solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em cloreto de metileno (15 ml), Et₃N (1 ml) e di-*terc*-butil dicarbonato (1,3 g) foram adicionados à solução. A mistura foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi lavada com H₂O e salmoura. Após secagem (Na₂SO₄), o solvente foi removido *in vacuo*, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica com EtOAc/hexanos para gerar o produto desejado.

10 **Etapa 5:** Éster *terc*-butílico de ácido 4-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-4-metil-piperidina-1-carboxílico



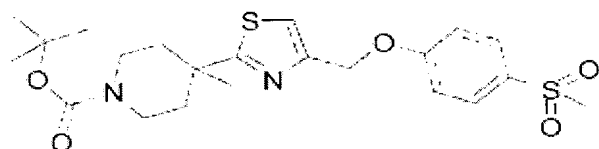
15 A uma solução de éster *terc*-butílico de ácido 4-(4-etoxicarbonil-tiazol-2-il)-4-metil-piperidina-1-carboxílico (0,6 g, 1,7 mmol) em THF anidra (10 ml), foi adicionado LiAlH₄ (0,1 g, 2,6 mmol) a 0°C. A mistura foi mantida a 0°C por 2 horas, e a reação foi extinta com EtOH. O solvente foi evaporado e o resíduo foi diluído com EtOAc, lavado com NaOH 1 N, salmoura. Após secagem (Na₂SO₄), o solvente foi removido *in vacuo*, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica com EtOAc/hexanos para gerar o produto desejado.

25 **Etapa 6:** Éster *terc*-butílico de ácido 4-(4-metanossulfoniloximetil-tiazol-2-il)-4-metil-piperidina-1-carboxílico



A uma solução de éster *terc*-butílico de ácido 4-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-4-metil-piperidina-1-carboxílico (0,42 g, 1,3 mmol) em cloreto de metileno (10 ml), foram adicionados cloreto de metanossulfonila (0,19 g, 1,7 mmol) e trietilamina (0,2 g, 2 mmol) a 0°C. Após agitação a 0°C por 1 hora, a mistura foi diluída com EtOAc e lavada com H₂O e salmoura. Após secagem (Na₂SO₄), o solvente foi removido *in vacuo*, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica com EtOAc/hexanos para gerar o produto desejado.

Etapa 7: Éster *terc*-butílico de ácido 4-[4-(4-metanossulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-4-metil-piperidina-1-carboxílico

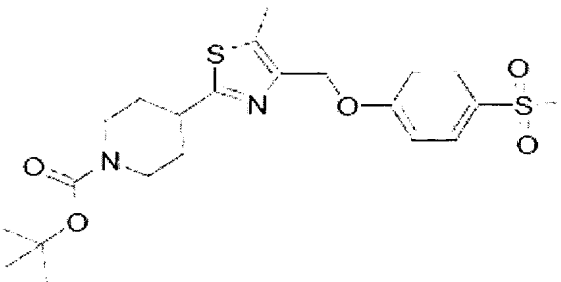


Uma mistura de éster *terc*-butílico de ácido 4-(4-metanossulfoniloximetil-tiazol-2-il)-4-metil-piperidina-1-carboxílico (0,2 g, 0,5 mmol), 4-metanossulfonil-fenol (86 mg, 0,5 mmol) e Cs₂CO₃ (170 mg, 0,52 mmol) em acetonitrila (4 ml) foi aquecida a 40°C de um dia para o outro. Após resfriamento, o sólido foi filtrado através de um bloco de celite. O filtrado foi concentrado *in vacuo*. O resíduo foi purificado em sílica gel (EtOAc-hexanos, 1:1) para gerar o produto desejado. ¹H RNM (CDCl₃): δ 7,83 (2H, m), 7,23 (1H, s), 7,09 (2H, m), 5,2 (2H, s), 3,64-3,54 (2H, m), 3,3-3,24 (2H, m), 2,99 (3H, s), 2,2-2,1 (2H, m), 1,72-1,64 (2H, m), 1,41 (9H, s), 1,36 (3H, s).

Exemplo 79

Éster *terc*-butílico de ácido 4-[4-(4-metanossulfonil-

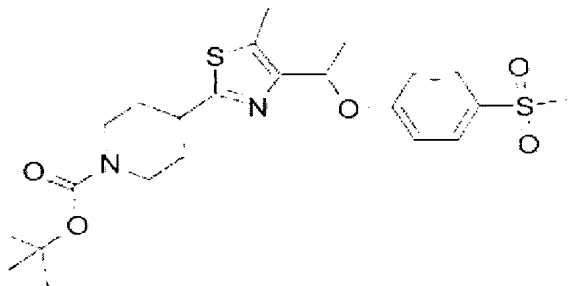
fenoximetil)-5-metil-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico



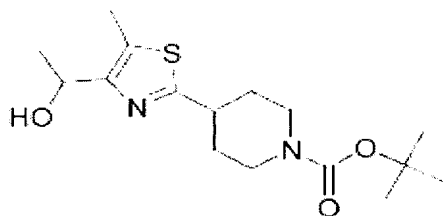
A uma solução de éster *terc*-butílico de ácido 4-(4-hidroximetil-5-metil-tiazol-2-il)-piperidina-1-carboxílico (0,18 g, 0,6 mmol), 4-metanossulfonil-fenol (0,1 g, 0,6 mmol) e PPh_3 (0,19 g, 0,72 mmol) em THF (5 ml), foi adicionado dietilazodicarboxilato (DEAD) (0,22 g, 0,72 mmol) em temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em sílica gel para gerar o produto desejado. ^1H RNM (CDCl_3): δ 7,9 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,09 (2H, d, $J = 9$ Hz), 5,2 (2H, s), 4,28-4,10 (2H, m), 3,14-3,04 (1H, m), 3,04 (3H, s), 2,9-2,8 (2H, m), 2,44 (3H, s), 2,1~2 (2H, m), 1,76-1,64 (2H, m), 1,47 (9H, s).

Exemplo 80

Éster *terc*-butílico de ácido 4-{4-[1-(4-metanossulfonil-fenoxy)-etil]-5-metil-tiazol-2-il}-piperidina-1-carboxílico

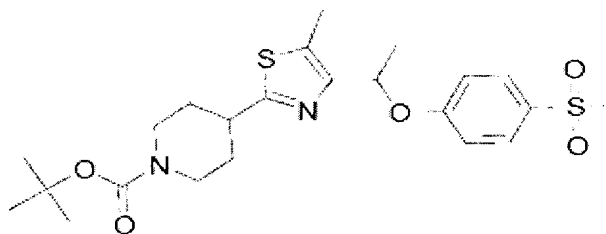


Etapas 1: Éster *terc*-butílico de ácido 4-[4-(1-hidróxi-etil)-5-metil-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico



5 A uma solução de éster *tert*-butílico de ácido 4-(4-formil-5-metil-tiazol-2-il)-piperidina-1-carboxílico (0,31 g, 1 mmol) em THF (10 ml), foi adicionado MeMgI (1 ml, 3 mmol) em Et₂O em temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A reação
10 foi extinta com NH₄Cl aquoso saturado e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com H₂O e salmoura. Após secagem sobre Na₂SO₄, o solvente foi removido. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em sílica gel para gerar o produto desejado.

15 **Etapa 2:** Éster *tert*-butílico de ácido 4-{4-[1-(4-metanossulfonil-fenoxi)-etil]-5-metil-tiazol-2-il}-piperidina-1-carboxílico

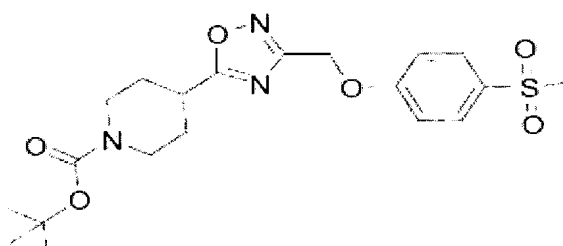


20 A uma solução de éster *tert*-butílico de ácido 4-[4-(1-hidróxi-etil)-5-metil-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico (0,15 g, 0,46 mmol), 4-metanossulfonil-fenol (0,08 g, 0,46 mmol) e PPh₃ (0,14 g, 0,55 mmol) em THF (5 ml), foi adicionado DEAD (0,1 g, 0,55 mmol) em temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. O solvente foi removido. O resíduo foi
30 purificado por cromatografia instantânea em sílica gel para

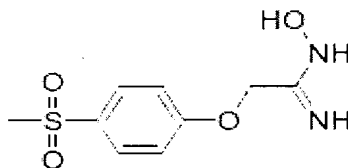
gerar o produto desejado. ^1H RNM (CDCl_3): δ 7,79 (2H, m), 6,94 (2H, m), 5,59 (1H, q, $J = 6$ Hz),), 4,2-4,04 (2H, m), 3,04-2,94 (1H, m), 2,98 (3H, s), 2,86-2,72 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,04-1,96 (2H, m), 1,67 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1,66-1,58 (2H, m), 1,42 (9H, s).

Exemplo 81

Éster *terc*-butílico de ácido 4-[3-(4-metanossulfonil-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico



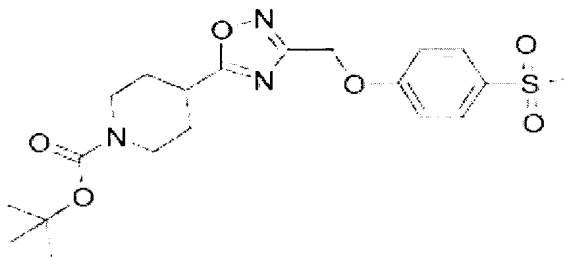
Etapa 1: N-hidróxi-2-(4-metanossulfonil-fenóxi)-acetamidina



A uma mistura de (4-metanossulfonil-fenóxi)-acetonitrila (2 g, 9,5 mmol), K_2CO_3 (1,3 g, 9,5 mmol) em H_2O (30 ml) e EtOH (15 ml), foi adicionado cloreto de hidrogênio-hidroxilamina (1,32 g, 19 mmol). A mistura foi aquecida sob refluxo de um dia para o outro, resfriada e o etanol foi removido *in vacuo* e o resíduo foi extraído com EtOAc (150 ml). A camada orgânica foi lavada sucessivamente com H_2O e salmoura. Após secagem (Na_2SO_4), o solvente foi removido para gerar o produto desejado.

Etapa 2: Éster *terc*-butílico de ácido 4-[3-(4-metanossulfonil-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-

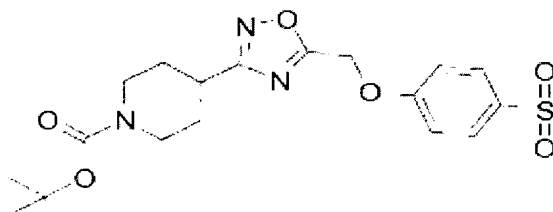
piperidina-1-carboxílico



A uma solução de éster mono-*terc*-butílico de ácido piperidina-1,4-dicarboxílico (2,06 g, 9 mmol), NEt_3 (1,2 g, 12 mmol) em tolueno (150 ml), foi adicionado isobutilcloroformato (1,23 g, 9 mmol) a 0°C. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1,5 hora. N-hidróxi-2-(4-metanossulfonil-fenóxi)-acetamidina (1,5 g, 6 mmol) foi adicionada à mistura. A mistura foi aquecida sob refluxo de um dia para o outro, resfriada e lavada sucessivamente com H_2O e salmoura. Após secagem (Na_2SO_4), o solvente foi removido. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em sílica gel para gerar o produto desejado. ^1H RNM (CDCl_3): δ 7,98 (2H, m), 7,14 (2H, m), 5,24 (2H, s), 4,2-4,05 (2H, m), 3,14 (1H, m), 3,03 (3H, s), 2,95 (2H, m), 2,12~2,04 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,46 (9H, s).

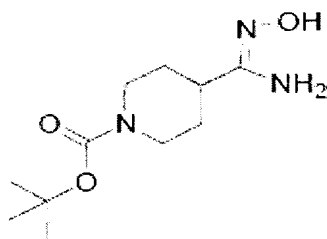
Exemplo 82

Éster *terc*-butílico de ácido 4-[5-(4-metanossulfonil-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico



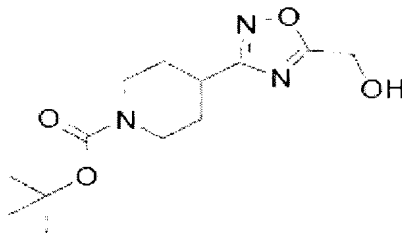
Etapa 1: Éster *terc*-butílico de ácido 4-(N-

hidroxicarbamimidoil)-piperidina-1-carboxílico



5 A uma mistura de éster *tert*-butílico de ácido 4-ciano-
piperidina-1-carboxílico (6,3 g, 30 mmol), K_2CO_3 (4,2 g, 30
mmol) em H_2O (50 ml) e EtOH (30 ml), foi adicionado cloreto
10 de hidrogênio-hidroxilamina (4,17 g, 60 mmol). A mistura
foi aquecida sob refluxo de um dia para o outro, resfriada
até a temperatura ambiente e o etanol foi removido *in*
vacuo. O resíduo foi extraído com EtOAc (300 ml). A camada
orgânica foi lavada sucessivamente com H_2O e salmoura. Após
15 secagem (Na_2SO_4), o solvente foi removido para gerar o
produto desejado.

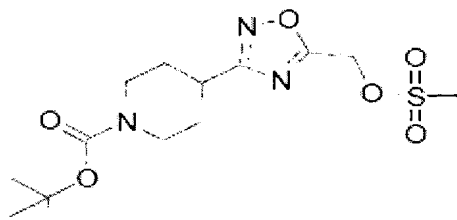
Etapa 2: Éster *tert*-butílico de ácido 4-(5-hidroximetil-
[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piperidina-1-carboxílico



20 A uma solução de ácido hidróxi-acético (1,67 g, 22
25 mmol), NEt_3 (4,4 g, 44 mmol) em tolueno (150 ml), foi
adicionado isobutilcloroformato (6 g, 44 mmol) a 0°C. A
mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1,5 hora.
Éster *tert*-butílico de ácido 4-(N-Hidroxicarbamimidoil)-
piperidina-1-carboxílico (5,35 g, 22 mmol) foi adicionado à
30 mistura. A mistura foi aquecida sob refluxo de um dia para

o outro, e depois resfriada até a temperatura ambiente; a mistura foi lavada sucessivamente com H₂O e salmoura. Após secagem (Na₂SO₄), o solvente foi removido. O resíduo foi dissolvido em THF (20 ml), e NaOH aquoso (10 ml, 10 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas e diluída com EtOAc (50 ml). A camada orgânica foi lavada com salmoura, após secagem (Na₂SO₄), o solvente foi removido *in vacuo*, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica com EtOAc/hexanos para gerar o produto desejado.

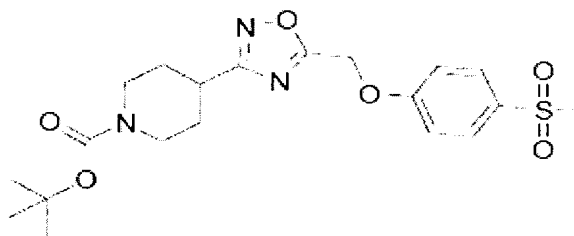
Etapa 3: Éster *terc*-butílico de ácido 4-(5-metanossulfoniloximetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piperidina-1-carboxílico



A uma solução de éster *terc*-butílico de ácido 4-(5-hidroximetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piperidina-1-carboxílico (0,2 g, 0,7 mmol) em cloreto de metileno (5 ml), foram adicionados cloreto de metanossulfonila (0,1 g, 0,9 mmol) e trietil amina (0,14 g, 1,4 mmol) a 0°C. Após agitada a 0°C por 1 hora, a mistura foi diluída com EtOAc e lavada com H₂O, salmoura. Após secagem (Na₂SO₄), o solvente foi removido *in vacuo*, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica com EtOAc/hexanos para gerar o produto desejado.

Etapa 4: Éster *terc*-butílico de ácido 4-[5-(4-metanossulfonil-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-

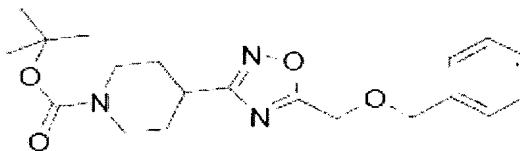
piperidina-1-carboxílico



Uma mistura de éster *terc*-butílico de ácido 4-(5-metanossulfoniloximetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piperidina-1-carboxílico (0,12 g, 0,33 mmol), 4-metanossulfonil-fenol (86 mg, 0,5 mmol) e Cs_2CO_3 (0,33 g, 1 mmol) em acetonitrila (5 ml) foi aquecida a 50°C por 2 horas. Após resfriamento, o sólido foi filtrado através de um bloco de celite. O filtrado foi concentrado *in vacuo*. O resíduo foi purificado em sílica gel (EtOAc-hexanos, 1:1) para gerar o produto desejado. ^1H RNM (CDCl_3): δ 7,9 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,12 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,34 (2H, s), 4,2~4,05 (2H, m), 3,03 (3H, s), 3,04~2,85 (3H, m), 2,05~1,96 (2H, m), 1,8~1,7 (2H, m), 1,45 (9H, s).

Exemplo 83

Éster *terc*-butílico de ácido 4-(5-benziloximetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piperidina-1-carboxílico

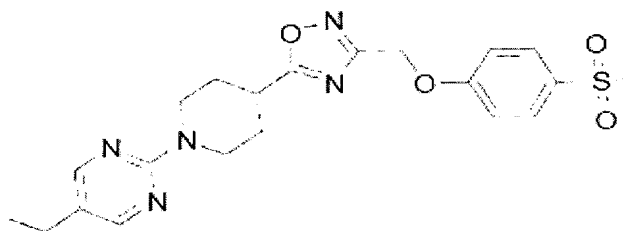


A uma solução de ácido benzilóxi-acético (5 g, 30 mmol), NEt_3 (3,6 g, 36 mmol) em tolueno (150 ml), foi adicionado isobutilcloroformato (4,1 g, 30 mmol) a 0°C. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1,5 hora. Éster *terc*-butílico de ácido 4-(N-hidroxicarbamimidoil)-

piperidina-1-carboxílico (7,3 g, 30 mmol) foi adicionado à mistura. A mistura foi aquecida sob refluxo de um dia para o outro, resfriada e lavada sucessivamente com H₂O e salmoura. Após secagem (Na₂SO₄), o solvente foi removido. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em sílica gel para gerar o produto desejado. ¹H RNM (CDCl₃): δ 7,4~7,3 (5H, m), 4,7 (2H, s), 4,69 (2H, s), 4,2~4,04 (2H, m), 3,02~2,84 (3H, m), 2,04~1,94 (2H, m), 1,84~1,7 (2H, m), 1,46 (9H, s).

Exemplo 84

5-Etil-2-{4-[3-(4-metanossulfonil-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



Ao sal de HCl bruto (0,18 g, ~0,5 mmol) de 4-[3-(4-metanossulfonil-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-

piperidina, preparada por tratamento de éster *terc*-butílico de ácido 4-[3-(4-metanossulfonil-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico (**Exemplo 81**) em dioxano com HCl 4 N, foi adicionado 2-propanol (3 ml), seguido por DIPEA (0,13 g, 1 mmol) e 2-cloro-5-etilpirimidina (0,14 g, 1 mmol). A mistura resultante foi agitada a 70°C de um dia para o outro. Após concentração *in vacuo*, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica com EtOAc/hexanos para gerar o produto desejado.

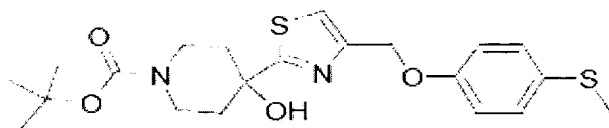
¹H RNM (CDCl₃): δ 8,18 (2H, s), 7,89 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,15 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 5,24 (2H, s), 4,75~4,65 (2H, m),

3,3~3,2 (1H, m), 3,2~3,1 (2H, m), 3,03 (3H, s), 2,47 (2H, q, $J = 7,6$ Hz), 2,22~2,16 (2H, m), 1,96~1,84 (2H, m), 1,19 (3H, t, $J = 7,6$ Hz).

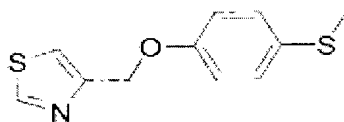
Exemplo 85

5 Éster *terc*-butílico de ácido 4-hidróxi-4-[4-(4-metilsulfanil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico

10



Etapa 1: 4-(4-Metilsulfanil-fenoximetil)-tiazol

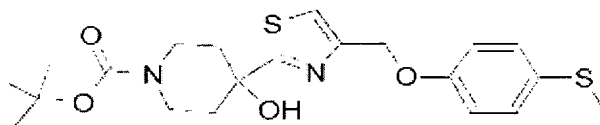


15

Uma mistura de cloridrato de 4-clorometil tiazol (3,0 g, 17,6 mmol), 4-metilsulfanil-fenol (2,5 g, 1 equivalente) e K_2CO_3 (6,1 g, 2,5 equivalentes) em acetona (60 ml) foi aquecida até o refluxo por 48 horas. Após resfriamento, o sólido foi retirado por filtração. O filtrado foi evaporado até seco *in vacuo*. O produto bruto foi redissolvido em éter dietílico. A solução foi lavada duas vezes com solução de NaOH 2 N, e depois com H_2O . Após ser seca sobre Na_2SO_4 , a remoção do solvente gerou o produto desejado como um sólido esbranquiçado.

20

25 **Etapa 2:** Éster *terc*-butílico de ácido 4-hidróxi-4-[4-(4-metilsulfanil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico

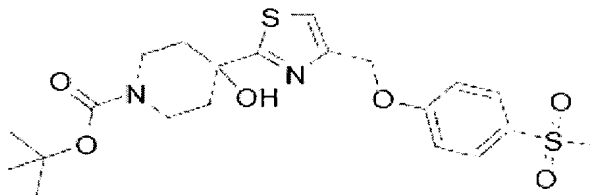


30

A uma solução agitada de 4-(4-metanossulfanil-fenoximetil)-tiazol (3,92 g, 16,5 mmol) em THF (40 ml) a -78°C, foi adicionado *n*-BuLi (1,73 ml, 1,05 equivalente, 10,0 M em hexanos). A solução resultante foi agitada nessa
 5 temperatura por 30 minutos. A seguir, uma solução de 1-Boc-4-piperidona (3,30 g, 1 equivalente) em THF (20 ml) foi adicionada gota a gota. A mistura resultante foi agitada por 30 minutos. A reação foi extinta por adição de H₂O (5 ml). A maioria do THF foi removida *in vacuo*. A mistura foi
 10 extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura e seca sobre Na₂SO₄. Após remoção do solvente, o produto bruto foi purificado em sílica gel (EtOAc:hexanos = 2:3) para gerar o produto desejado como uma espuma. ¹H RNM (CDCl₃): δ 7,27 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,26 (1H, s), 6,93
 15 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 5,14 (2H, s), 4,02 (2H, br), 3,27 (2H, br), 2,97 (1H, br), 2,45 (3H, s), 2,11 (2H, m), 1,86 (2H, m), 1,48 (9H, s).

Exemplo 86

Éster *terc*-butílico de ácido 4-hidróxi-4-[4-(4-metanossulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-
 20 carboxílico

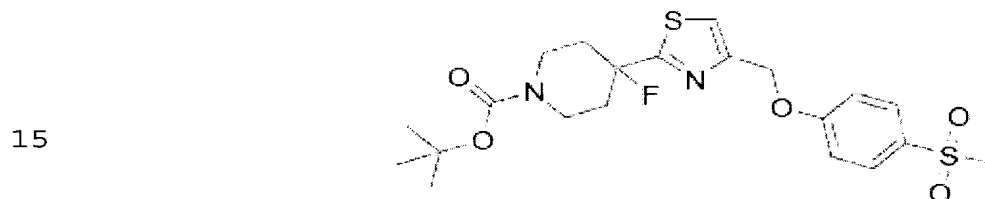


25 A uma solução de éster *terc*-butílico de ácido 4-hidróxi-4-[4-(4-metilsulfanil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico (**Exemplo 85**, 6,8 g, 15,6 mmol) em CH₂Cl₂ (150 ml) em temperatura ambiente, foi adicionado *m*-CPBA (8,4 g, 2,2 equivalentes) em porções. A solução
 30

resultante foi agitada por 30 minutos, e depois foi lavada com solução de NaOH 2 N duas vezes e seca sobre Na₂SO₄. Após remoção do solvente, o produto bruto foi purificado em sílica gel (EtOAc:hexanos = 3:2) para gerar o produto
 5 desejado como uma espuma branca. ¹H RNM (CDCl₃): δ 7,88 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,31 (1H, s), 7,12 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,24 (2H, s), 4,03 (2H, br), 3,27 (2H, br), 3,04 (3H, s), 2,13 (2H, m), 1,86 (2H, m), 1,48 (9H, s).

Exemplo 87

10 Éster terc-butílico de ácido 4-flúor-4-[4-(4-metanossulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico

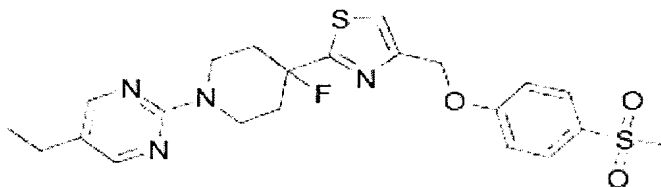


A uma solução de éster terc-butílico de ácido 4-hidróxi-4-[4-(4-metanossulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico (**Exemplo 86**, 5,29 g, 11,3 mmol) em
 20 CH₂Cl₂ (100 ml) a 0°C, foi adicionado DAST (1,8 ml, 1,2 equivalente). A mistura de reação foi agitada por 30 minutos, antes de ser extinta por adição de solução saturada de NaHCO₃ (20 ml). A fase orgânica foi separada e seca sobre Na₂SO₄. Após remoção do solvente, o produto
 25 bruto foi purificado em sílica gel (EtOAc:hexanos = 2:3) para gerar o produto desejado como um sólido branco. ¹H RNM (CDCl₃): δ 7,86 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,35 (1H, s), 7,10 (2H, d, J = 9,2 Hz), 5,22 (2H, s), 4,08 (2H, br), 3,19 (2H, br), 3,02 (3H, s), 2,05 ~ 2,32 (4H, m), 1,46 (9H, s).

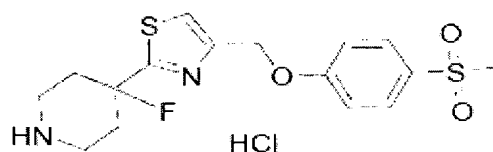
30

Exemplo 88

5-Etil-2-{4-flúor-4-[4-(4-metanossulfonil-fenoximetil)-
 tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina

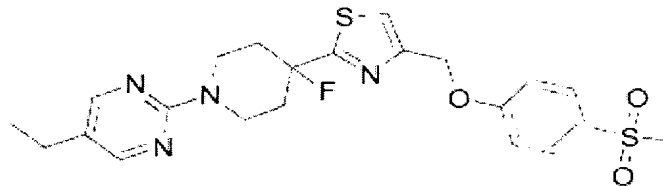


Etapa 1: Cloridrato de 4-flúor-4-[4-(4-metanossulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina



A uma solução de éster *terc*-butílico de ácido 4-flúor-4-[4-(4-metanossulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico (**Exemplo 87**, 4,24 g, 9,01 mmol) em metanol (50 ml), foi adicionado HCl 4 N em dioxano (15 ml). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro. A mistura foi então evaporada até seca *in vacuo* para gerar o produto desejado como um sólido branco.

Etapa 2: 5-Etil-2-{4-flúor-4-[4-(4-metanossulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina

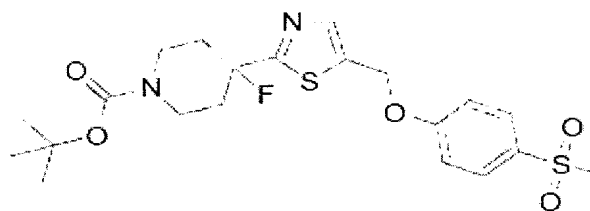


Uma solução de cloridrato de 4-flúor-4-[4-(4-metanossulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina (4,0 g, 9,01 mmol), 2-cloro-5-etil-pirimidina (1,55 g, 1,2 equivalentes) e DIPEA (4,7 g, 4 equivalentes) em 2-propanol (30 ml) em um vaso de pressão lacrado foi agitada a 160°C

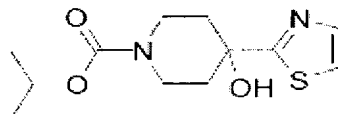
(temperatura do banho de óleo) de um dia para o outro. Após resfriamento, o solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo foi dividido entre água e EtOAc. A fase orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre Na₂SO₄. Após remoção do solvente, o produto bruto foi purificado em sílica gel (EtOAc:hexanos = 1:1) para gerar o produto desejado como um sólido branco. ¹H RNM (CDCl₃): δ 8,19 (2H, s), 7,87 (2H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,36 (1H, s), 7,10 (2H, d, *J* = 9,2 Hz), 5,23 (2H, s), 4,69 (2H, m), 3,44 (2H, m), 3,03 (3H, s), 2,48 (2H, q, *J* = 7,6 Hz), 2,15 ~ 2,39 (4H, m), 1,21 (3H, t, *J* = 7,6 Hz).

Exemplo 89

Éster *terc*-butílico de ácido 4-Flúor-4-[5-(4-metanossulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico



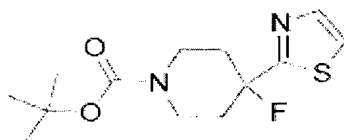
Etapla 1: Éster *terc*-butílico de ácido 4-hidróxi-4-tiazol-2-il-piperidina-1-carboxílico



A uma solução resfriada (-78°C) e agitada de *n*-BuLi (2,6 ml, 1,05 equivalente, 10,0 M em hexanos) em Et₂O seco (20 ml), foi adicionada gota a gota uma solução de 2-bromotiazol (4,0 g, 24,4 mmol) em THF (10 ml) ao longo de um período de 10 minutos. Após a mistura amarela ter sido agitada a -78°C por 30 minutos, uma solução de 1-Boc-4-

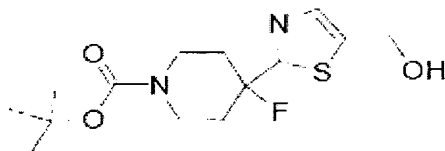
piperidona (4,9 g, 1 equivalente) em THF (20 ml) foi adicionada lentamente. A mistura continuou então a ser agitada por mais 30 minutos, antes de a reação ser extinta por adição de água (5 ml). A mistura foi aquecida até a temperatura ambiente e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi separada, lavada com salmoura e seca sobre Na₂SO₄. Após remoção do solvente, o produto bruto foi purificado em sílica gel (45% EtOAc em hexanos) para gerar o produto desejado como um óleo espesso.

Etapa 2: Éster *terc*-butílico de ácido 4-Flúor-4-tiazol-2-il-piperidina-1-carboxílico



A uma solução de éster *terc*-butílico de ácido 4-hidróxi-4-tiazol-2-il-piperidina-1-carboxílico (4,36 g, 15,3 mmol) em CH₂Cl₂ (50 ml) a 0°C, foi adicionado DAST (2,4 ml, 1,2 equivalentes). A mistura de reação foi agitada por 30 minutos, antes de ser extinta por adição de solução saturada de NaHCO₃ (20 ml). A fase orgânica foi separada e seca sobre Na₂SO₄. Após remoção do solvente, o produto bruto foi purificado em sílica gel (EtOAc:hexanos = 1:4) para gerar o produto desejado como um óleo amarelo pálido.

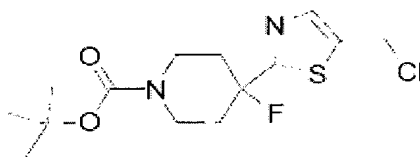
Etapa 3: Éster *terc*-butílico de ácido 4-flúor-4-(5-hidroximetil-tiazol-2-il)-piperidina-1-carboxílico



A uma solução resfriada (-78°C) e agitada de éster *terc*-butílico de ácido 4-flúor-4-tiazol-2-il-piperidina-1-

carboxílico (3,65 g, 12,7 mmol) em THF (20 ml), foi adicionado n-BuLi (1,33 ml, 1,05 equivalente, 10,0 M em hexanos). A mistura foi agitada nessa temperatura por 30 minutos. A seguir, uma suspensão de paraformaldeído (383 mg, 1 equivalente) em THF (10 ml) foi adicionada. A mistura resultante continuou a ser agitada a -78°C por mais 30 minutos e foi gradualmente aquecida até a temperatura ambiente de um dia para o outro. A reação foi extinta por adição de água (10 ml). A mistura foi extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre Na₂SO₄. Após remoção do solvente, o produto bruto foi purificado em sílica gel (60% EtOAc em hexanos) para gerar o produto desejado como um sólido amarelo pálido.

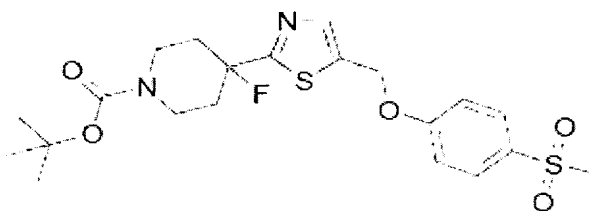
Etapa 4: Éster *terc*-butílico de ácido 4-(5-clorometil-tiazol-2-il)-4-flúor-piperidina-1-carboxílico



A uma mistura de éster *terc*-butílico de ácido 4-flúor-4-(5-hidroximetil-tiazol-2-il)-piperidina-1-carboxílico (1,34 g, 4,24 mmol) e piridina (426 mg, 1,3 equivalente) em CH₂Cl₂ (30 ml) a 0°C, foi adicionado MsCl (631 mg, 1,3 equivalente). A mistura foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada de um dia para o outro. A mistura de reação foi lavada com solução saturada de NaHCO₃ e seca sobre Na₂SO₄. A remoção do solvente gerou o produto desejado, que foi usado diretamente na reação seguinte, sem purificação adicional.

Etapa 5: Éster *terc*-butílico de ácido 4-flúor-4-[5-(4-

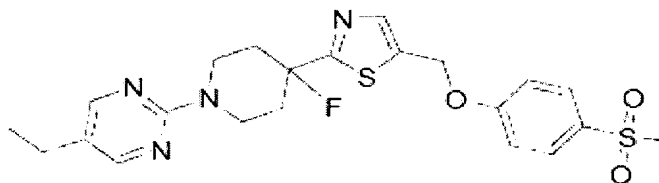
metanossulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico



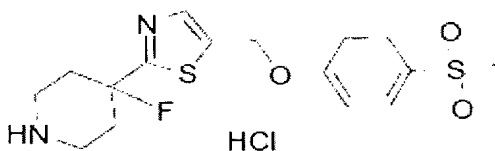
Uma mistura de éster *terc*-butílico de ácido 4-(5-clorometil-tiazol-2-il)-4-flúor-piperidina-1-carboxílico (1,42 g, 4,24 mmol), 4-metanossulfonil-fenol (731 mg, 1,0 equivalente) e K_2CO_3 (878 mg, 1,5 equivalente) em acetona (30 ml) foi aquecida até o refluxo de um dia para o outro. Após resfriamento, o sólido foi retirado por filtração através de um bloco de celite. O filtrado foi concentrado *in vacuo*. O produto bruto foi purificado em sílica gel (EtOAc:hexanos = 1:1) para gerar o produto desejado como um sólido branco. 1H RNM ($CDCl_3$): δ 7,86 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,35 (1H, s), 7,10 (2H, d, J = 9,2 Hz), 5,22 (2H, s), 4,08 (2H, br), 3,19 (2H, br), 3,02 (3H, s), 2,05 ~ 2,32 (4H, m), 1,46 (9H, s).

Exemplo 90

5-Etil-2-{4-flúor-4-[5-(4-metanossulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina

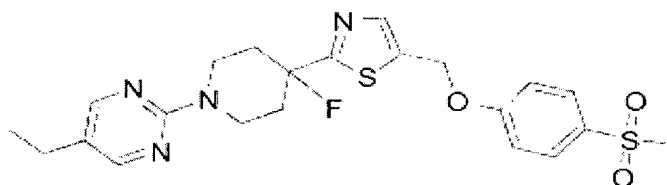


Etapa 1: Cloridrato de 4-flúor-4-[5-(4-metanossulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina



A uma solução de éster *terc*-butílico de ácido 4-flúor-4-[5-(4-metanossulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico (**Exemplo 89**, 1,30 g, 2,76 mmol) em metanol (5 ml), foi adicionado HCl 4 N em dioxano (10 ml). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro. A mistura foi então evaporada até seca *in vacuo* para gerar o produto desejado como um sólido branco.

Etapa 2: 5-Etil-2-{4-flúor-4-[5-(4-metanossulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



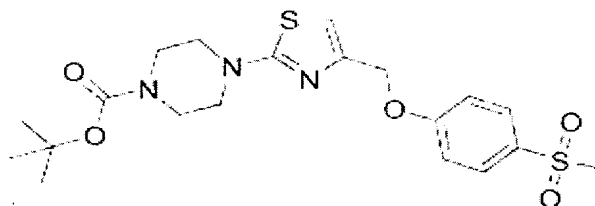
Uma solução de cloridrato de 4-flúor-4-[5-(4-metanossulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina (1,2 g, 2,76 mmol), 2-cloro-5-etil-pirimidina (425 mg, 1,1 equivalente) e DIPEA (1,4 g, 4 equivalentes) em 2-propanol (20 ml) em um vaso de pressão lacrado foi agitada a 160°C (temperatura do banho de óleo) de um dia para o outro. Após resfriamento, o solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo foi dividido entre água e EtOAc. A fase orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre Na₂SO₄. Após remoção do solvente, o produto bruto foi purificado em sílica gel (EtOAc:hexanos = 1:1) para gerar o produto desejado como um sólido branco.

¹H RNM (CDCl₃): δ 8,19 (2H, s), 7,90 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,73 (1H, d), 7,10 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 5,31 (2H, s), 4,67 (2H, m), 3,44 (2H, m), 3,04 (3H, s), 2,48 (2H, q, *J* = 7,6 Hz), 2,13 ~ 2,38 (4H, m), 1,20 (3H, t, *J* = 7,6 Hz).

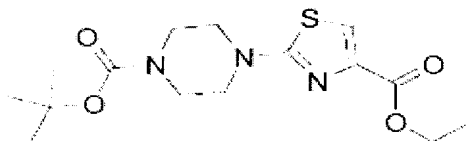
Exemplo 91

Éster *terc*-butílico de ácido 4-[4-(4-metanossulfonil-

fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperazina-1-carboxílico

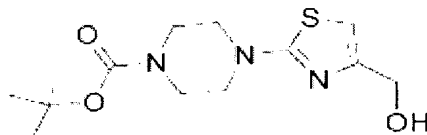


Etapa 1: Éster *terc*-butílico de ácido 4-(4-etoxicarbonil-tiazol-2-il)-piperazina-1-carboxílico



Uma mistura de éster etílico de ácido 2-bromo-tiazol-4-carboxílico (1,4 g, 5,93 mmol), éster *terc*-butílico de ácido piperazina-1-carboxílico (1,16 g, 1,05 equivalente) e DIPEA (1,15 g, 1,5 equivalente) em 1,4-dioxano (20 ml) foi aquecida até o refluxo de um dia para o outro. Após resfriamento, o solvente foi removido *in vacuo*. O produto bruto foi purificado em sílica gel (EtOAc:hexanos = 1:4) para gerar o produto desejado como um sólido amarelo pálido.

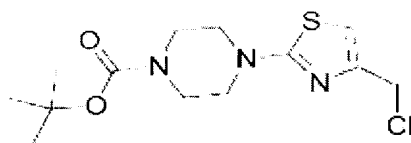
Etapa 2: Éster *terc*-butílico de ácido 4-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-piperazina-1-carboxílico



Uma solução de éster *terc*-butílico de ácido 4-(4-etoxicarbonil-tiazol-2-il)-piperazina-1-carboxílico (1,15 g, 3,37 mmol) em THF (15 ml) a 0°C foi tratada com LiAlH₄ (128 mg, 1 equivalente). A mistura foi agitada por 1 hora, e depois a reação foi extinta com solução de NaOH 2 N. O sólido foi retirado por filtração através de um bloco de

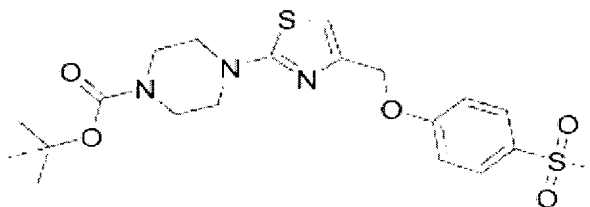
celite e lavado com EtOAc (100 ml). O filtrado foi lavado com água e seco sobre Na₂SO₄. A remoção do solvente gerou o produto desejado como um óleo.

Etapa 3: Éster *terc*-butílico de ácido 4-(4-clorometil-tiazol-2-il)-piperazina-1-carboxílico



A uma solução de éster *terc*-butílico de ácido 4-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-piperazina-1-carboxílico (848 mg, 2,83 mmol) e DIPEA (550 mg, 1,5 equivalente) em CH₂Cl₂ (10 ml), foi adicionado MsCl (285 µl, 1,3 equivalente) gota a gota. A mistura resultante foi agitada de um dia para o outro. A solução de reação foi então concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado em sílica gel (EtOAc:hexanos = 1:4) para gerar o produto desejado como um óleo.

Etapa 4: Éster *terc*-butílico de ácido 4-[4-(4-metanossulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperazina-1-carboxílico



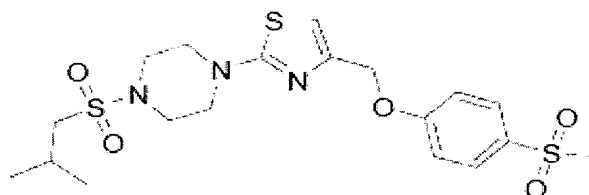
Uma mistura de éster *terc*-butílico de ácido 4-(4-clorometil-tiazol-2-il)-piperazina-1-carboxílico (700 mg, 2,20 mmol), 4-metanossulfonil-fenol (417 mg, 1,1 equivalente) e K₂CO₃ (609 mg, 2 equivalentes) em acetona (30 ml) foi aquecida até o refluxo de um dia para o outro. Após resfriamento, o sólido foi retirado por filtração através de um bloco de celite. O filtrado foi concentrado

in vacuo. O produto bruto foi purificado em sílica gel (EtOAc:hexanos = 1:1) para gerar o produto desejado como um sólido esbranquiçado. ^1H RNM (CDCl_3): δ 7,87 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,59 (1H, s), 5,05 (2H, s), 3,56 (4H, m), 3,48 (4H, m), 3,04 (3H, s), 1,49 (9H, s).

Exemplo 92

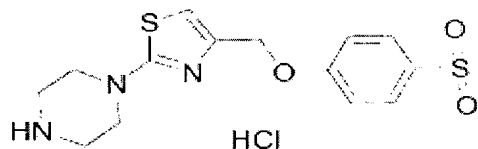
1-[4-(4-metanossulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-4-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piperazina

10



Etapa 1: Cloridrato de 1-[4-(4-metanossulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperazina

15

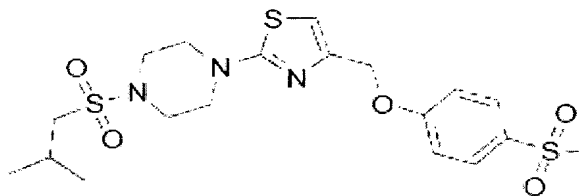


A uma solução de éster *terc*-butílico de ácido 4-[4-(4-metanossulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperazina-1-carboxílico (**Exemplo 91**, 430 mg, 0,95 mmol) em metanol (5 ml), foi adicionado HCl 4 N em dioxano (5 ml). A solução resultante foi agitada por 30 minutos em temperatura ambiente. A mistura foi então evaporada até seca in vacuo para gerar o produto desejado como um sólido amarelo pálido.

25

Etapa 2: 1-[4-(4-metanossulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-4-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piperazina

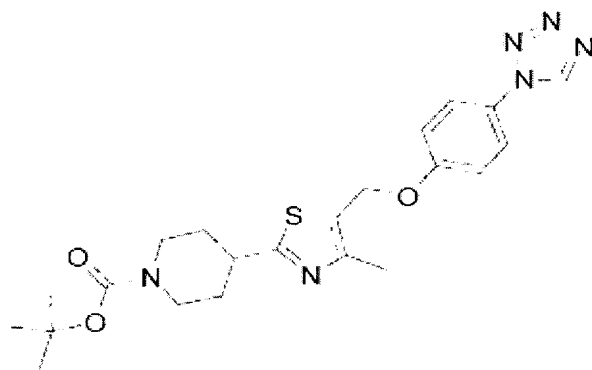
30



Uma solução de cloridrato de 1-[4-(4-metanossulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperazina (100 mg, 0,26 mmol) e DIPEA (134 ml, 3 equivalentes) em CH₂Cl₂ (5 ml) foi adicionado cloreto de isobutanossulfonila (41 ml, 1,2 equivalentes). A mistura foi agitada por 1 hora, e depois a solução de reação foi purificada diretamente em sílica gel (EtOAc:hexanos = 1:1) para gerar o produto desejado como um sólido amarelo pálido. ¹H RNM (CDCl₃): δ 7,87 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,62 (1H, s), 5,05 (2H, s), 3,61 (4H, m), 3,39 (4H, m), 3,04 (3H, s), 2,78 (2H, d, J = 6,8 Hz), 2,32 (1H, m), 1,12 (6H, d, J = 6,8 Hz).

Exemplo 93

Éster *terc*-butílico de ácido 4-[4-Metil-5-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico



A uma solução de éster *terc*-butílico de ácido 4-(5-Hidroximetil-4-metil-tiazol-2-il)-piperidina-1-carboxílico (1,00 g, 3,2 mmol) em THF (6,4 ml), foram adicionados 4-tetrazol-1-il-fenol (0,52 g, 3,2 mmol), trifenilfosfina ligada a polímero (3 mmol/g, 1,6 g). A essa solução foi adicionado di-terciário-butylazodicarboxilato (1,1 g, 4,8 mmol), ela foi agitada por 4 horas e filtrada através de um bloco de celite. O filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia em sílica gel para gerar o produto

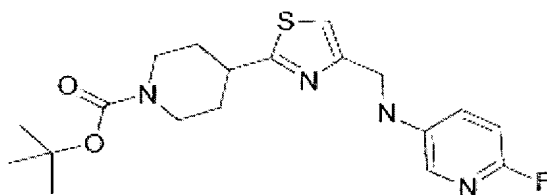
desejado. ^1H RNM (CDCl_3): δ 9,01 (1H, s), 7,66 (2H, d), 7,15 (2H, d), 5,21 (2H, s), 4,19 (2H, m), 3,10 (1H, m), 2,86 (2H, m), 2,45 (3H, s), 2,08 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,47 (9H, s).

5

Exemplo 94

Éster *terc*-butílico de ácido 4-{4-[(6-Flúor-piridin-3-ilamino)-metil]-tiazol-2-il}-piperidina-1-carboxílico

10



5-Amino-2-fluorpiridina (0,476 g, 4,2 mmol) foi adicionada a éster *terc*-butílico de ácido 4-(4-formiltiazol-2-il)-piperidina-1-carboxílico (0,84 g, 2,8 mmol) em DCM seco (10 ml). Triacetoxiborohidreto de sódio (0,9 g, 4,2 mmol) foi então adicionado. A reação foi agitada por 3 horas em temperatura ambiente sob N_2 . A camada orgânica foi lavada com solução de NaOH 2 M, água, salmoura, seca (MgSO_4), e o solvente foi removido *in vacuo*. O material foi purificado por cromatografia em sílica gel (DCM/metanol: 10:1 v/v) para gerar o produto desejado. ^1H RNM (CDCl_3): δ 7,59-7,60 (1H, m), 7,06-7,10 (1H, m), 7,02 (1H, s), 6,76 (1H, dd, $J = 8,8, 3,6$ Hz), 4,4 (2H, d), 4,20-4,31 (3H, m), 3,09-3,17 (1H, m), 2,8-2,95 (2H, m), 2,07-2,10 (2H, m), 1,77-1,47, (2H, m), 1,47 (9H, s).

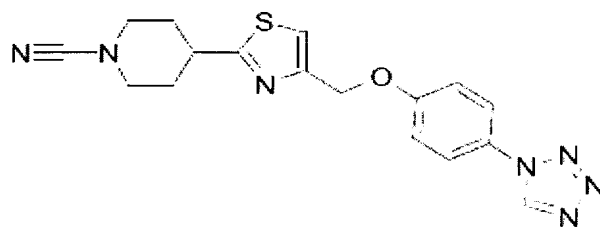
25

Exemplo 95

1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina

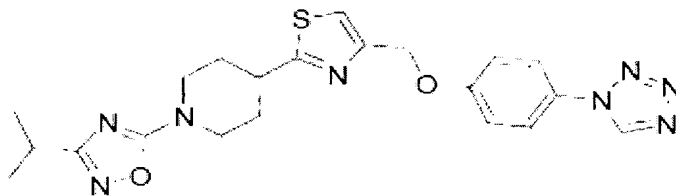
Etapa 1: 4-[4-(4-Tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carbonitrila

30



5 A uma mistura de 4-[4-(4-tetrazol-1-yl-fenoximetil)-
 tiazol-2-il]-piperidina (1,00 g, 2,92 mmol) e carbonato de
 potássio (1,5 g, 10,9 mmol) em clorofórmio (25 ml), foi
 adicionado brometo de cianogênio (0,371 g, 3,5 mmol). O
 caldo foi refluído por 48 horas, e depois agitado em
 10 temperatura ambiente por mais 48 horas. A reação foi
 filtrada através de um bloco de celite, concentrada e
 submetida à cromatografia em sílica gel (1:1 Hexanos/EtOAc)
 para gerar o composto desejado.

Etapa 2: 1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-[4-(4-
 15 tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina



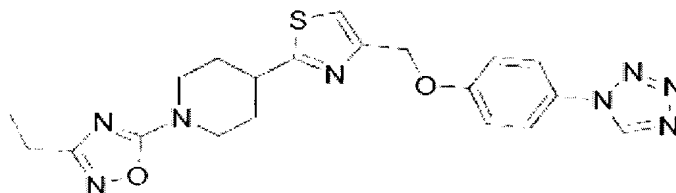
20 A uma solução de 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-
 tiazol-2-il]-piperidina-1-carbonitrila (0,450, 1,22 mmol) e
 N-hidróxi-isobutiramidina (0,150 g, 1,47 mmol) em THF seco
 (10 ml), foi adicionada uma solução 1 M de cloreto de zinco
 em THF (1,47 ml, 1,47 mmol) ao longo de 15 minutos. A
 25 suspensão foi deixada em repouso por 15 minutos e o
 precipitado branco foi coletado por filtração e dissolvido
 em HCl 4 N em etanol e água (1:1). A solução foi refluída
 por 1 hora, resfriada e o precipitado sólido foi retirado
 por filtração. O filtrado foi neutralizado pela adição de
 30 carbonato de sódio em excesso. O excesso foi removido por

filtração e o filtrado foi diluído com EtOAc. A solução foi lavada com água, separada, seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada. O óleo residual foi submetido à cromatografia em sílica gel (1:1 Hex/EtOAc) para gerar o composto
 5 desejado. ^1H RNM (CDCl_3): δ 8,92 (1H, s), 7,62 (2H, d), 7,28 (1H, s), 7,19 (2H, d), 5,24 (2H, s), 4,26 (2H, m), 3,20 (3H, m), 2,89 (1H, m), 2,26 (2H, m), 1,92 (2H, m), 1,30 (6H, d).

Os três exemplos seguintes foram sintetizados de forma
 10 similar ao **Exemplo 95** usando a hidróxi amidina e a 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carbonitrila necessárias.

Exemplo 96

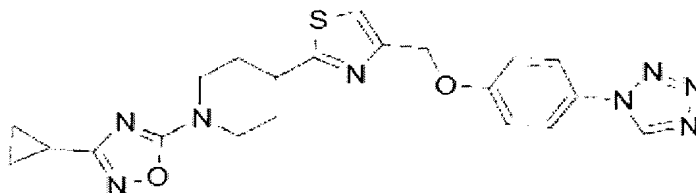
1-(3-Etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina
 15



20 ^1H RNM (CDCl_3): δ 8,85 (1H, s), 7,57 (2H, d), 7,28 (1H, s), 7,19 (2H, d), 5,17 (2H, s), 4,22 (2H, m), 3,22 (3H, m), 2,55 (2H, q), 2,17 (2H, m), 1,89 (2H, m), 1,35 (3H, t).

Exemplo 97

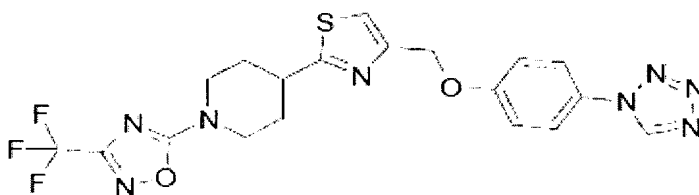
25 1-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina



^1H RNM (CDCl_3): δ 8,90 (1H, s), 7,61 (2H, d), 7,27 (1H, s), 7,17 (2H, d), 5,23 (2H, s), 4,22 (2H, m), 3,22 (3H, m), 2,25 (2H, m), 1,88 (3H, m), 0,96 (4H, m).

Exemplo 98

5 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-1-(3-trifluormetil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina



10

^1H RNM (CDCl_3): δ 8,92 (1H, s), 7,60 (2H, d), 7,23 (1H, s), 7,16 (2H, d), 5,21 (2H, s), 4,25 (2H, m), 4,15 (2H, m), 3,22 (1H, m), 2,90 (2H, m), 2,18 (2H, m).

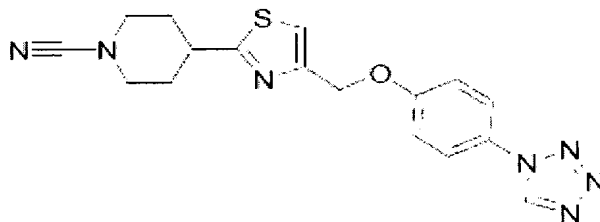
15

Exemplo 99

Amida de ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico

Etapa 1: 4-[4-(4-Tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carbonitrila

20

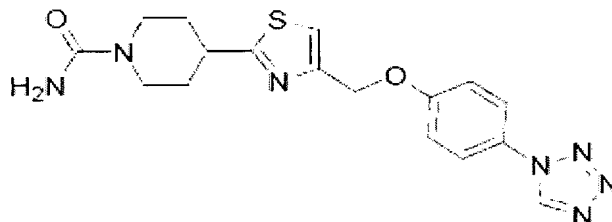


A uma mistura de 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina (1,00 g, 2,92 mmol) e carbonato de potássio (1,5 g, 10,9 mmol) em clorofórmio (25 ml), foi adicionado brometo de cianogênio (0,371 g, 3,5 mmol). O caldo foi refluído por 48 horas, e depois agitado em temperatura ambiente por mais 48 horas. A reação foi filtrada através de um bloco de celite, concentrada e

30

submetida à cromatografia em sílica gel (1:1 Hexanos/EtOAc) para gerar o composto desejado.

Etapa 2: Amida de ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico



4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-

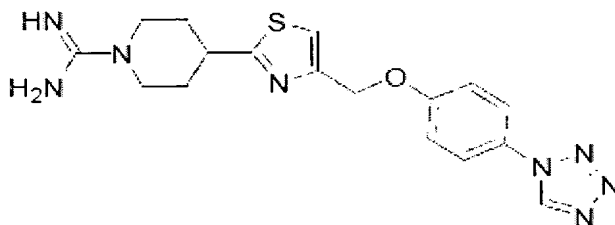
10 piperidina-1-carbonitrila (1,07 g, 2,92 mmol) foi dissolvida em HCl 4 N em etanol/água (1:1). A solução foi refluída por 1 hora, resfriada e o precipitado sólido foi retirado por filtração. O filtrado foi neutralizado pela adição de carbonato de sódio em excesso. O carbonato de

15 sódio em excesso foi retirado por filtração e o filtrado foi diluído com EtOAc. A solução foi lavada com água, separada, seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O óleo residual foi submetido à cromatografia em sílica gel (1:1 Hexanos/EtOAc) para gerar o composto desejado. ¹H RNM

20 (CDCl₃): δ 8,92 (1H, s), 7,60 (2H, d), 7,23 (1H, s), 7,167 (2H, d), 5,21 (2H, s), 4,25 (2H, m), 4,15 (2H, m), 3,22 (1H, m), 2,90 (2H, m), 2,18 (2H, m).

Exemplo 100

4-[4-(4-Tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-
25 1-carboxamidina

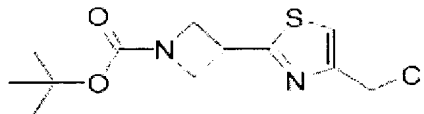


Uma mistura de 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-
 tiazol-2-il]-piperidina (300 mg, 0,876 mmol), cloridrato de
 pirazol-1-carboxamida (0,128 g, 0,876 mmol) e
 trietilamina (0,122 ml, 0,876 mmol) em DMF (2 ml) foi
 5 agitada em temperatura ambiente por 3 horas. O precipitado
 foi coletado por filtração e lavado com éter para gerar o
 produto esperado. ^1H RNM ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10,02 (1H, s), 7,93
 (1H, s), 7,82 (2H, m), 7,70 (1H, s), 7,60 (2H, br), 7,28
 (2H, m), 5,20 (2H, s), 3,95 (2H, m), 3,38 (1H, m), 3,15
 10 (2H, m), 2,09 (2H, m), 1,66 (2H, m).

Exemplo 101

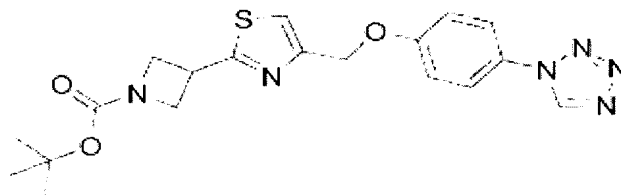
Éster *terc*-butílico de ácido 3-[4-(4-tetrazol-1-il-
 fenoximetil)-tiazol-2-il]-azetidina-1-carboxílico

Etapa 1: Éster *terc*-butílico de ácido 3-(4-clorometil-
 15 tiazol-2-il)-azetidina-1-carboxílico



A uma solução de éster *terc*-butílico de ácido 3-
 20 tiocarbamoil-azetidina-1-carboxílico (0,800 g, 3,7 mmol) em
 acetona (15 ml), foram adicionados 1,3-dicloroacetona
 (0,611 g, 4,81 mmol), MgSO_4 (0,67 g, 5,6 mmol) e MgCO_3
 (3,12 g, 3,7 mmol). A mistura foi aquecida sob refluxo de
 um dia para o outro, resfriada e filtrada através de
 25 celite. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo foi
 redissolvido com EtOAc (20 ml). A solução resultante foi
 lavada sucessivamente com NaHSO_3 5%, NaHCO_3 saturado e
 salmoura. Após secagem (Na_2SO_4), o solvente foi removido
 para gerar o produto desejado que foi usado sem purificação
 30 adicional.

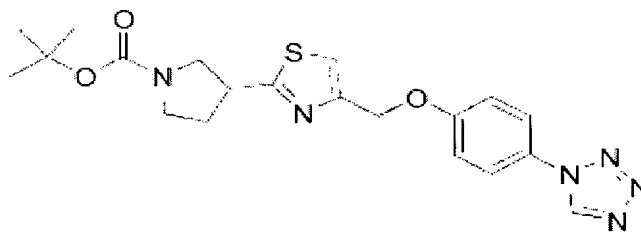
Etapa 2: Éster *terc*-butílico de ácido 3-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-azetidina-1-carboxílico



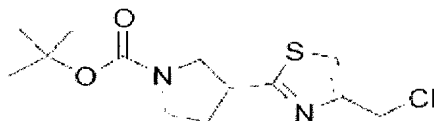
Uma mistura de éster *terc*-butílico de ácido 3-(4-clorometil-tiazol-2-il)-azetidina-1-carboxílico (da **Etapa 1**) (386 mg, 1,34 mmol), 4-tetrazol-1-il-fenol (217 mg, 1,34 mmol), Cs₂CO₃ (655 mg, 2,01 mmol) e KI (22 mg, 0,13 mmol) em acetonitrila (5 ml) foi aquecida sob refluxo por 4 horas. Após resfriamento, o sólido foi filtrado através de um bloco de celite. O filtrado foi concentrado *in vacuo*. O resíduo foi purificado em sílica gel (EtOAc-hexanos, 1:1) para gerar o produto desejado. ¹H RNM (CDCl₃): δ 8,92 (1H, s), 7,61 (2H, d), 7,32 (1H, s), 7,19 (2H, d), 5,25 (2H, s), 4,39 (2H, m), 4,18 (2H, m), 4,14 (1H, m), 1,46 (9H, s).

Exemplo 102

Éster *terc*-butílico de ácido 3-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-pirrolidina-1-carboxílico



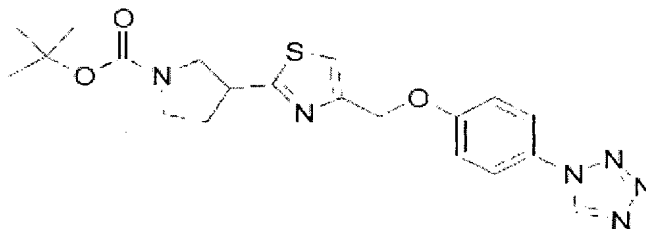
Etapa 1: Éster *terc*-butílico de ácido 3-(4-clorometil-tiazol-2-il)-pirrolidina-1-carboxílico



A uma solução de éster *terc*-butílico de ácido 3-tiocarbamoil-pirrolidina-1-carboxílico (1,06 g, 4,60 mmol) em acetona (25 ml), foram adicionados 1,3-dicloroacetona (0,76 g, 5,98 mmol), MgSO_4 (0,83 g, 6,1 mmol) e MgCO_3 (3,87 g, 4,6 mmol). A mistura foi aquecida sob refluxo de um dia para o outro, resfriada e filtrada através de celite. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo foi redissolvido com EtOAc (20 ml). A solução resultante foi lavada sucessivamente com NaHSO_3 5%, NaHCO_3 saturado e salmoura. Após secagem (Na_2SO_4), o solvente foi removido para gerar o produto desejado que foi usado sem purificação adicional.

Etapa 2: Éster *terc*-butílico de ácido 3-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-pirrolidina-1-carboxílico

15



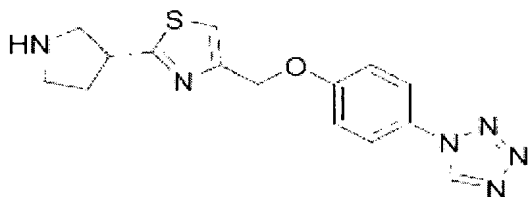
Uma mistura de éster *terc*-butílico de ácido 3-(4-clorometil-tiazol-2-il)-pirrolidina-1-carboxílico (da **Etapa** 1) (775 mg, 2,56 mmol), 4-tetrazol-1-il-fenol (415 mg, 2,56 mmol), CsCO_3 (1,25 mg, 3,84 mmol) e KI (44 mg, 0,26 mmol) em acetonitrila (20 ml) foi aquecida sob refluxo de um dia para o outro. Após resfriamento, o sólido foi filtrado através de um bloco de celite. O filtrado foi concentrado *in vacuo*. O resíduo foi purificado em sílica gel (EtOAc-hexanos, 1:1) para gerar o produto desejado. ^1H RNM (CDCl_3): δ 8,92 (1H, s), 7,63 (2H, d), 7,27 (1H, s), 7,17 (2H, d), 5,24 (2H, s), 3,87 (1H, m), 3,79 (1H, m), 3,65 (2H, m), 3,45 (1H, m), 2,40 (1H, m), 2,23 (1H, m), 1,47

(9H, s).

Exemplo 103

5-Etil-2-{3-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-il}-pirimidina

5 **Etapa 1:** 1-[4-(2-Pirrolidin-3-il-tiazol-4-ilmetóxi)-fenil]-1H-tetrazol

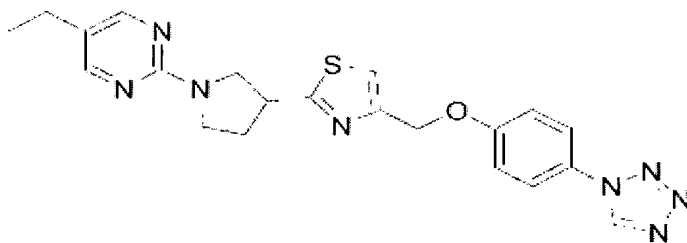


10

Uma solução de éster *terc*-butílico de ácido 3-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-pirrolidina-1-carboxílico (do **Exemplo 102**) (411 mg, 0,959 mmol) em diclorometano (10 ml) e metanol (2 ml) foi tratada com 1 ml de HCl 4 N em dioxano. A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. Os solventes foram removidos *in vacuo* para gerar o produto desejado como um sal de HCl.

15 **Etapa 2:** 5-Etil-2-{3-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-il}-pirimidina

20



25

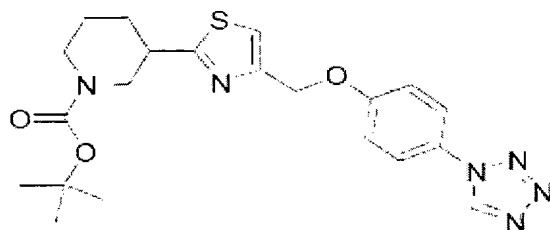
Uma mistura de cloridrato de 1-[4-(2-pirrolidin-3-il-tiazol-4-ilmetóxi)-fenil]-1H-tetrazol (da **Etapa 1**) (350 mg, 0,959 mmol), 2-cloropirimidina (0,23 ml, 2,0 eq) e K₂CO₃ (398 mg, 2,88 mmol) em DMF (5 ml) foi aquecida a 90°C por 4 horas. Foi adicionada água, e a solução foi extraída com

30

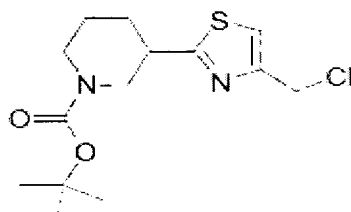
acetato de etila, separada, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado em sílica gel (50:50 EtOAc/hexanos) para gerar o produto desejado. ^1H RNM (CDCl_3): δ 8,91 (1H, s), 8,21 (2H, s), 7,62 (2H, d), 7,27 (1H, s), 7,17 (2H, d), 5,24 (2H, s), 4,12 (1H, m), 3,98 (1H, m), 3,87 (2H, m), 3,69 (1H, m), 2,56 (1H, m), 2,47 (2H, m), 2,37 (1H, m), 1,21 (3H, t).

Exemplo 104

Éster *terc*-butílico de ácido 3-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico



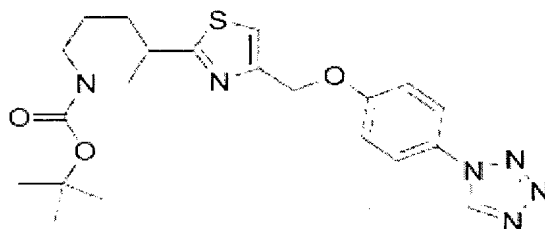
Etapas 1: Éster *terc*-butílico de ácido 3-(4-clorometil-tiazol-2-il)-piperidina-1-carboxílico



A uma solução de éster *terc*-butílico de ácido 3-tiocarbamoil-piperidina-1-carboxílico (2,2 g, 9,02 mmol) em acetona (45 ml), foram adicionados 1,3-dicloroacetona (1,49 g, 11,7 mmol), MgSO_4 (1,63 g, 13,5 mmol) e MgCO_3 (0,76 g, 9,02 mmol). A mistura foi aquecida sob refluxo de um dia para o outro, resfriada e filtrada através de celite. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo foi redissolvido

com EtOAc (20 ml). A solução resultante foi lavada sucessivamente com NaHSO₃ 5%, NaHCO₃ saturado e salmoura. Após secagem (Na₂SO₄), o solvente foi removido para gerar o produto desejado que foi usado sem purificação adicional.

5 **Etapa 2:** Éster terc-butílico de ácido 3-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico



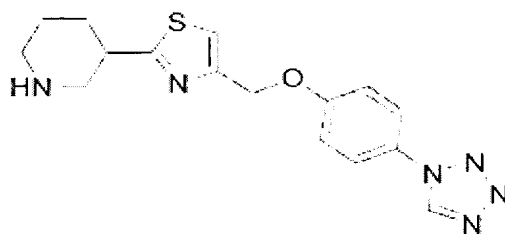
10

Uma mistura de 3-(4-clorometil-tiazol-2-il)-piperidina-1-carboxílico éster terc-butílico de ácido (da
15 **Etapa 1**) (300 mg, 0,946 mmol), 4-tetrazol-1-il-fenol (155 mg, 0,946 mmol), CsCO₃ (467 mg, 1,42 mmol) e KI (16 mg, 0,095 mmol) em acetonitrila (10 ml) foi aquecida sob refluxo por 4 horas. Após resfriamento, o sólido foi filtrado através de um bloco de celite. O filtrado foi
20 concentrado *in vacuo*. O resíduo foi purificado em sílica gel (EtOAc-hexanos, 1:1) para gerar o produto desejado. ¹H RNM (CDCl₃): δ 8,91 (1H, s), 7,63 (2H, d), 7,26 (1H, s), 7,17 (2H, d), 5,24 (2H, s), 4,30 (1H, br), 4,02 (1H, m), 3,20 (1H, m), 3,10 (1H, br), 2,88 (1H, t), 2,21 (1H, m),
25 1,77 (2H, m), 1,61 (1H, m), 1,47 (9H, s).

Exemplo 105

5-Etil-2-{3-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina

Etapa 1: 3-[4-(4-Tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-
30 piperidina



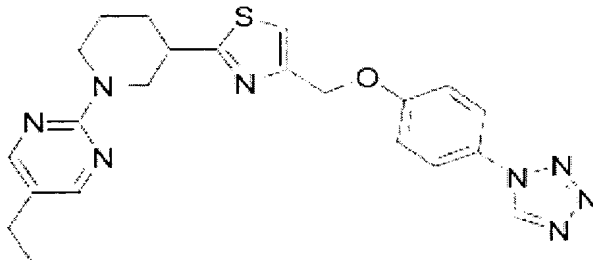
5

Uma solução de éster *terc*-butílico de ácido 3-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico (500 mg, 1,13 mmol) em diclorometano (10 ml) e metanol (2 ml) foi tratada com 2 ml de HCl 4 N em dioxano. A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. Os solventes foram removidos *in vacuo* para gerar o produto desejado como um sal de HCl.

10

Etapa 2: 5-Etil-2-{3-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina

15



20

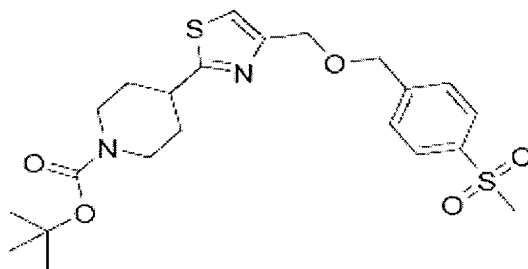
Uma mistura de cloridrato de 3-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina (150 mg, 0,407 mmol), 2-cloropirimidina (0,074 ml, 2,0 equivalentes) e NaHCO₃ (171 mg, 2,03 mmol) em DMF (5 ml) foi aquecida a 90°C por 4 horas. Foi adicionada água, e a solução foi extraída com acetato de etila, separada, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado em sílica gel (50:50 EtOAc/hexanos) para gerar o produto desejado. ¹H RNM (CDCl₃): δ 8,91 (1H, s), 8,19 (2H, s), 7,63 (2H, m), 7,26 (1H, s), 7,17 (2H, m), 5,25 (2H, s), 4,97 (1H, m), 4,62

30

(1H, m), 3,25 (2H, m), 3,07 (1H, m), 2,46 (2H, q), 2,28 (1H, m), 1,88 (2H, m), 1,68 (1H, m), 1,20 (3H, t).

Exemplo 106

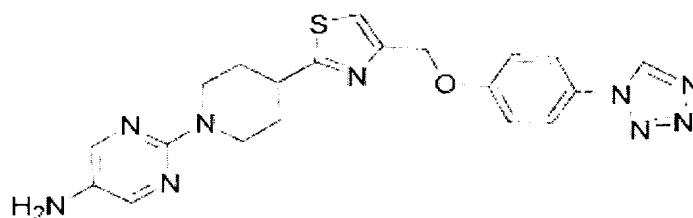
Éster *terc*-butílico de ácido 4-[4-(4-metanossulfonil-benziloximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico



Hidroxibenzil-4-metilsulfona (1,7 equivalente) foi dissolvida em DMF anidro (10 ml), resfriada até 0°C e NaH (2 equivalentes) foi adicionado em uma porção. Deixou-se que a reação fosse agitada a 0°C por 30 minutos e em temperatura ambiente por mais 30 minutos. Éster *terc*-butílico de ácido 4-(4-clorometil-tiazol-2-il)-piperidina-1-carboxílico (**Intermediário 1**) (0,632 mmol) foi adicionado, e a reação foi agitada de um dia para o outro. A reação foi extinta com água e extraída com EtOAc, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (EtOAc/hexanos 1:1) para gerar o produto desejado. ¹H RNM (CDCl₃): δ 7,92 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,57 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,14 (1H, s), 4,71 (2H, s), 4,66 (2H, s), 4,19 (2H, m), 3,13 (1H, m), 3,05 (3H, s), 2,86 (2H, m), 2,09 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,45 (9H, s).

Exemplo 107

2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-ilamina



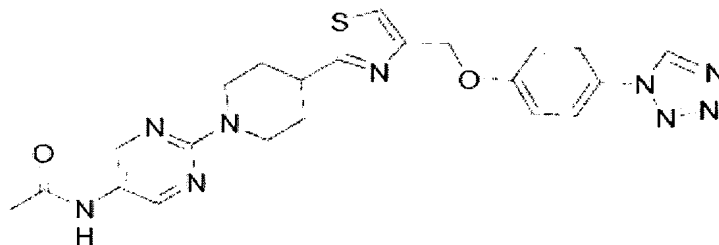
5

5-Nitro-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-thiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina (**Exemplo 192**) (1,07mmol), cloreto de amônio (3 equivalentes) e pó de ferro (3 equivalentes) foram suspensos em EtOH:THF:H₂O (40:20:10) e aquecidos a 100°C por 5 horas. A mistura de reação quente foi filtrada através de um bloco de celite e o filtrado foi concentrado. O óleo resultante foi dissolvido em DMF e água e extraído com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura e seca sobre sulfato de sódio. O filtrado resultante foi concentrado sob pressão reduzida. A purificação com o uso de cromatografia em sílica gel (DCM/MeOH 98:2) gerou o produto esperado. ¹H RNM (DMSO-d₆): δ 9,96 (1H, s), 7,97 (2H, m), 7,90 (2H, m), 7,63 (1H, s), 5,19 (2H, s), 4,44 (2H, m), 3,73 (1H, m), 2,97 (2H, m), 2,20 (2H, m), 1,95 (2H, m).

20

Exemplo 108

N-(2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-thiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-il)-acetamida



25

2-{4-[4-(4-Tetrazol-1-il-fenoximetil)-thiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-ilamina (**Exemplo 107**) (0,321 mmol) foi dissolvida em DCM, e trietilamina (2

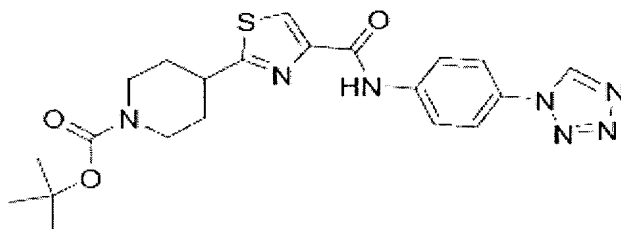
30

equivalentes) foi adicionada. A reação foi resfriada até 0°C, cloreto de acetila (1 equivalente) foi adicionado gota a gota, e a reação foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. Foi adicionada água, e a mistura foi
 5 extraída com acetato de etila, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A cromatografia em sílica gel do óleo resultante (DCM/MeOH) gerou o produto esperado. ¹H RNM (CDCl₃): δ 8,84 (1H, s), 8,36 (2H, s), 7,55 (2H, m), 7,19 (1H, s), 7,11 (2H, m),
 10 6,94 (1H, s), 5,16 (2H, s), 4,77 (2H, m), 3,25 (1H, m), 3,01 (2H, m), 2,16 (2H, m), 2,15 (3H, s), 1,75 (2H, m).

Exemplo 109

Éster *terc*-butílico de ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico

15

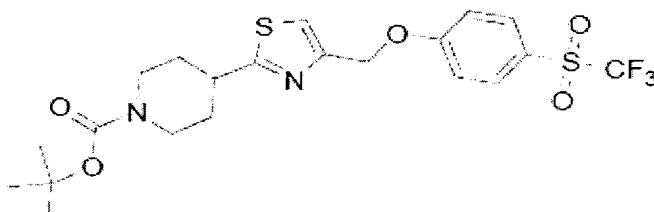


Éster *terc*-butílico de ácido 4-(4-carbóxi-tiazol-2-il)-piperidina-1-carboxílico (1,28 mmol) foi dissolvido em DMF anidro (20 ml). À solução, foram adicionados trietilamina (4 equivalentes) e tetrafluorborato de O-(Benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio (TBTU) (1,5 equivalente). Deixou-se que a reação fosse agitada em
 20 temperatura ambiente por 5 minutos, antes da adição de 4-tetrazol-1-il-fenilamina (1,2 equivalente). A reação foi agitada de um dia para o outro, extinta com água, extraída com acetato de etila, lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio e filtrada. O filtrado orgânico foi
 25 concentrado *in vacuo* e o óleo residual foi purificado por
 30

cromatografia em coluna (EtOAC/Hexano), gerando o produto esperado. ^1H RNM (CDCl_3): δ 9,37 (1H, s), 9,02 (1H, s), 8,14 (1H, s), 7,96 (2H, d), 7,72 (2H, d), 4,23 (2H, m), 3,20 (1H, m), 2,91 (2H, m), 2,14 (2H, m), 1,79 (2H, m), 1,45 (9H, s).

Exemplo 110

Éster *terc*-butílico de ácido 4-[4-(4-Trifluormetanossulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico

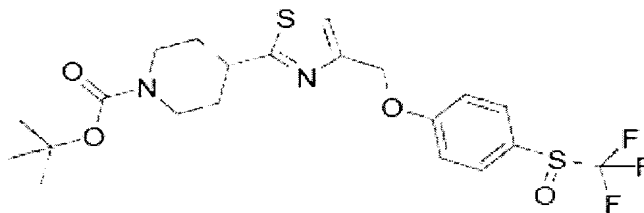


A uma solução de éster *terc*-butílico de ácido [4-(4-trifluormetanossulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico (**Exemplo 134**) (1,12mmol) em DCM (20 ml) em temperatura ambiente, foi adicionado ácido 3-cloro-benzenocarboperoxóico (2 equivalentes). Deixou-se que a reação fosse agitada por 1,5 hora, e uma porção adicional de ácido 3-cloro-benzenocarboperoxóico (1 equivalente) foi adicionada à mistura de reação. A reação foi agitada em temperatura ambiente por mais 4 horas. A solução orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio, a camada orgânica foi isolada, seca sobre sulfato de sódio e filtrada. O filtrado foi concentrado e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para gerar tanto a sulfona esperada quanto os produtos de sulfóxido. Sulfona: ^1H RNM ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,05 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,70 (1H, s), 7,44 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 5,32 (2H, s), 3,98 (2H, m), 3,19 (1H, m), 2,86

(2H, m), 2,02 (2H, m), 1,56 (2H, m), 1,38 (9H, s).

Exemplo 111

Éster *terc*-butílico de ácido 4-[4-(4-Trifluormetanossulfinil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico

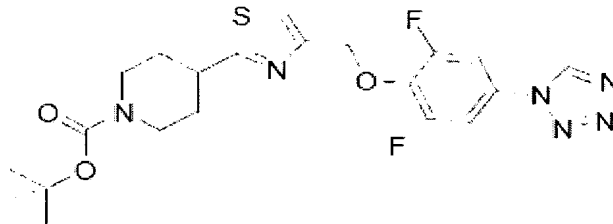


Esse composto foi isolado da mistura de reação do exemplo prévio. ^1H RNM (DMSO- d_6): δ 8,02 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,75 (1H, s), 7,32 (2H, d, J = 8,6 Hz), 5,31 (2H, s), 3,96 (2H, m), 3,20 (1H, m), 2,85 (2H, m), 2,02 (2H, m), 1,50 (2H, m), 1,38 (9H, s).

Os **Exemplo 112-145** foram sintetizados a partir de éster *terc*-butílico de ácido 4-(4-clorometil-tiazol-2-il)-piperidina-1-carboxílico (**Intermediário 1**), 2-[4-(4-clorometil-tiazol-2-il)-piperidin-1-il]-5-etil-pirimidina (**Intermediário 2**) ou éster *terc*-butílico de ácido 4-(4-clorometil-oxazol-2-il)-piperidina-1-carboxílico (**Intermediário 14**) com o fenol, tiofenol, amina ou anilina correspondente de uma forma similar àquela descrita no **Exemplo 1**. Aqueles habilitados na técnica de síntese orgânica observarão que condições como, por exemplo, solvente (por exemplo, DMF, CH_3CN); temperatura, base (por exemplo, NEt_3 , K_2CO_3 , NaHCO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3) e concentração, podem ser selecionadas por meio de experimentação de rotina para otimizar os rendimentos. Adicionalmente, podem ser usados métodos de acoplamento alternativos que são bem conhecidos na técnica de síntese orgânica.

Exemplo 112

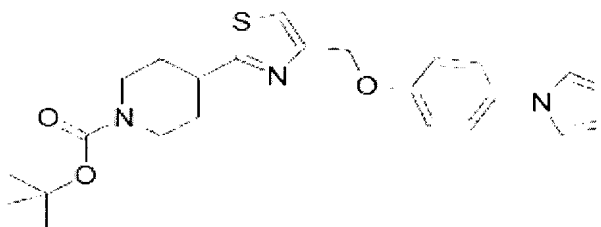
Éster *terc*-butílico de ácido 4-[4-(2,6-Diflúor-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico



^1H RNM (CDCl_3): δ 8,98 (1H, s), 7,34 (2H, m), 7,30 (1H, s), 5,36 (2H, s), 4,19 (2H, m), 3,15 (1H, m), 2,87 (2H, m), 2,07 (2H, m), 1,70 (2H, m), 1,47 (9H, s).

Exemplo 113

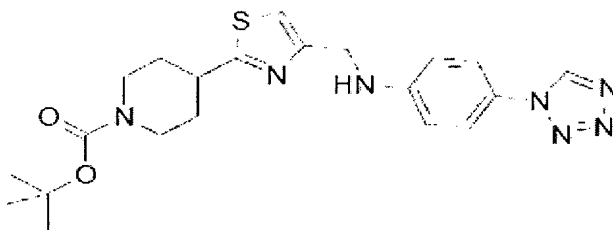
Éster *terc*-butílico de ácido 4-[4-(4-Pirrol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico



^1H RNM (CDCl_3): δ 7,24 (3H, m), 7,01 (4H, m), 6,31 (2H, m), 5,17 (2H, s), 4,21 (2H, m), 3,14 (1H, m), 2,87 (2H, m), 2,01 (2H, m), 1,74 (2H, m), 1,47 (9H, s).

Exemplo 114

Éster *terc*-butílico de ácido 4-{4-[(4-Tetrazol-1-il-fenilamino)-metil]-tiazol-2-il}-piperidina-1-carboxílico

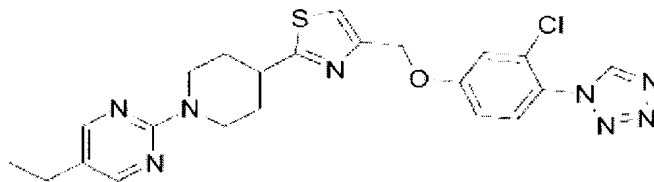


^1H RNM (CDCl_3): δ 8,85 (1H, s), 7,40 (2H, m), 7,01 (1H, s), 6,72 (2H, m), 4,76 (1H, s), 4,44 (2H, s), 4,15 (2H, m), 3,08 (1H, m), 2,83 (2H, m), 2,04 (2H, m), 1,66

(2H, m), 1,43 (9H, s).

Exemplo 115

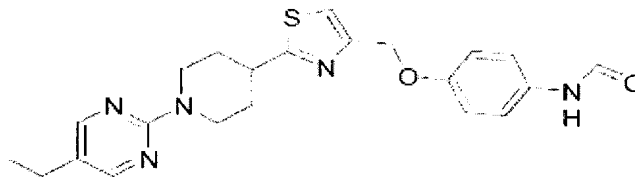
2-{4-[4-(3-Cloro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-etil-pirimidina



¹H RNM (CDCl₃): δ 8,93 (1H, s), 8,18 (2H, s), 7,48 (1H, m), 7,25 (1H, s), 7,08 (2H, m), 5,22 (2H, s), 4,82 (2H, m), 3,29 (1H, m), 3,04 (2H, m), 2,46 (2H, q), 2,21 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,18 (3H, t).

Exemplo 116

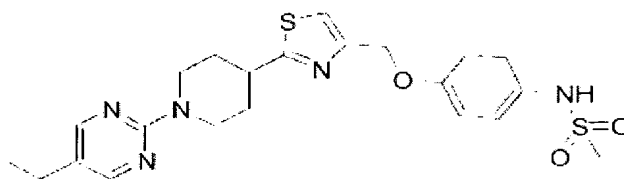
N-(4-{2-[1-(5-Etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-tiazol-4-ilmetóxi}-fenil)-formamida



¹H RNM (CDCl₃): δ 8,55-8,30 (1H, m), 8,18 (2H, s), 7,50-6,90 (6H, m), 5,14 (2H, s), 4,83 (2H, m), 3,29 (1H, m), 3,03 (2H, m), 2,46 (2H, q), 2,20 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,19 (3H, t).

Exemplo 117

N-(4-{2-[1-(5-Etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-tiazol-4-ilmetóxi}-fenil)-metanossulfonamida



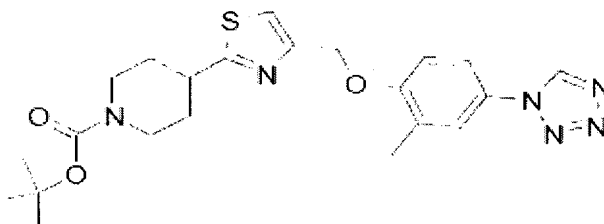
^1H RNM (CDCl_3): δ 8,20 (s, 2H), 7,21 (m, 3H), 6,95 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,81 (m, 2H), 3,29 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,47 (q, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,19 (t, 3H).

5

Exemplo 118

Éster *terc*-butílico de ácido 4-[4-(2-Metil-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico

10



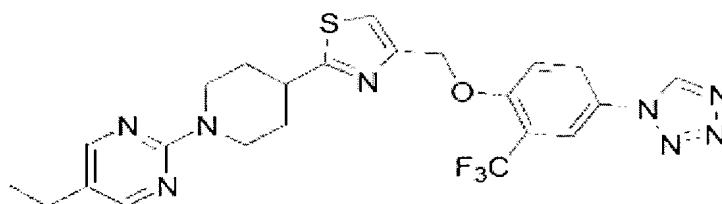
^1H RNM (CDCl_3): δ 8,89 (1H, s), 7,48 (1H, s), 7,43 (1H, m), 7,25 (1H, m), 7,05 (1H, m), 5,27 (2H, s), 4,27 (2H, m), 3,18 (1H, m), 2,89 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,21 (2H, m), 1,74 (2H, m), 1,47 (9H, s).

15

Exemplo 119

5-Etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-2-trifluormetil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina

20



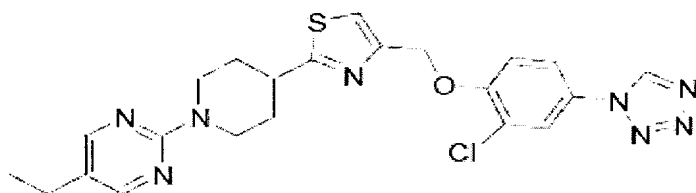
^1H RNM (CDCl_3): δ 8,97 (1H, s), 8,18 (2H, s), 7,92 (1H, m), 7,84 (1H, m), 7,33 (1H, m), 7,26 (1H, s), 5,38 (2H, s), 4,81 (2H, m), 3,27 (1H, m), 3,05 (2H, m), 2,46 (2H, q), 2,19 (2H, m), 1,79 (2H, m), 1,19 (3H, t).

25

Exemplo 120

2-{4-[4-(2-Cloro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-etil-pirimidina

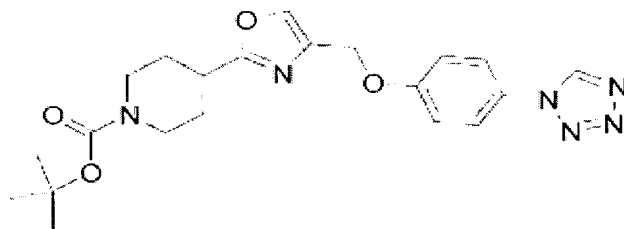
30



5 ^1H RNM (acetona- d_6), δ 9,68 (1H, s), 8,24 (2H, s),
 8,01 (1H, s), 7,86 (1H, m), 7,60 (1H, m), 7,59 (1H, s),
 5,40 (2H, s), 4,82 (2H, m), 3,36 (1H, m), 3,08 (2H, m),
 2,48 (2H, q), 2,17 (2H, m), 1,75 (2H, m), 1,18 (3H, t).

Exemplo 121

10 Éster terc-butílico de ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-
 fenoximetil)-oxazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico



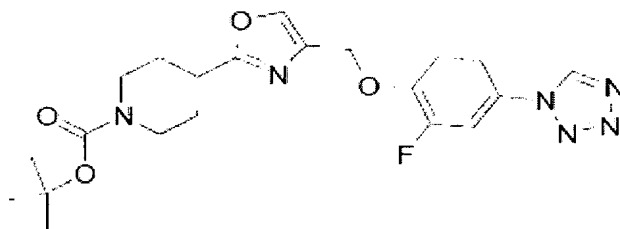
15

^1H RNM (CDCl_3): δ 8,94 (1H, s), 7,65 (1H, s), 7,60
 (2H, m), 7,13 (2H, m), 5,01 (2H, s), 4,08 (2H, m), 2,94
 (3H, m), 2,03 (2H, m), 1,75 (2H, m), 1,43 (9H, s).

20

Exemplo 122

Éster terc-butílico de ácido 4-[4-(2-Flúor-4-tetrazol-1-il-
 fenoximetil)-oxazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico



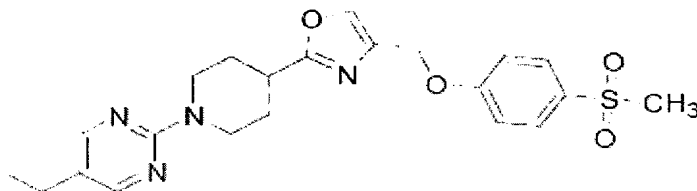
25

^1H RNM (CDCl_3): δ 8,88 (1H, s), 7,62 (1H, s), 7,45
 (1H, m), 7,36 (1H, m), 7,23 (1H, m), 5,05 (2H, s), 4,04
 30 (2H, m), 2,85 (3H, m), 1,97 (2H, m), 1,71 (2H, m), 1,40

(9H, s).

Exemplo 123

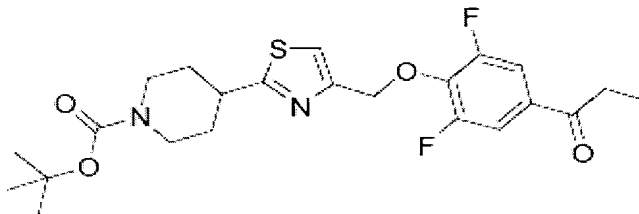
5-Etil-2-{4-[4-(4-metanossulfonil-fenoximetil)-oxazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



^1H RNM (CDCl_3): δ 8,16 (2H, s), 7,84 (2H, m), 7,63 (1H, s), 7,08 (2H, m), 5,02 (2H, s), 4,67 (2H, m), 3,08 (3H, m), 3,01 (3H, s), 2,44 (2H, q), 2,12 (2H, m), 1,84 (2H, m), 1,17 (3H, t).

Exemplo 124

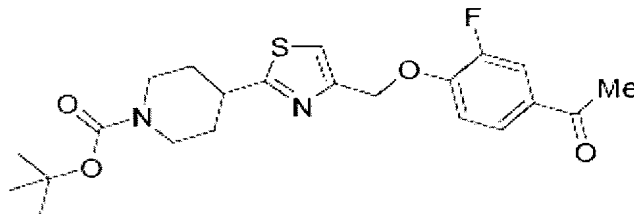
15 Éster *terc*-butílico de ácido 4-[4-(2,6-Diflúor-4-propionil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico



20 ^1H RNM (CDCl_3): δ 7,51 (2H, d), 7,27 (1H, s), 5,37 (2H, s), 4,18 (2H, m), 3,14 (1H, m), 2,92 (2H, q, $J = 7,4$ Hz), 2,88 (2H, m), 2,07 (2H, m), 1,71 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,21 (3H, t, $J = 7,4$ Hz).

Exemplo 125

25 Éster *terc*-butílico de ácido 4-[4-(4-Acetil-2-flúor-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico



30

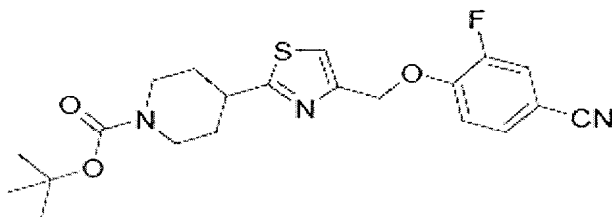
^1H RNM (CDCl_3): δ 7,70~7,72 (2H, m), 7,28 (1H, s), 7,09~7,13 (1H, m), 5,30 (2H, s), 4,20 (2H, m), 3,17 (1H, m), 2,88 (2H, m), 2,55 (3H, s), 2,10 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,47 (9H, s).

5

Exemplo 126

Éster *terc*-butílico de ácido 4-[4-(4-Ciano-2-flúor-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico

10



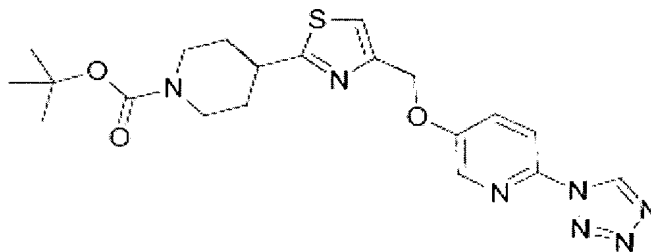
^1H RNM (CDCl_3): δ 7,37~7,42 (2H, m), 7,27 (1H, s), 7,13~7,17 (1H, m), 5,28 (2H, s), 4,20 (2H, m), 3,15 (1H, m), 2,89 (2H, m), 2,09 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,47 (9H, s).

15

Exemplo 127

Éster *terc*-butílico de ácido 4-[4-(6-Tetrazol-1-il-piridin-3-iloximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico

20



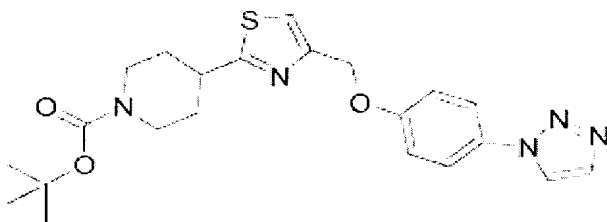
^1H RNM (CDCl_3): δ 9,41 (1H, s), 8,27 (1H, d), 8,01 (1H, d), 7,58 (1H, dd), 7,28 (1H, s), 5,27 (2H, s), 4,20 (2H, m), 3,14-3,20 (1H, m), 2,87 (2H, m), 2,09-2,12 (2H, m), 1,68-1,78 (2H, m), 1,46 (9H, s).

25

Exemplo 128

Éster *terc*-butílico de ácido 4-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico

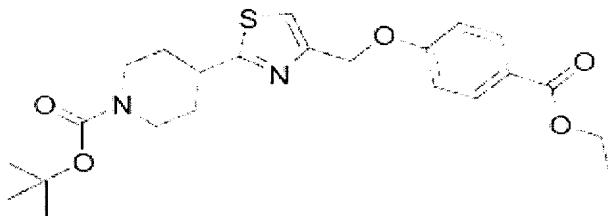
30



^1H RNM (CDCl_3): δ 7,92 (1H, s), 7,84 (1H, s), 7,65 (2H, d), 7,25 (1H, s), 7,11 (2H, d), 5,22 (2H, s), 4,21 (2H, br), 3,18 (1H, m), 2,88 (2H, br), 2,12 (2H, m), 1,75 (2H, m), 1,47 (9H, s).

Exemplo 129

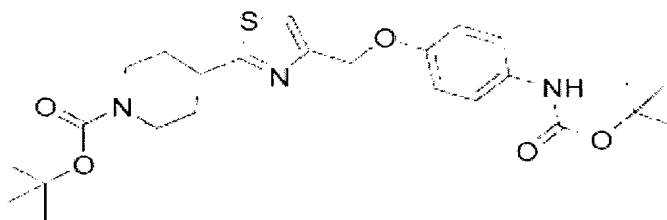
Éster *terc*-butílico de ácido 4-[4-(4-Etoxicarbonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico



^1H RNM (CDCl_3): δ 8,01 (2H, d), 7,23 (1H, s), 7,01 (2H, d), 5,22 (2H, s), 4,36 (2H, q), 4,22 (2H, br), 3,17 (1H, m), 2,87 (2H, br), 2,12 (2H, m), 1,75 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,39 (2H, t).

Exemplo 130

Éster *terc*-butílico de ácido 4-[4-(4-*terc*-Butoxicarbonilamino-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico



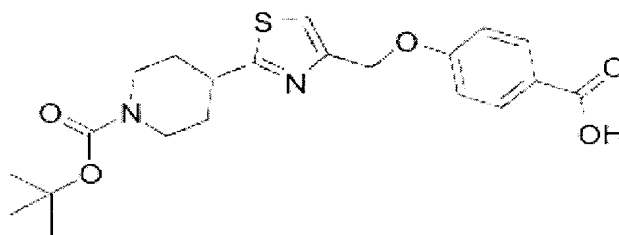
^1H RNM (CDCl_3): δ 7,28 (2H, d), 7,19 (1H, s), 6,92

(2H, d), 6,40 (1H, s), 5,12 (2H, s), 4,22 (2H, br), 3,17 (1H, m), 2,87 (2H, br), 2,12 (2H, m), 1,75 (2H, m), 1,50 (9H, s), 1,47 (9H, s).

Exemplo 131

5 Éster *terc*-butílico de ácido 4-[4-(4-carbóxi-fenoximetil)-
tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico

10



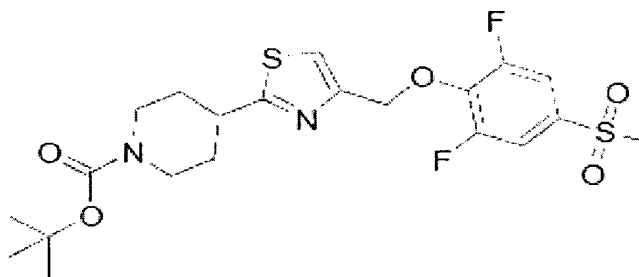
^1H RNM (DMSO- d_6): δ 7,86 (2H, d), 7,64 (1H, s), 7,10 (2H, d), 5,17 (2H, s), 3,96 (2H, m), 3,18 (1H, m), 2,87 (2H, br), 1,96 (2H, m), 1,49 (2H, m), 1,38 (9H, s).

15

Exemplo 132

Éster *terc*-butílico de ácido 4-[4-(2,6-Diflúor-4-metanossulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico

20



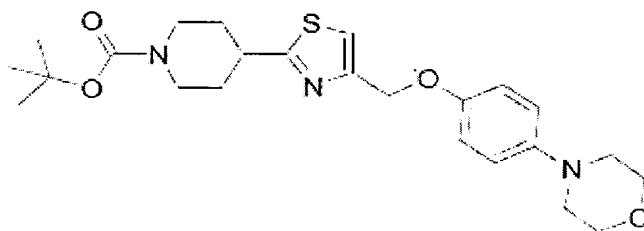
25

^1H RNM (CDCl_3): δ 7,42 (2H, d), 7,21 (1H, s), 5,25 (2H, s), 4,12 (2H, br), 3,17 (1H, m), 3,00 (3H, s), 2,87 (2H, br), 1,98 (2H, m), 1,71 (2H, m).

Exemplo 133

30

Éster *terc*-butílico de ácido 4-[4-(4-morfolin-4-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico



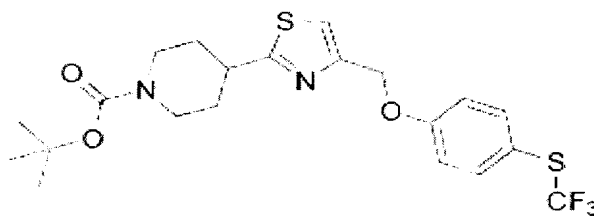
5

^1H RNM (CDCl_3): δ 7,19 (1H, s), 6,92 (4H, m), 5,12 (2H, s), 4,20 (2H, br), 3,85 (4H, br), 3,16 (1H, m), 3,07 (4H, m), 2,86 (2H, m), 2,10 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,47 (9H, s).

10

Exemplo 134

Éster *terc*-butílico de ácido 4-[4-(4-Trifluormetilsulfanil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico



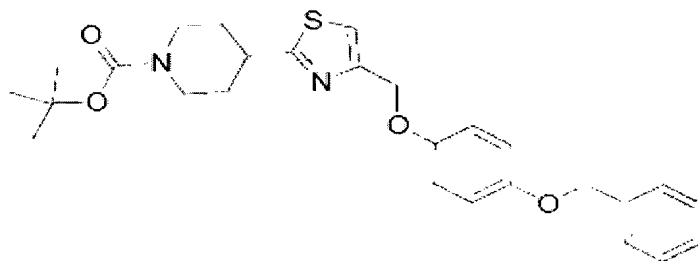
15

^1H RNM ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7,64 (1H, s), 7,63 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,17 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 5,17 (2H, s), 3,99 (2H, m), 3,18 (1H, m), 2,83 (2H, m), 2,01 (2H, m), 1,52 (2H, m), 1,38 (9H, s).

20

Exemplo 135

Éster *terc*-butílico de ácido 4-[4-(4-Benziloxi-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico



25

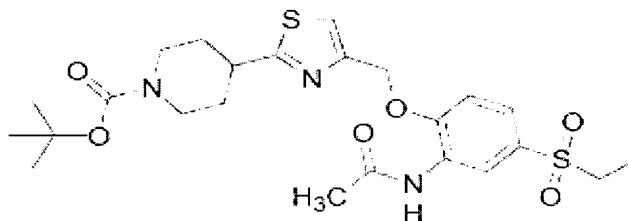
^1H RNM ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7,55 (1H, s), 7,41 (5H, m), 6,92 (4H, m), 5,12 (4H, s), 3,98 (2H, m), 3,20 (1H, m), 2,84

30

(2H, m), 2,01 (2H, m), 1,52 (2H, m), 1,38 (9H, s).

Exemplo 136

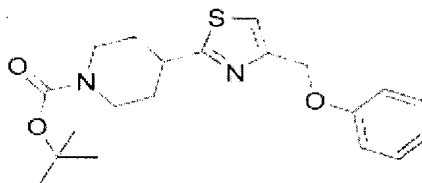
Éster *terc*-butílico de ácido 4-[4-(2-Acetilamino-4-metanossulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico



^1H RNM (CDCl_3): δ 8,81 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,53 (1H, d), 7,25 (1H, s), 7,09 (1H, d), 5,24 (2H, s), 4,16 (2H, m), 3,10 (3H, m), 2,83 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,04 (2H, d), 1,66 (2H, m), 1,40 (9H, s), 1,19 (3H, t).

Exemplo 137

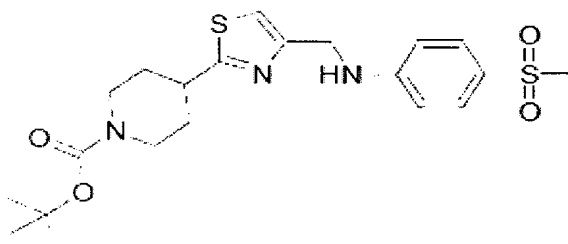
Éster *terc*-butílico de ácido 4-(4-fenoximetil-tiazol-2-il)-piperidina-1-carboxílico



^1H RNM (CDCl_3): δ 7,28 (2H, m), 7,19 (1H, s), 6,93 (3H, m), 5,14 (2H, s), 4,19 (2H, s), 3,15 (1H, m), 2,85 (2H, m), 2,07 (2H, d), 1,67 (2H, m), 1,45 (9H, s).

Exemplo 138

Éster *terc*-butílico de ácido 4-{4-[(4-Metanossulfonil-fenilamino)-metil]-tiazol-2-il}-piperidina-1-carboxílico



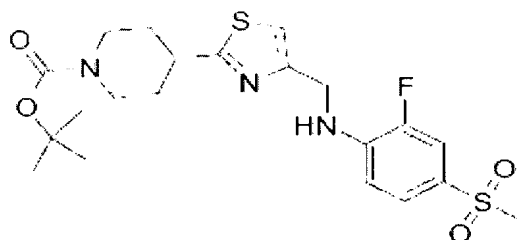
^1H RNM (CDCl_3): δ 7,67 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,99 (1H, s), 6,67 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,07 (1H, m), 4,45 (2H, d), 4,18 (2H, s), 3,13 (1H, m), 2,97 (3H, s), 2,85 (2H, m), 2,04 (2H, d), 1,68 (2H, m), 1,44 (9H, s).

5

Exemplo 139

Éster isopropílico de ácido 4-{4-[(2-flúor-4-metanossulfonil-fenilamino)-metil]-tiazol-2-il}-piperidina-1-carboxílico

10



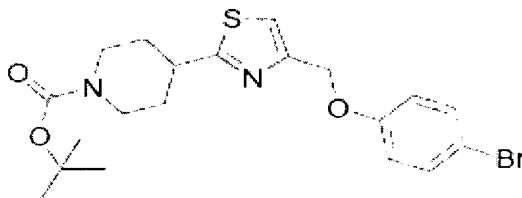
^1H RNM (CDCl_3): δ 7,55 (2H, m), 7,05 (1H, s), 6,76 (1H, m), 5,12 (1H, m), 4,52 (2H, d), 4,19 (2H, m), 3,13 (1H, m), 3,05 (3H, s), 2,86 (2H, m), 2,10 (2H, m), 1,76 (2H, m), 1,46 (9H, s).

15

Exemplo 140

Éster terc-butílico de ácido 4-[4-(4-bromo-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico

20



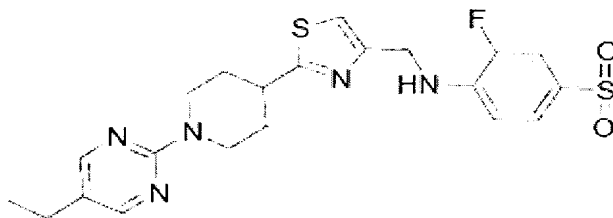
25

^1H RNM (CDCl_3): δ 7,36 (2H, m), 7,17 (1H, s), 6,82 (2H, m), 5,10 (2H, s), 4,18 (2H, s), 3,13 (1H, m), 2,85 (2H, m), 2,09 (2H, d), 1,75 (2H, m), 1,43 (9H, s).

Exemplo 141

{2-[1-(5-Etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-tiazol-4-ilmetil}-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-amina

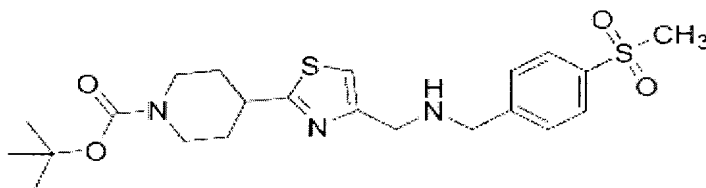
30



5 ^1H RNM (CDCl_3): δ 8,16 (2H, s), 7,52 (2H, m), 7,01 (1H, s), 6,74 (1H, m), 5,15 (1H, m), 4,83 (2H, m), 4,51 (2H, d), 3,26 (1H, m), 3,02 (5H, m), 2,46 (2H, m), 2,19 (2H, m), 1,78 (2H, m), 1,19 (3H, t).

Exemplo 142

10 Éster *terc*-butílico de ácido 4-{4-[(4-Metanossulfonil-benzilamino)-metil]-tiazol-2-il}-piperidina-1-carboxílico



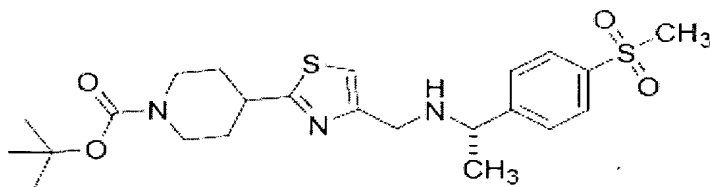
15

^1H RNM (CDCl_3): δ 7,85 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,53 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,95 (1H, s), 4,14 (2H, s), 3,87 (2H, s), 3,83 (2H, s), 3,11 (1H, m), 3,04 (3H, s), 2,86 (2H, m), 2,07 (3H, m), 1,67 (2H, m), 1,42 (9H, s).

20

Exemplo 143

Éster *terc*-butílico de ácido 4-(4-{[1-(4-metanossulfonil-fenil)-etilamino]-metil}-tiazol-2-il)-piperidina-1-carboxílico



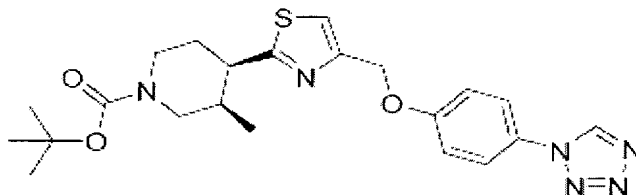
25

^1H RNM (CDCl_3): δ 7,87 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,56 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,87 (1H, s), 4,22 (2H, m), 3,90 (1H, s),
30 3,66 (2H, m), 3,09 (1H, m), 3,04 (3H, s), 2,82 (3H, m),

2,02 (2H, m), 1,71 (2H, m), 1,40 (9H, s), 1,29 (3H, d).

Exemplo 144

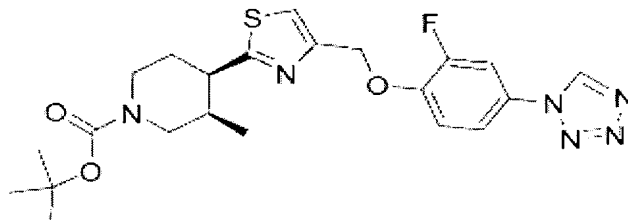
Éster *terc*-butílico de ácido 3-metil-4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico



¹H RNM (CDCl₃): δ 8,93 (1H, s), 7,61 (2H, m), 7,25 (1H, m), 7,12 (2H, m), 5,22 (2H, m), 4,2 (1H, m), 3,95 (1H, m), 3,33 (1H, m), 3,13 (1H, m), 2,8 (1H, m), 2,34 (1H, m), 2,04 (1H, m), 1,89 (1H, m), 1,45 (9H, s), 0,85 (3H, m).

Exemplo 145

Éster *terc*-butílico de ácido 4-[4-(2-flúor-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-3-metil-piperidina-1-carboxílico



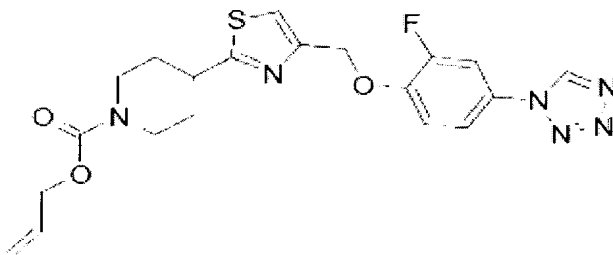
¹H RNM (CDCl₃): δ 9,07 (1H, s), 7,51 (1H, m), 7,41 (1H, m), 7,23 (2H, m), 5,25 (2H, s), 4,16 (1H, m), 3,88 (1H, m), 3,34 (1H, m), 3,09 (1H, m), 2,8 (1H, m), 2,26 (1H, m), 1,96 (1H, m), 1,83 (1H, m), 1,39 (9H, s), 0,76 (3H, m).

Os **Exemplos 146-157** foram sintetizados a partir de um dos **Intermediários 3-13** ou **Intermediários 15-25** com o cloreto de sulfonila, cloreto de alquila, brometo de alquila, cloroformato, cloreto ácido, cloreto de carbamila ou isocianato correspondentes, de uma forma similar àquela descrita no **Exemplo 22**. Aqueles habilitados na técnica de síntese orgânica observarão que condições como, por

exemplo, solvente (por exemplo, DMF, CH₃CN); temperatura, base (por exemplo, NEt₃, K₂CO₃, NaHCO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃) e concentração, podem ser selecionadas por meio de experimentação de rotina para otimizar os rendimentos. Adicionalmente, podem ser usados métodos de acoplamento alternativos que são bem conhecidos na técnica de síntese orgânica.

Exemplo 146

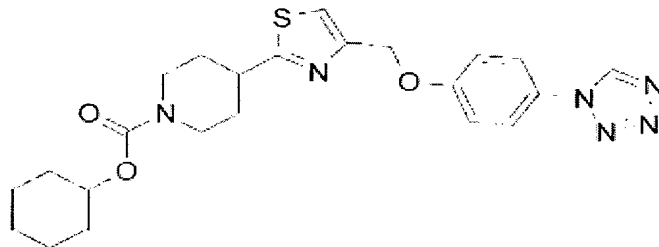
Éster alílico de ácido 4-[4-(2-flúor-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico



¹H RNM (CDCl₃), δ 9,00 (1H, s), 7,54 (1H, m), 7,45 (1H, m), 7,29 (2H, m), 5,95 (1H, m), 5,30 (3H, m), 5,22 (1H, m), 4,61 (2H, m), 4,28 (2H, m), 3,20 (1H, m), 2,98 (2H, m), 2,14 (2H, m), 1,78 (2H, m).

Exemplo 147

Éster ciclohexílico de ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico

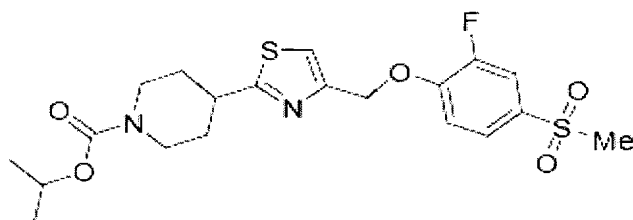


¹H RNM (CDCl₃): δ 8,91 (1H, s), 7,60 (2H, m), 7,25 (1H, s), 7,16 (2H, m), 5,22 (2H, s), 4,68 (1H, m), 4,36 (2H, m), 3,19 (1H, m), 2,91 (2H, m), 2,12 (2H, m), 1,88

(6H, m), 1,40 (6H, m).

Exemplo 148

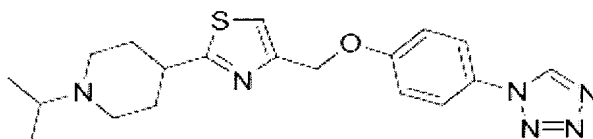
Éster isopropílico de ácido 4-[4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico



^1H RNM (CDCl_3): δ 7,64~7,70 (2H, m), 7,20~7,26 (2H, m), 5,29 (2H, s), 4,89~4,95 (1H, m), 4,24 (2H, m), 3,13~3,19 (1H, m), 3,03 (3H, s), 2,86~2,93 (2H, m), 2,11 (2H, m), 1,69~1,78 (2H, m), 1,23 (6H, d, $J = 6,4$ Hz).

Exemplo 149

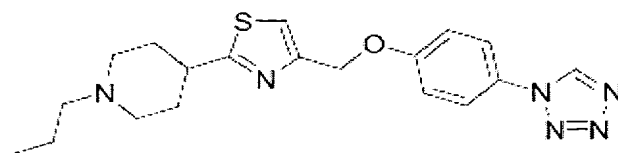
1-Isopropil-4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina



^1H RNM ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,98 (1H, s), 7,79 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,63 (1H, s), 7,28 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,19 (2H, s), 2,91 (1H, m), 2,82 (2H, m), 2,68 (1H, m), 2,20 (2H, m), 2,01 (2H, m), 1,63 (2H, m), 0,94 (6H, d, $J = 6,4$ Hz).

Exemplo 150

1-Propil-4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina



^1H RNM ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,97 (1H, s), 7,80 (2H, d, $J = 8,8$

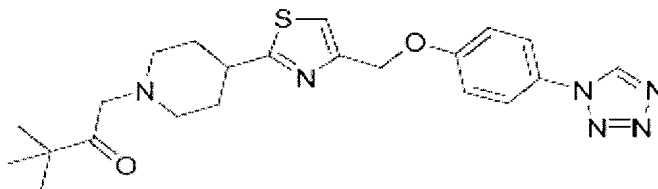
Hz), 7,64 (1H, s), 7,28 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,20 (2H, s),
 2,94 (1H, m), 2,88 (2H, m), 2,22 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,99
 (4H, m), 1,64 (2H, m), 1,41 (2H, m), 0,83 (3H, t, $J = 7,2$
 Hz).

5

Exemplo 151

3,3-Dimetil-1-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-butan-2-ona

10



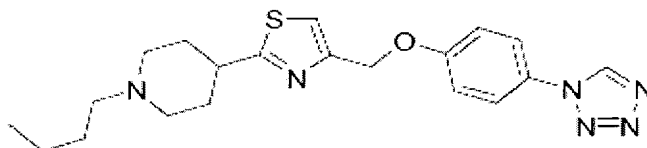
^1H RNM (DMSO- d_6): δ 9,98 (1H, s), 7,80 (2H, d, $J = 8,8$
 Hz), 7,64 (1H, s), 7,28 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,20 (2H, s),
 3,41 (2H, s), 2,95 (1H, m), 2,82 (2H, m), 2,18 (2H, m),
 1,98 (2H, m), 1,69 (2H, m), 1,07 (9H, s).

15

Exemplo 152

1-Butil-4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina

20



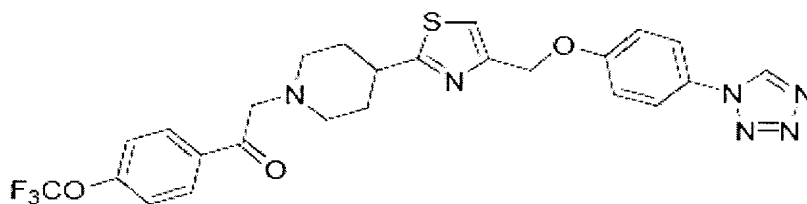
^1H RNM (DMSO- d_6): δ 9,97 (1H, s), 7,80 (2H, d, $J = 8,8$
 Hz), 7,64 (1H, s), 7,28 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,20 (2H, s),
 2,94 (1H, m), 2,88 (2H, m), 2,26 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,98
 (4H, m), 1,66 (2H, m), 1,39 (2H, m), 1,26 (2H, m), 0,86
 (3H, t, $J = 7,2$ Hz).

25

Exemplo 153

2-{4-[4-(4-Tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-1-(4-trifluormetóxi-fenil)-etanona

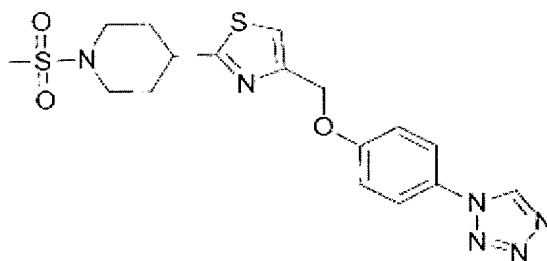
30



¹H RNM (DMSO-*d*₆): δ 9,97 (1H, s), 8,14 (2H, d, *J* = 6,4 Hz), 8,02 (2H, d, *J* = 6,4 Hz), 7,80 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,64 (1H, s), 7,28 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 5,20 (2H, s), 3,84 (2H, s), 2,98 (1H, m), 2,93 (2H, m), 2,38 (2H, m), 2,00 (2H, m), 1,68 (2H, m).

Exemplo 154

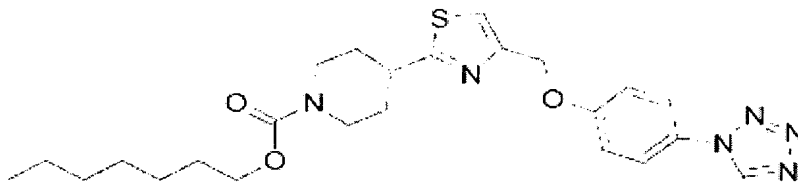
1-Metanossulfonil-4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-
tiazol-2-il]-piperidina



¹H RNM (DMSO-*d*₆): δ 9,98 (1H, s), 7,81 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,69 (1H, s), 7,29 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 5,21 (2H, s), 3,60-3,63 (2H, m), 3,32 (3H, s), 3,12-3,18 (1H, m), 2,83-2,90 (2H, m), 2,14-2,17 (2H, m), 1,71 (2H, m).

Exemplo 155

Éster heptílico de ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico

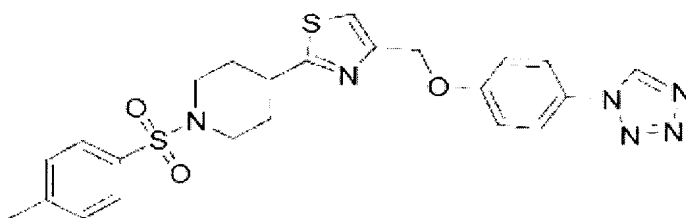


¹H RNM (CDCl₃): δ 8,91 (1H, s), 7,60 (2H, d), 7,25 (1H, s), 7,19 (2H, d), 5,24 (2H, s), 4,26 (2H, br), 4,09

(2H, t), 3,20 (1H, m), 2,94 (2H, m), 2,16 (2H, m), 1,77 (2H, m), 1,60 (2H, m), 1,32 (8H, m), 0,90 (3H, t).

Exemplo 156

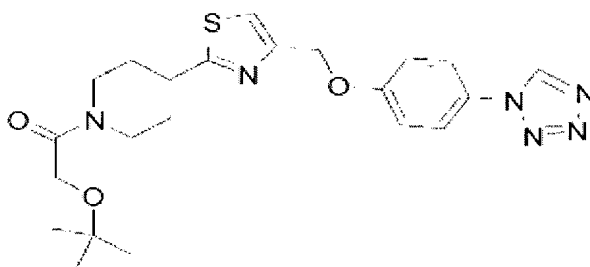
4-[4-(4-Tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-1-(tolueno-
4-sulfonil)-piperidina



^1H RNM (CDCl_3): δ 8,91 (1H, s), 7,67 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,59 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,35 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,25 (1H, s), 7,15 (2H, m), 5,19 (2H, s), 3,91 (2H, d), 2,95 (1H, m), 2,44 (3H, s), 2,37 (2H, m), 2,17 (2H, d), 1,94 (2H, m).

Exemplo 157

2-terc-Butóxi-1-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-etanona



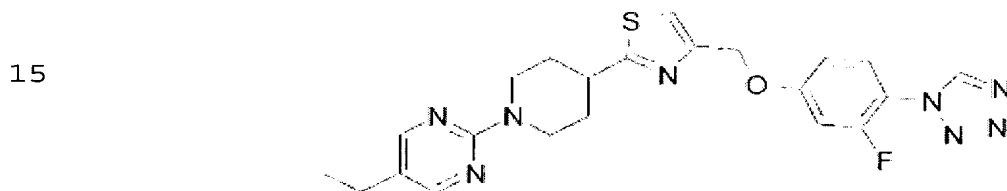
^1H RNM ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,99 (1H, s), 7,81 (2H, m), 7,26 (2H, m), 5,20 (2H, s), 4,36 (1H, m), 3,97 (3H, m), 3,28 (1H, m), 3,12 (1H, m), 2,71 (1H, m), 2,04 (2H, m), 1,67 (1H, m), 1,46 (1H, m), 1,13 (9H, s).

Os **Exemplos 158-205** foram sintetizados a partir de um dos **Intermediários 3-13** ou **Intermediários 15-25** com a correspondente 2-cloropirimidina, 2-iodopirimidina, 2-cloropiridina, 2-fluorpiridina, 2-metanossulfonil-

pirimidina, 2-cloropirazina, 2-cloropiridazina ou outros heterociclos adequados de uma forma similar àquela descrita no **Exemplo 47**. Aqueles habilitados na técnica de síntese orgânica observarão que condições como, por exemplo, solvente (por exemplo, DMF, CH₃CN); temperatura, base (por exemplo, NEt₃, K₂CO₃, NaHCO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃) e concentração, podem ser selecionadas por meio de experimentação de rotina para otimizar os rendimentos. Adicionalmente, podem ser usados métodos de acoplamento alternativos que são bem conhecidos na técnica de síntese orgânica.

Exemplo 158

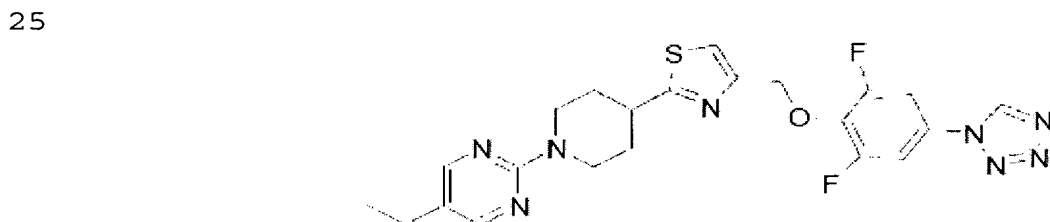
5-Etil-2-{4-[4-(3-flúor-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



¹H RNM (CDCl₃): δ 9,04 (1H, s), 8,19 (2H, s), 7,78 (1H, m), 7,28 (1H, s), 6,70 (2H, m), 5,23 (2H, s), 4,83 (2H, m), 3,31 (1H, m), 3,05 (2H, m), 2,47 (2H, q), 2,21 (2H, m), 1,81 (2H, m), 1,20 (3H, t).

Exemplo 159

2-{4-[4-(2,6-Diflúor-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-etil-pirimidina



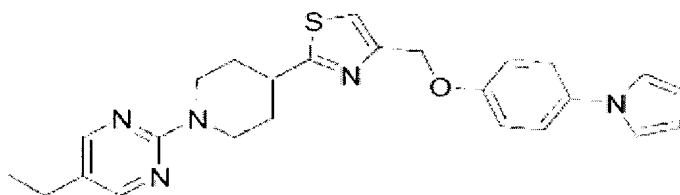
¹H RNM (CDCl₃): δ 8,95 (1H, s), 8,17 (2H, s), 7,34

(2H, m), 7,28 (1H, s), 5,35 (2H, s), 4,76 (2H, m), 3,27
 (1H, m), 3,04 (2H, m), 2,46 (2H, q), 2,16 (2H, m), 1,76
 (2H, m), 1,19 (3H, t).

Exemplo 160

5 5-Etil-2-{4-[4-(4-pirrol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-
 piperidin-1-il}-pirimidina

10

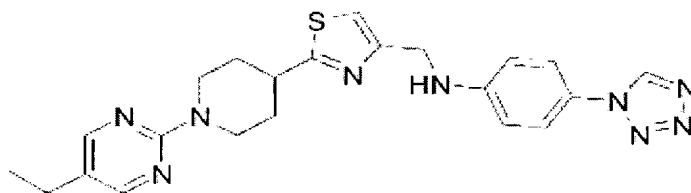


¹H RNM (CDCl₃): δ 8,18 (2H, s), 7,29 (2H, m), 7,20
 (1H, s), 6,99 (4H, m), 6,31 (2H, m), 5,17 (2H, s), 4,84
 (2H, m), 3,28 (1H, m), 3,03 (2H, m), 2,46 (2H, q), 2,21
 15 (2H, m), 1,81 (2H, m), 1,19 (3H, t).

Exemplo 161

{2-[1-(5-Etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-tiazol-4-
 ilmetil}-(4-tetrazol-1-il-fenil)-amina

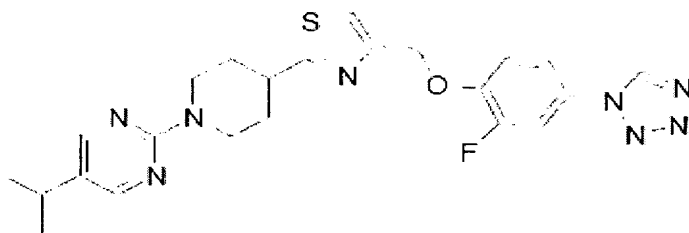
20



¹H RNM (CDCl₃): δ 8,83 (1H, s), 8,16 (2H, s), 7,41
 25 (2H, m), 7,02 (1H, s), 6,74 (2H, m), 4,82 (1H, s), 4,79 2H,
 s), 4,45 (2H, m), 3,25 (1H, m), 3,01 (2H, m), 2,44 (2H, q),
 2,17 (2H, m), 1,77 (2H, m), 1,11 (3H, t).

Exemplo 162

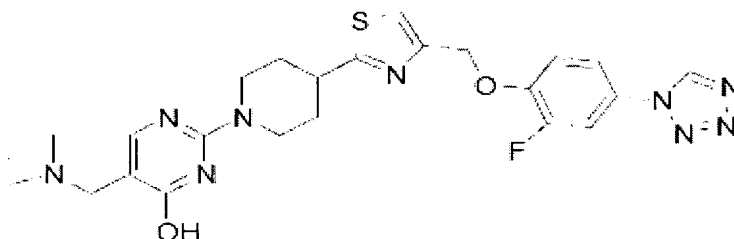
2-{4-[4-(2-flúor-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-
 30 piperidin-1-il}-5-isopropil-pirimidina



5

^1H RNM (CDCl_3): δ 8,92 (1H, s), 8,21 (2H, s), 7,51 (1H, m), 7,40 (1H, m), 7,29 (1H, s), 7,26 (1H, m), 5,30 (2H, s), 4,82 (2H, m), 3,28 (1H, m), 3,04 (2H, m), 2,77 (1H, m), 2,20 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,23 (6H, d).

10

Exemplo 163

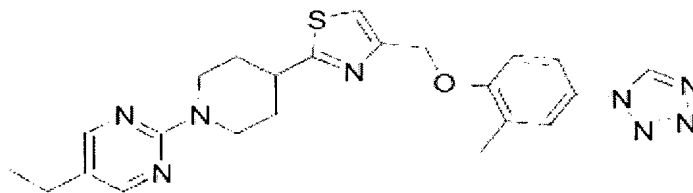
15

^1H RNM (CDCl_3): δ 8,97 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,50 (1H, m), 7,40 (1H, m), 7,27 (1H, s), 7,24 (1H, m), 5,27 (2H, s), 4,42 (4H, m), 3,24 (1H, m), 3,04 (9H, m), 2,16 (2H, m), 1,88 (2H, m).

20

Exemplo 164

5-Etil-2-{4-[4-(2-metil-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-
tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



25

^1H RNM (CDCl_3): δ 8,88 (1H, s), 8,19 (2H, s), 7,48 (1H, s), 7,44 (1H, m), 7,24 (1H, m), 7,05 (1H, m), 5,26 (2H, s), 4,83 (2H, m), 3,27 (1H, m), 3,05 (2H, m), 2,47 (2H, q), 2,37 (3H, s), 2,22 (2H, m), 1,81 (2H, m), 1,19

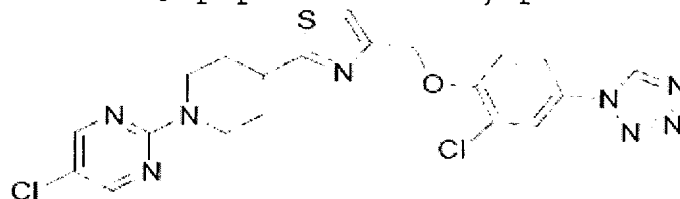
30

(3H, t).

Exemplo 165

5-Cloro-2-{4-[4-(2-cloro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-
tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina

5

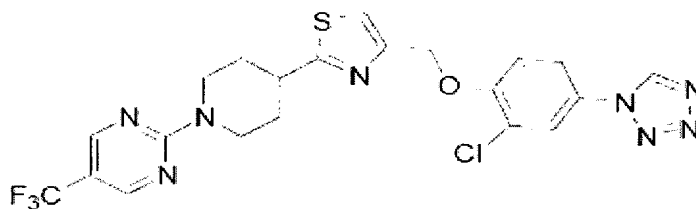


^1H RNM (acetona- d_6), δ 9,68 (1H, s), 8,33 (2H, s),
8,01 (1H, s), 7,86 (1H, m), 7,60 (1H, m), 7,59 (1H, s),
10 5,40 (2H, s), 4,78 (2H, m), 3,40 (1H, m), 3,16 (2H, m),
2,20 (2H, m), 1,77 (2H, m).

Exemplo 166

2-{4-[4-(2-Cloro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-
piperidin-1-il}-5-trifluormetil-pirimidina

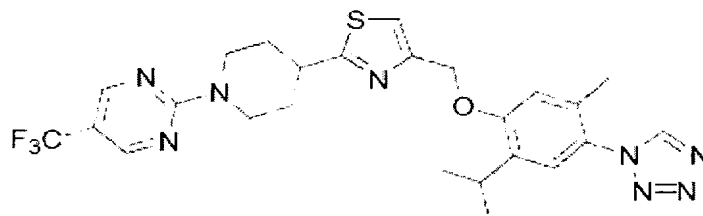
15



^1H RNM (acetona- d_6), δ 9,68 (1H, s), 8,62 (2H, s),
20 8,01 (1H, s), 7,86 (1H, m), 7,61 (1H, s), 7,60 (1H, m),
5,41 (2H, s), 4,92 (2H, m), 3,46 (1H, m), 3,27 (2H, m),
2,25 (2H, m), 1,80 (2H, m).

Exemplo 167

2-{4-[4-(2-Isopropil-5-metil-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-
25 tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-trifluormetil-pirimidina



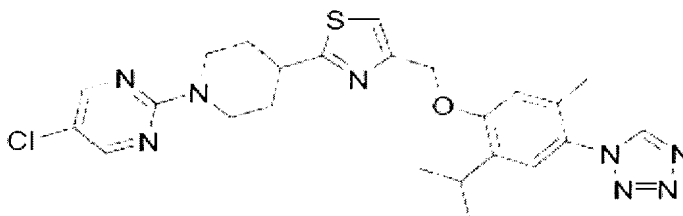
30 ^1H RNM (CDCl_3): δ 8,73 (1H, s), 8,46 (2H, s), 7,22

(1H, s), 7,10 (1H, s), 6,90 (1H, s), 5,24 (2H, s), 4,93
 (2H, m), 3,35 (2H, m), 3,17 (2H, m), 2,23 (2H, m), 2,09
 (3H, s), 1,82 (2H, m), 1,20 (6H, d).

Exemplo 168

5 5-Cloro-2-{4-[4-(2-isopropil-5-metil-4-tetrazol-1-il-
 fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina

10

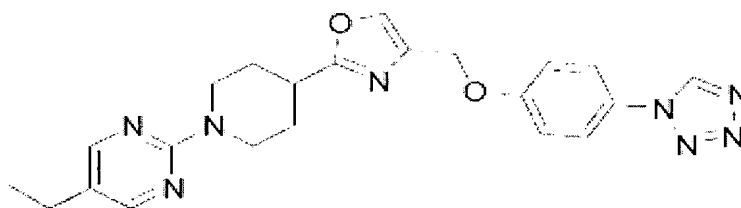


¹H RNM (CDCl₃): δ 8,73 (1H, s), 8,20 (2H, s), 7,21
 (1H, s), 7,09 (1H, s), 6,90 (1H, s), 5,24 (2H, s), 4,78
 (2H, m), 3,35 (1H, m), 3,28 (1H, m), 3,07 (2H, m), 2,19
 15 (2H, m), 2,09 (3H, s), 1,79 (2H, m), 1,20 (6H, d).

Exemplo 169

5-Etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-oxazol-2-il]-
 piperidin-1-il}-pirimidina

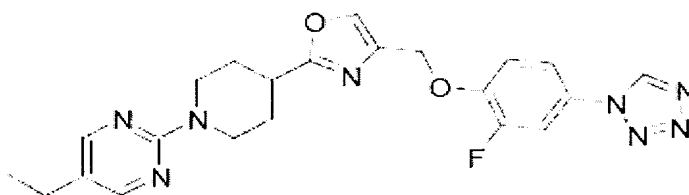
20



¹H RNM (CDCl₃): δ 8,91 (1H, s), 8,18 (2H, s), 7,65
 25 (1H, s), 7,60 (2H, m), 7,15 (2H, m), 5,03 (2H, s), 4,69
 (2H, m), 3,10 (3H, m), 2,44 (2H, q), 2,14 (2H, m), 1,86
 (2H, m), 1,19 (3H, t).

Exemplo 170

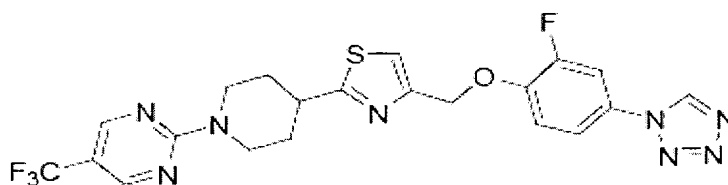
30 5-Etil-2-{4-[4-(2-flúor-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-
 oxazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



5 ^1H RNM (CDCl_3): δ 8,93 (1H, s), 8,17 (2H, s), 7,67 (1H, s), 7,50 (1H, m), 7,41 (1H, m), 7,29 (1H, m), 5,11 (2H, s), 4,67 (2H, m), 3,08 (3H, m), 2,45 (2H, q), 2,12 (2H, m), 1,84 (2H, m), 1,18 (3H, t).

Exemplo 171

10 2-{4-[4-(2-Fluor-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-trifluormetil-pirimidina



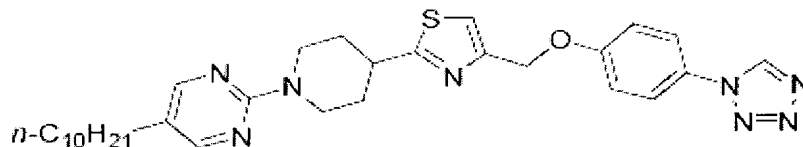
15

^1H RNM (CDCl_3): δ 8,91 (1H, s), 8,49 (2H, s), 7,52 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,41 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,32 (1H, s), 7,29 (1H, m), 5,32 (2H, s), 4,95 (2H, m), 3,37 (1H, m), 3,15 (2H, m), 2,24 (2H, m), 1,81 (2H, m).

20

Exemplo 172

5-Decil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina

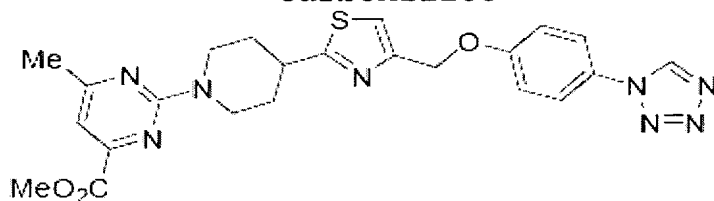


25

^1H RNM ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,97 (1H, s), 8,21 (2H, s), 7,80 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,65 (1H, s), 7,28 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,20 (2H, s), 4,66 (2H, m), 3,32 (1H, m), 3,01 (2H, m), 2,37 (2H, m), 2,09 (2H, m), 1,60 (2H, m), 1,45 (2H, m), 30 1,21 (14H, m), 0,82 (3H, m).

Exemplo 173

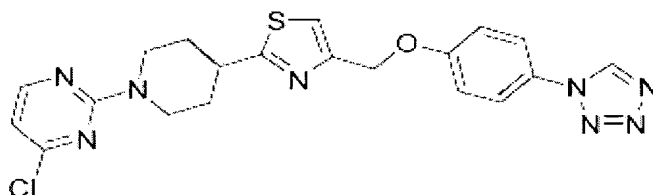
Éster metílico de ácido 6-metil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina-4-carboxílico



¹H RNM (DMSO-*d*₆): δ 9,97 (1H, s), 7,80 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,66 (1H, s), 7,28 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,01 (1H, s), 5,21 (2H, s), 4,76 (2H, m), 3,84 (3H, s), 3,33 (1H, m), 3,06 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,14 (2H, m), 1,61 (2H, m).

Exemplo 174

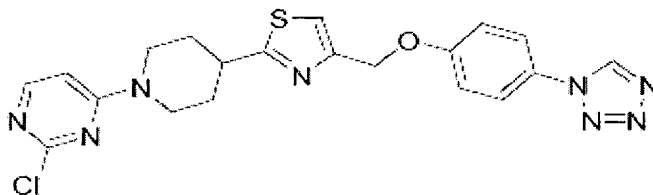
4-Cloro-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



¹H RNM (CDCl₃): δ 8,91 (1H, s), 8,15 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 7,60 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,25 (1H, s), 7,16 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 6,49 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 5,22 (2H, s), 4,85 (2H, m), 3,30 (1H, m), 3,07 (2H, m), 2,21 (2H, m), 1,80 (2H, m).

Exemplo 175

2-Cloro-4-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina

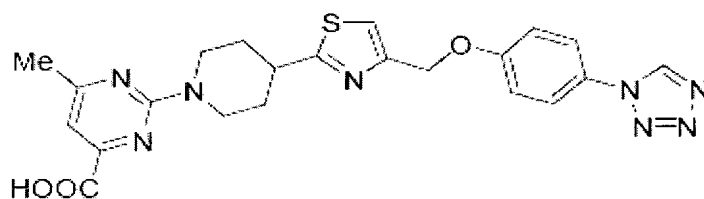


^1H RNM (CDCl_3): δ 8,90 (1H, s), 8,05 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,61 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,28 (1H, s), 7,17 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,46 (1H, d, J = 6,4 Hz), 5,23 (2H, s), 4,45 (2H, m), 3,35 (1H, m), 3,15 (2H, m), 2,27 (2H, m), 1,85 (2H, m).

Exemplo 176

Ácido 6-metil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina-4-carboxílico

10



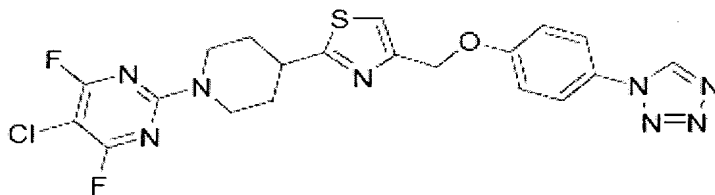
15

^1H RNM ($\text{DMSO}-d_6$): δ 13,3 (1H, br), 9,97 (1H, s), 7,80 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,66 (1H, s), 7,28 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,98 (1H, s), 5,21 (2H, s), 4,79 (2H, m), 3,34 (1H, m), 3,05 (2H, m), 2,35 (3H, s), 2,13 (2H, m), 1,62 (2H, m).

Exemplo 177

5-Cloro-4,6-diflúor-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina

20



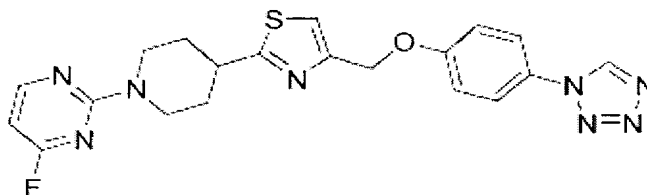
25

^1H RNM (CDCl_3): δ 8,91 (1H, s), 7,61 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,27 (1H, s), 7,16 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,23 (2H, s), 4,69 (2H, m), 3,32 (1H, m), 3,10 (2H, m), 2,23 (2H, m), 1,80 (2H, m).

Exemplo 178

4-Flúor-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina

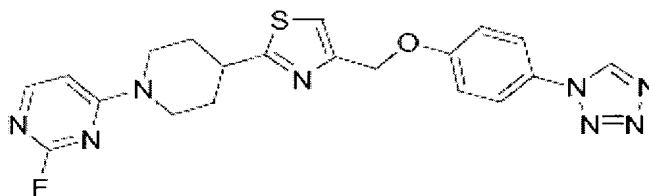
30



5 ^1H RNM (DMSO- d_6): δ 9,97 (1H, s), 8,41 (1H, m), 7,80 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,66 (1H, s), 7,28 (2H, d, J = 8,0 Hz), 6,34 (1H, m), 5,20 (2H, s), 4,60 (2H, m), 3,32 (1H, m), 3,10 (2H, m), 2,11 (2H, m), 1,61 (2H, m).

Exemplo 179

10 2-Flúor-4-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



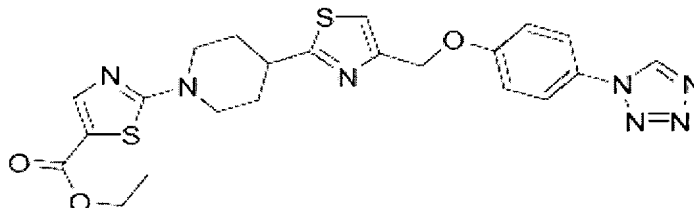
15

^1H RNM (DMSO- d_6): δ 9,98 (1H, s), 8,08 (1H, m), 7,80 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,67 (1H, s), 7,28 (2H, d, J = 9,2 Hz), 6,84 (1H, m), 5,20 (2H, s), 4,40 (2H, m), 3,40 (1H, m), 3,14 (2H, m), 2,13 (2H, m), 1,63 (2H, m).

20

Exemplo 180

Éster etílico de ácido 2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-tiazol-5-carboxílico



25

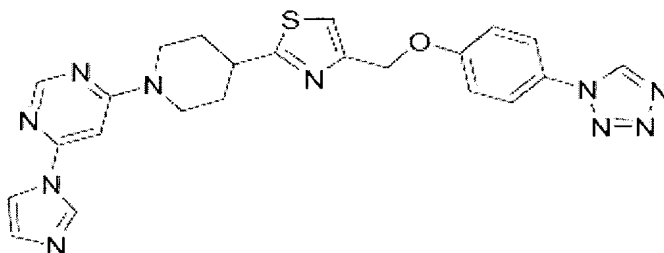
^1H RNM (DMSO- d_6): δ 9,97 (1H, s), 7,84 (1H, m), 7,80 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,68 (1H, s), 7,28 (2H, d, J = 9,0 Hz), 5,21 (2H, s), 4,19 (2H, t, J = 7,20 Hz), 4,03 (2H, m),

30

3,35 (3H, m), 2,15 (2H, m), 1,75 (2H, m), 1,23 (3H, t, $J = 7,20$ Hz).

Exemplo 181

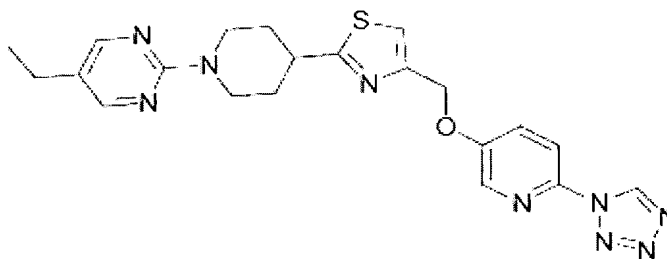
4-Imidazol-1-il-6-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-
5 tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



^1H RNM (DMSO- d_6): δ 9,98 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,01 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 7,81 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,67 (1H, s), 7,27 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,14 (1H, s), 7,10 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 5,20 (2H, s), 4,61 (2H, m), 3,40 (1H, m), 3,15 (2H, m), 2,15 (2H, m), 1,66 (2H, m).

Exemplo 182

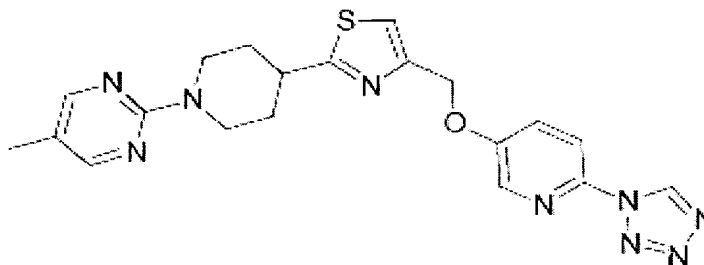
5-Etil-2-{4-[4-(6-tetrazol-1-il-piridin-3-iloximetil)-
20 tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



^1H RNM (CDCl $_3$): δ 9,44 (1H, s), 8,28 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 8,2 (2H, s), 8,02 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,58 (1H, dd, $J = 8,8$ Hz, 3,0 Hz), 7,27 (1H, s), 5,27 (2H, s), 4,82-4,85 (2H, m), 3,22-3,35 (1H, m), 3,0-3,1 (2H, m), 2,47 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 2,2-2,23 (2H, m), 1,76-1,86 (2H, m), 1,19 (3H, t, $J = 7,2$ Hz).

Exemplo 183

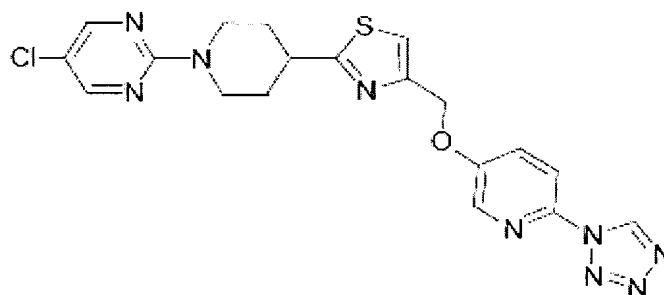
5-Metil-2-{4-[4-(6-tetrazol-1-il-piridin-3-iloximetil)-
 tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



^1H RNM (DMSO- d_6): δ 10,07 (1H, s), 8,42 (1H, d, J = 3,0 Hz), 8,21 (2H, s), 7,99 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,86 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,0 Hz), 7,70 (1H, s), 5,30 (2H, s), 4,62 (2H, m), 3,56-3,60 (1H, m), 2,98-3,04 (2H, m), 2,06 (3H, s), 1,72-1,76 (2H, m), 1,59 (2H, m).

Exemplo 184

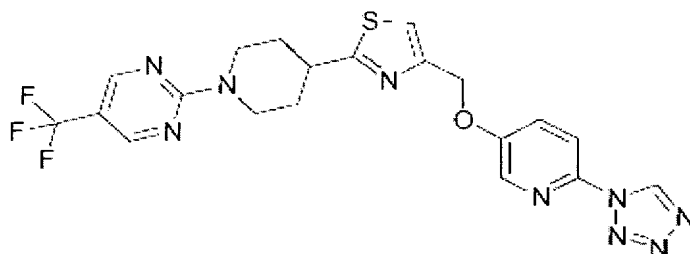
15 5-Cloro-2-{4-[4-(6-tetrazol-1-il-piridin-3-iloximetil)-
 tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



^1H RNM (CDCl $_3$) δ 9,44 (1H, s), 8,28 (1H, d, J = 3,0 Hz), 8,23 (2H, s), 8,02 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz), 7,28 (1H, s), 5,27 (2H, s), 4,8-4,83 (2H, m), 3,22-3,38 (1H, m), 3,04-3,11 (2H, m), 2,20-2,23 (2H, m), 1,80 (2H, m).

Exemplo 185

2-{4-[4-(6-Tetrazol-1-il-piridin-3-iloximetil)-tiazol-2-
 30 il]-piperidin-1-il}-5-trifluormetil-pirimidina

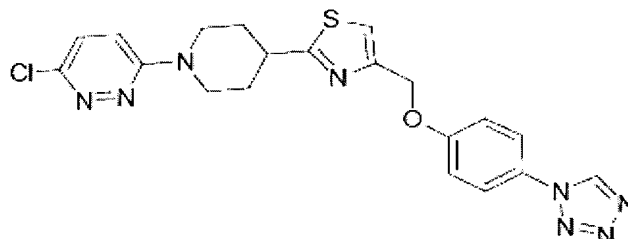


5

^1H RNM (DMSO- d_6): δ 10,07 (1H, s), 8,68 (2H, s), 8,42 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,99 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,86 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,0 Hz), 7,72 (1H, s), 5,73 (2H, s), 4,74-4,77 (2H, m), 3,37-3,43 (1H, m), 3,15-3,21 (2H, m), 2,12-2,16 (2H, m), 1,59-1,68 (2H, m).

Exemplo 186

3-Cloro-6-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-piridazina



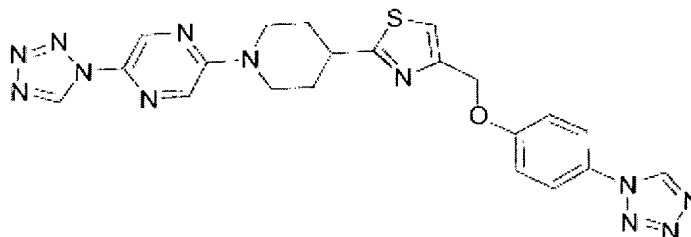
15

^1H RNM (CDCl $_3$): δ 8,91 (1H, s), 7,61 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,26 (1H, s), 7,22 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,17 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,95 (1H, d, J = 9,6 Hz), 5,23 (2H, s), 4,43-4,47 (2H, m), 3,31-3,37 (1H, m), 3,12-3,19 (2H, m), 2,25-2,28 (2H, m), 1,90 (2H, m).

Exemplo 187

2-Tetrazol-1-il-5-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirazina

25

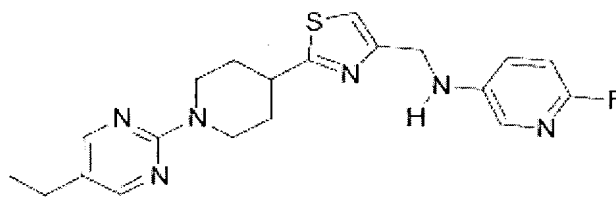


30

^1H RNM (DMSO- d_6): δ 9,97 (2H, s), 8,67 (1H, s), 8,37 (1H, s), 7,80 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,67 (1H, s), 7,28 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,21 (2H, s), 4,50-4,53 (2H, m), 3,38-3,44 (1H, m), 3,17-3,23 (2H, m), 2,15-2,18 (2H, m), 1,69-1,77 (2H, m).

Exemplo 188

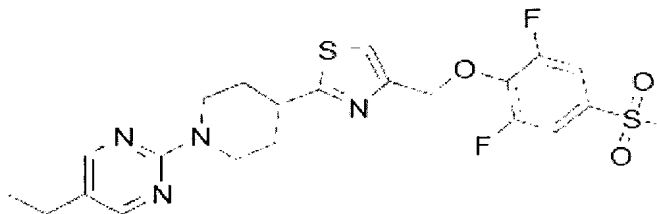
{2-[1-(5-Etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-tiazol-4-ilmetil}-(6-flúor-piridin-3-il)-amina



^1H RNM (CDCl_3): δ 8,19 (2H, s), 7,58-7,62 (1H, m), 7,05-7,10 (1H, m), 7,01 (1H, s), 6,75 (1H, dd, $J = 8,4$ Hz, 2,8 Hz), 4,81-4,85 (2H, m), 4,40 (2H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,29 (1H, br s), 3,23-3,29 (1H, m), 3,00-3,06 (2H, m), 2,47 (2H, q, $J = 7,6$ Hz), 2,18-2,20 (2H, m), 1,79 (2H, m), 1,20 (3H, t, $J = 7,6$ Hz).

Exemplo 189

2-{4-[4-(2,6-Diflúor-4-metanossulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-etil-pirimidina

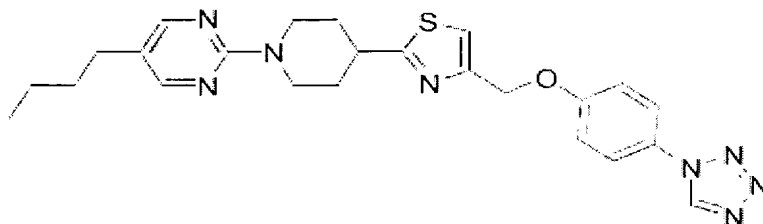


^1H RNM (CDCl_3): δ 8,19 (2H, s), 7,51 (2H, d), 7,25 (1H, s), 5,40 (2H, s), 4,82 (2H, m), 3,30 (1H, m), 3,06 (3H, s), 3,03 (2H, m), 2,48 (2H, q), 2,15 (2H, m), 1,74 (2H, m), 1,20 (3H, t).

Exemplo 190

5-Butil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-
piperidin-1-il}-pirimidina

5

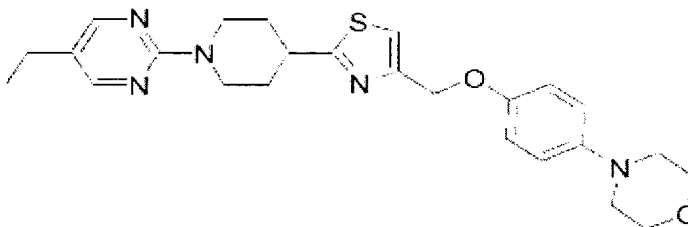


^1H RNM (CDCl_3): δ 8,92 (1H, s), 8,17 (2H, s), 7,62 (2H, m), 7,25 (1H, s), 7,17 (2H, m), 5,24 (2H, s), 4,83 (2H, m), 3,30 (1H, m), 3,04 (2H, m), 2,42 (2H, t), 2,23 (2H, m), 1,84 (2H, m), 1,52 (2H, m), 1,34 (2H, m), 0,92 (3H, m).

Exemplo 191

4-(4-{2-[1-(5-Etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-tiazol-
4-ilmetóxi}-fenil)-morfolino

15

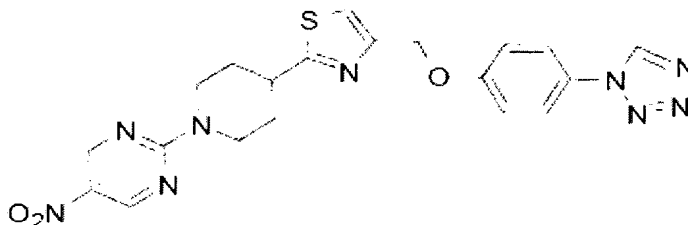


^1H RNM (CDCl_3): δ 8,18 (2H, s), 7,19 (1H, s), 6,92 (4H, m), 5,12 (2H, s), 4,84 (2H, m), 3,86 (4H, br), 3,30 (1H, m), 3,05 (6H, m), 2,46 (2H, q), 2,21 (2H, m), 1,78 (2H, m), 1,19 (3H, t).

Exemplo 192

5-Nitro-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-
piperidin-1-il}-pirimidina

25



30

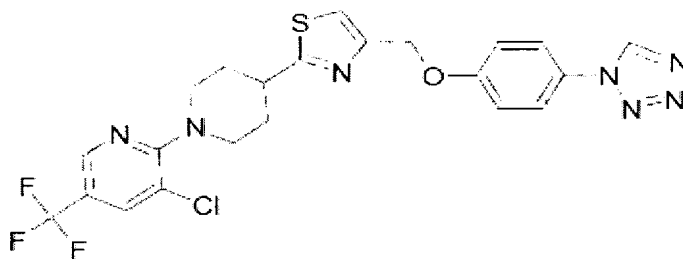
^1H RNM (DMSO- d_6): δ 9,91 (1H, s), 9,11 (2H, s), 7,83 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,68 (1H, s), 7,25 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,22 (2H, s), 4,81 (2H, m), 3,39 (1H, m), 3,31 (2H, m), 2,23 (2H, s), 1,68 (2H, m).

5

Exemplo 193

3'-Cloro-4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-5'-trifluormetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil

10



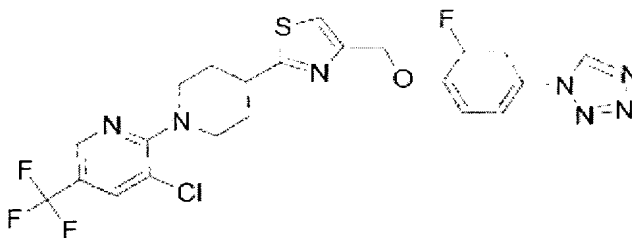
15

^1H RNM (CDCl_3): δ 8,91 (1H, s), 8,39 (1H, s), 7,76 (1H, s), 7,61 (2H, m), 7,25 (1H, s), 7,18 (2H, m), 5,24 (2H, s), 4,16 (2H, m), 3,26 (1H, m), 3,06 (2H, m), 2,25 (2H, m), 2,01 (2H, m).

Exemplo 194

3'-Cloro-4-[4-(2-flúor-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-5'-trifluormetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']

20



25

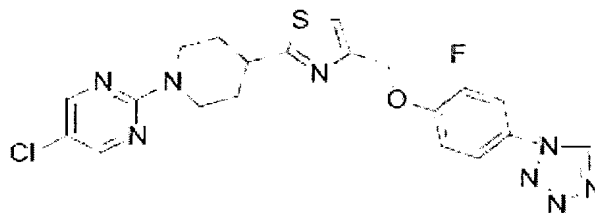
^1H RNM (CDCl_3): δ 8,94 (1H, s), 8,38 (1H, s), 7,75 (1H, s), 7,53 (1H, m), 7,40 (1H, m), 7,31 (1H, s), 7,25 (1H, m), 5,31 (2H, s), 4,15 (2H, d), 3,25 (1H, m), 3,09 (2H, m), 2,23 (2H, d), 1,99 (2H, m).

Exemplo 195

30

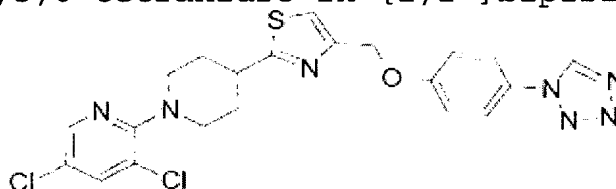
5-Cloro-2-[4-[4-(2-flúor-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-

tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina


$$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{): } \delta \text{ 8,96 (1H, s), 8,20 (2H, s), 7,52 (1H, m), 7,40 (1H, m), 7,28 (1H, s), 7,25 (1H, m), 5,28 (2H, s), 4,78 (2H, m), 3,30 (1H, m), 3,07 (2H, m), 2,20 (2H, m), 1,79 (2H, m).}$$

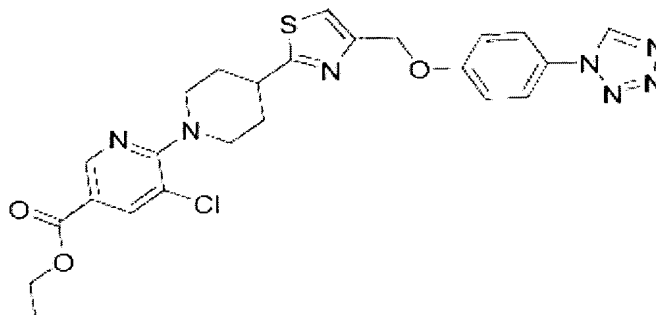
Exemplo 196

3',5'-Dicloro-4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil


$$^1\text{H NMR (DMSO-}d_6\text{): } \delta \text{ 9,98 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,81 (2H, d), 7,67 (1H, s), 7,29 (2H, d), 5,21 (2H, s), 3,79 (2H, m), 3,24 (1H, m), 2,97 (2H, m), 2,14 (2H, m), 1,84 (2H, m).}$$

Exemplo 197

Éster etílico de ácido 3'-cloro-4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']
bipiridinil-5'-carboxílico



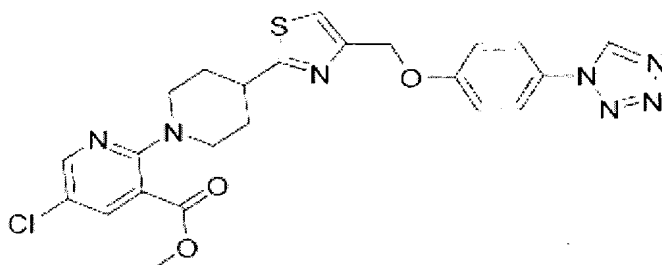
^1H RNM (CDCl_3): δ 8,92 (1H, s), 8,74 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,61 (2H, d), 7,25 (1H, s), 7,17 (2H, d), 5,23 (2H, s), 4,37 (2H, m), 4,22 (2H, m), 3,31 (1H, m), 3,08 (2H, m), 2,26 (2H, m), 1,98 (2H, m), 1,38 (3H, m).

5

Exemplo 198

Éster metílico de ácido 5'-cloro-4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']
bipiridinil-3'-carboxílico

10



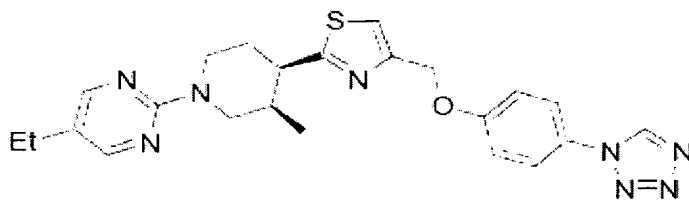
15

^1H RNM (CDCl_3): δ 8,91 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,61 (2H, d), 7,25 (1H, s), 7,16 (2H, d), 5,21 (2H, s), 3,91 (2H, m), 3,88 (3H, s), 3,28 (1H, m), 3,08 (2H, m), 2,20 (2H, m), 1,93 (2H, m).

Exemplo 199

5-Etil-2-{3-metil-4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-
tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina

20



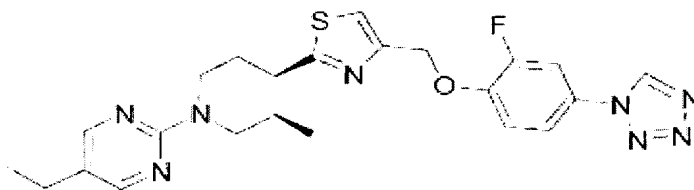
25

^1H RNM (CDCl_3): δ 8,90 (1H, s), 8,18 (2H), 7,60 (2H, m), 7,25 (1H, s), 7,17 (2H, m), 5,26 (2H), 4,89-4,51 (2H, m), 3,49-3,20 (2H, m), 2,92 (1H, m), 2,65-2,45 (1H, m), 2,45 (2H, m), 2,17-1,81 (2H, m), 1,20 (3H, m), 0,82-0,92 (3H).

30

Exemplo 200

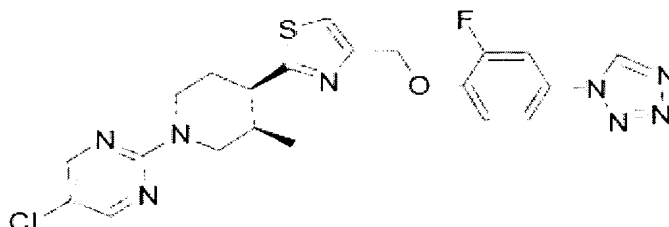
5-Etil-2-{4-[4-(2-flúor-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-
 tiazol-2-il]-3-metil-piperidin-1-il}-pirimidina



^1H RNM (CDCl_3): δ 8,93 (1H, s), 8,17 (2H), 7,52-7,25 (4H, m), 5,32 (2H), 4,84-4,46 (2H, m), 3,47-3,22 (2H, m), 2,91 (1H, m), 2,62-2,43 (1H, m), 2,42 (2H, m), 2,07 (2H, m), 1,18 (3H, m), 0,90-0,79 (3H, m).

Exemplo 201

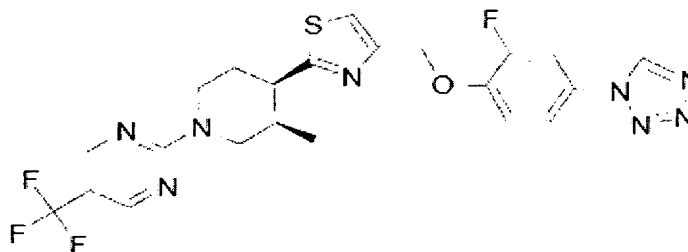
5-Cloro-2-{4-[4-(2-flúor-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-
 tiazol-2-il]-3-metil-piperidin-1-il}-pirimidina



^1H RNM (CDCl_3): δ 8,93 (1H, s), 8,19 (2H), 7,52-7,25 (4H, m), 5,29 (2H), 4,82-4,51 (2H, m), 3,46-3,21 (2H, m), 2,95 (1H, m), 2,64-2,42 (1H, m), 2,02 (2H, m), 0,90-0,78 (3H, m).

Exemplo 202

2-{4-[4-(2-Flúor-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-
 3-metil-piperidin-1-il}-5-trifluormetil-pirimidina

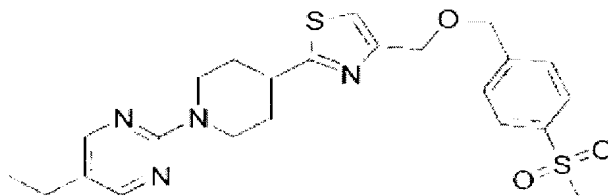


^1H RNM (CDCl_3): δ 8,94 (1H, s), 8,47 (2H), 7,53-7,27

(4H, m), 5,34 (2H), 5,02-4,62 (2H, m), 3,52-2,97 (3H, m),
2,73-2,47 (1H, m), 2,17-2,01 (2H, m), 0,94-0,78 (3H, m).

Exemplo 203

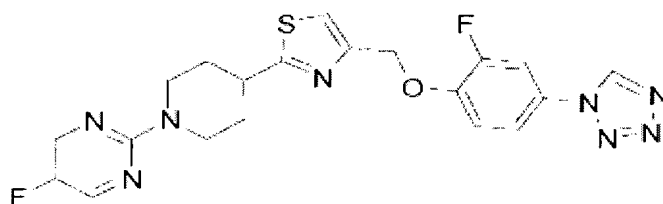
5-Etil-2-{4-[4-(4-metanossulfonil-benziloximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



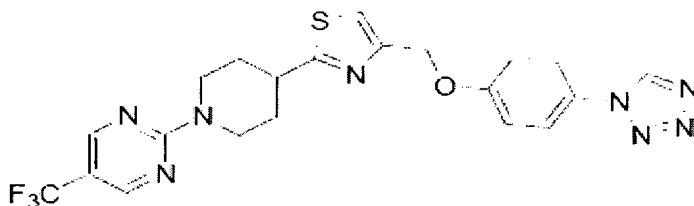
^1H RNM (CDCl_3): δ 8,17 (2H, s), 7,92 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,58 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,13 (1H, s), 4,83 (2H, m), 4,71 (2H, s), 4,66 (2H, s), 3,27 (1H, m), 3,03 (3H, s), 2,98 (2H, m), 2,46 (2H, m), 2,19 (2H, m), 1,76 (2H, m), 1,19 (3H, m).

Exemplo 204

5-Flúor-2-{4-[4-(2-flúor-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



^1H RNM (CDCl_3): δ 8,91 (1H, s), 8,21 (2H, s), 7,52 (1H, m), 7,41 (1H, m), 7,27 (1H, m), 7,25 (1H, s), 5,31 (2H, s), 4,76 (2H, m), 3,28 (1H, m), 3,06 (2H, m), 2,20 (2H, m), 1,81 (2H, m).

Exemplo 205

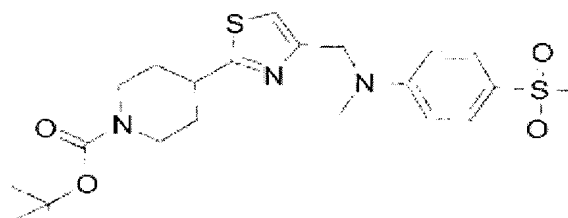
^1H RNM (CDCl_3): δ 8,91 (1H, s), 8,49 (2H, s), 7,61 (2H, d), 7,27 (1H, s), 7,17 (2H, d), 5,24 (2H, s), 4,96 (2H, m), 3,38 (1H, m), 3,14 (2H, m), 2,26 (2H, m), 1,82 (2H, m).

5

Exemplo 206

Éster *terc*-butílico de ácido 4-(4-{[(4-metanossulfonil-fenil)-metil-amino]-metil}-tiazol-2-il)-piperidina-1-carboxílico

10



Éster *terc*-butílico de ácido 4-{4-[(4-metanossulfonil-fenilamino)-metil]-tiazol-2-il}-piperidina-1-carboxílico
 (Exemplo 138) (0,10 mmol) foi dissolvido em DMF (2 ml) e NaH (2 equivalentes) foi adicionado em uma porção única em temperatura ambiente. A reação foi agitada por 30 minutos e metiliodeto (10 equivalentes) foi adicionado. Após agitação por 3 horas, a reação foi extinta com água e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada *in vacuo*. A purificação do resíduo por cromatografia em sílica gel (Hexanos/EtOAc 1:1) gerou o produto esperado. ^1H RNM (CDCl_3): δ 7,73 (2H, m), 6,78 (2H, m), 6,76 (1H, s), 4,70 (2H, s), 4,20 (2H, br), 3,19 (3H, s), 3,12 (1H, m), 3,01 (3H, s), 2,87 (2H, m), 2,07 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,47 (9H, s).

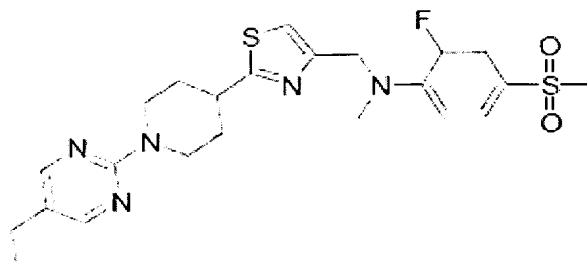
25

30

Exemplo 207

{2-[1-(5-Etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-tiazol-4-

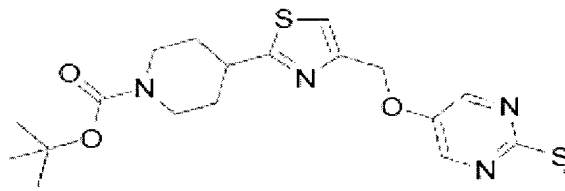
ilmetil}-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-metil-amina



O **Exemplo 207** foi sintetizado de forma análoga ao **Exemplo 206** utilizando {2-[1-(5-Etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-tiazol-4-ilmetil}-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-amina (**Exemplo 141**) como material de partida. ^1H RNM (CDCl_3): δ 8,19 (2H, s), 7,47-7,57 (2H, m), 6,94 (1H, s), 6,91 (1H, m), 4,80 (2H, m), 4,62 (2H, s), 3,24 (1H, m), 3,09 (3H, s), 3,03 (3H, s), 3,00 (2H, m), 2,47 (2H, m), 2,17 (2H, m), 1,74 (2H, m), 1,19 (3H, t).

Exemplo 208

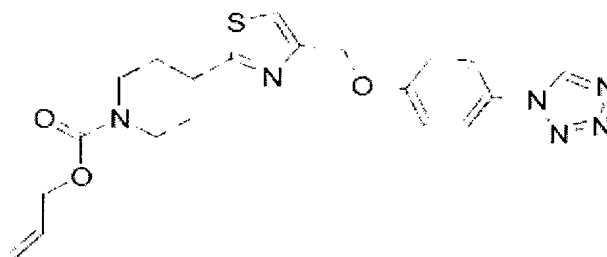
Éster *terc*-butílico de ácido 4-[4-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-iloximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico



O **Exemplo 208** foi preparado a partir de éster *terc*-butílico de ácido 4-(4-clorometil-tiazol-2-il)-piperidina-1-carboxílico (**Intermediário 1**) e 2-metilsulfanil-pirimidin-5-ol de uma forma similar àquela descrita no **Exemplo 1**. ^1H RNM (CDCl_3): δ 8,35 (2H, s), 7,23 (1H, s), 5,19 (2H, s), 4,22 (2H, m), 3,16 (1H, m), 2,87 (2H, m), 2,55 (3H, s), 2,10 (2H, m), 1,71 (2H, m), 1,46 (9H, s).

Exemplo 209

Éster alílico de ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-
 tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico

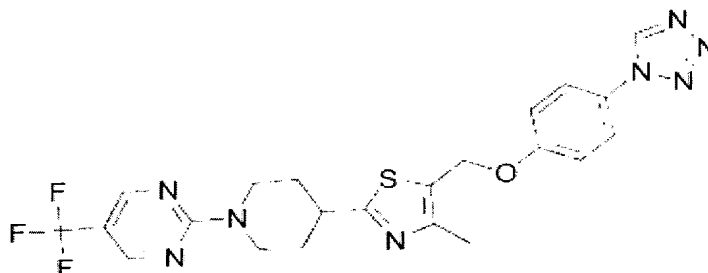


O **Exemplo 209** foi preparado a partir de 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina

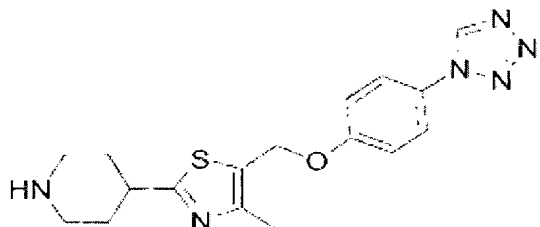
(**Intermediário 4**) e cloroformato de alila de uma forma similar àquela descrita no **Exemplo 22**. ^1H RNM (CDCl_3): δ 8,96 (1H, s), 7,63 (2H, m), 7,20 (1H, s), 7,18 (2H, m), 5,96 (1H, m), 5,31 (1H, m), 5,22 (3H, m), 4,61 (2H, m), 4,29 (2H, m), 3,21 (1H, m), 2,97 (2H, m), 2,15 (2H, m), 1,78 (2H, m).

Exemplo 210

2-{4-[4-Metil-5-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-trifluormetil-pirimidina

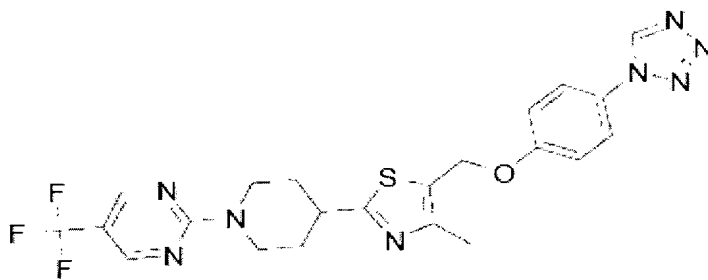


Etapas 1: 4-[4-Metil-5-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina



Uma solução de éster *terc*-butílico de ácido 4-[4-metil-5-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico (**Exemplo 93**) (500 mg, 1,10 mmol) em diclorometano (5 ml) foi tratada com 1,5 ml de HCl 4 N em dioxano. A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente por 5 horas e todo o solvente foi removido *in vacuo* para gerar o produto desejado como um sal de HCl.

Etapa 2: 2-{4-[4-Metil-5-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-trifluormetil-pirimidina



Esse composto foi preparado a partir de cloridrato de 4-[4-metil-5-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina de uma forma similar à descrita no **Exemplo 47**. ^1H RNM (CDCl_3): δ 8,94 (1H, s), 8,49 (2H, s), 7,64 (2H, m), 7,14 (2H, m), 5,20 (2H, s), 4,95 (2H, m), 3,27 (1H, m), 3,13 (2H, m), 2,46 (3H, s), 2,21 (2H, m), 1,77 (2H, m).

Exemplo Biológico 1

Estimulação de AMPc

Os compostos da presente invenção foram avaliados em um ensaio que demonstra o agonismo de IC-GPCR2. Esse ensaio foi desenvolvido com o uso de uma linhagem celular estável que expressa IC-GPCR-2, gerado da seguinte forma. IC-GPCR2 (ID. DE SEQ. N° 1) foi clonado em vetor Gateway pDEST 40 (Invitrogen), com a utilização do sistema de clonagem Gateway (invitrogen) de acordo com as instruções do

fabricante. Uma linhagem celular estável foi gerada por transfecção de uma placa de 10 cm de células CHO (fonte) com 8 µg dessa construção usando o kit de transfecção Transit-CHO (Mirus). As células CHO foram plaqueadas no dia anterior à transfecção em uma densidade de 3.000.000 células/placa. Os clones foram selecionados com o uso do antibiótico G418 a 500 µg/ml. Foram escolhidos e testados 23 clones quanto à expressão do receptor por medida das mudanças dos níveis intracelulares de AMPc em resposta a um agonista de IC-GPCR2.

Para medir a atividade de AMPc em resposta ao agonista de IC-GPCR2, os clones foram plaqueados em placas de 96 poços a 17.500 células por poço. No dia seguinte ao plaqueamento, as células foram incubadas com o agonista de IC-GPCR2 a 10 µM por 30 minutos em meio F12 de Ham (Gibco) com DMSO 0,04%. O AMPc foi medido com o uso do kit dinâmico de AMPc de Cis Bio (Bedford, MA) de acordo com as instruções do fabricante. Resumidamente, as células foram lisadas, e os níveis de AMPc determinados por imunoensaio competitivo usando AMPc marcado com D2, e anticorpo anti-AMPc marcado com criptato de európio. Quando intimamente próximos, o D2 e o criptato de európio passam por transferência de energia de ressonância por fluorescência (FRET), que é medida como uma proporção de fluorescência (665 nm/620 nm). AMPc não marcado no lisado de células compete com o AMPc marcado com D2 pelo anticorpo marcado com criptato de európio. A diminuição do sinal de FRET resultante corresponde aos níveis intracelulares de AMPc. A fluorescência foi lida em um BMG Labtech PHERAstar, software versão 1.50.

O clone com a maior resposta ao agonista de IC-GPCR2 foi selecionado para o ensaio de seleção.

Determinação da atividade dos compostos

Os compostos foram dissolvidos em DMSO 100% até uma
5 concentração de 10 μ M para a geração de soluções de
estoque. Para determinar a atividade contra IC-GPCR2, os
compostos foram incubados com células que expressam IC-
GPCR2 estavelmente (descritas acima), em 6-8 concentrações
que variam de 0,00003 a 10 micromolar, em placas de 96
10 poços, em 50 μ l de meio F12 de Ham por 30 minutos. As
células foram plaqueadas a 17.500 células por poço 1 antes
da realização do ensaio. Todos os compostos também foram
testados contra as células CHO parentes. O AMPc foi medido
usando o kit dinâmico de AMPc de Cis Bio (Bedford, MA), de
15 acordo com as instruções do fabricante. Resumidamente, as
células foram lisadas e os níveis de AMPc determinados por
imunoensaio competitivo usando AMPc marcado com D2 e
anticorpo anti-AMPc marcado com criptato de európio. Quando
intimamente próximos, o D2 e criptato de európio passam por
20 transferência de energia de ressonância por fluorescência
(FRET), que é medida como uma proporção de fluorescência
(665 nm/620 nm). AMPc não marcado no lisado de células
compete com o AMPc marcado com D2 pelo anticorpo marcado
com criptato de európio. A diminuição do sinal de FRET
25 resultante corresponde aos níveis intracelulares de AMPc.

As atividades dos compostos reveladas na Tabela 1 e na
Tabela 2 abaixo são expressas como o % de mudança do sinal
de FRET em relação ao controle de DMSO. "*" ausência de
atividade observada quando testados a 10 micromolar, mas
30 não foram testadas concentrações maiores. NT indica que o

composto não foi testado na concentração indicada.

Tabela 1

Exemplo #	Atividade a 10 μM
1	69
2	50
3	63
4	NT
5	60
6	68
7	64
8	56
9	54
10	NT
11	34
12	70
13	94
14	84
15	55
16	56
17	69
18	72
19	76
20	27
21	23
22	62
23	37
24	58
25	23
26	58

Exemplo #	Atividade a 10 μ M
27	63
28	62
29	51
30	73
31	88
32	88
33	77
34	70
35	64
36	95
37	80
38	39
39	9
40	21
41	75
42	67
43	47
44	53
45	84
46	30
47	51
48	NT
49	NT
50	NT
51	57
52	67
53	NT
54	58

Exemplo #	Atividade a 10 μ M
55	66
56	NT
57	7
58	NT
59	70
60	60
61	NT
62	NT
63	NT
64	NT
65	NT
66	57
67	NT
68	53
69	74
70	20
71	88
72	78
73	29
74	17
75	NT
76	74
77	NT
78	43
79	NT
80	NT
81	59
82	NT

Exemplo #	Atividade a 10 μ M
83	27
84	59
85	NT
86	49
87	62
88	49
89	NT
90	64
91	28
92	14

Tabela 2

Exemplo #	Atividade a 10 μ M
93	NT
94	48
95	63
96	79
97	52
98	78
99	67
100	NT
101	44
102	49
103	79
104	76
105	52
106	71
107	53
108	NT

Exemplo #	Atividade a 10 μ M
109	38
110	51
111	68
112	57
113	60
114	68
115	67
116	74
117	65
118	64
119	53
120	73
121	75
122	76
123	72
124	80
125	78
126	87
127	NT
128	57
129	43
130	53
131	24
132	70
133	61
134	68
135	66
136	*

Exemplo #	Atividade a 10 μ M
137	35
138	64
139	NT
140	62
141	64
142	78
143	63
144	81
145	73
146	NT
147	56
148	74
149	NT
150	32
151	54
152	68
153	44
154	66
155	73
156	6
157	57
158	NT
159	78
160	77
161	79
162	79
163	NT
164	68

Exemplo #	Atividade a 10 μ M
165	71
166	74
167	NT
168	NT
169	85
170	75
171	76
172	NT
173	75
174	NT
175	NT
176	43
177	NT
178	39
179	NT
180	59
181	NT
182	78
183	78
184	69
185	83
186	80
187	75
188	69
189	76
190	77
191	74
192	74

Exemplo #	Atividade a 10 μ M
193	35
194	29
195	68
196	19
197	*
198	15
199	78
200	82
201	87
202	83
203	76
204	NT
205	75
206	NT
207	NT
208	NT
209	NT
210	NT

Exemplo Biológico 2

Secreção de insulina (perfusão da ilhota)

Para determinar o efeito de agonistas de IC-GPCR2 sobre a secreção de insulina pelas ilhotas, foram isoladas ilhotas de ratos Sprague-Dawley. Ratos Sprague-Dawley de 200-250 g (Charles River laboratories) foram mantidos em uma ração regular (Purina 5001). Antes do procedimento, os ratos foram anestesiados com injeção intraperitoneal de pentobarbital a 200 mg/kg. O ducto biliar foi pinçado no local em que penetra no duodeno, e depois um cateter foi

colocado no ducto biliar entre o fígado e o pâncreas. O pâncreas foi infundido através do cateter com uma solução de 0,75 mg/ml de collagenase P (Roche) em tampão de HBSS (Biowhitaker) suplementado com glicose 0,1% e BSA 0,02%. O

5 pâncreas foi então retirado do rato e colocado em 5 ml da solução de collagenase P em um banho-maria a 37°C por 8 minutos. Após 8 minutos, o pâncreas digerido foi agitado vigorosamente manualmente por 30 segundos. O produto da digestão resultante foi lavado quatro vezes no tampão de

10 HBSS, e depois aplicado a um gradiente ficoll descontínuo. Para fazer o gradiente, o produto da digestão foi ressuspenso em 7,5 ml de solução ficoll DL400 (Sigma), densidade 1,108, em um tubo de 15 ml. Três camadas de 2 ml da solução ficoll de densidade decrescente (1,096, 1,069,

15 1,037) foram então adicionados ao tubo para criar um gradiente de densidade. O gradiente foi centrifugado a 1.500 rpm por 15 minutos, quando então as ilhotas foram retiradas das duas camadas superiores. As ilhotas foram lavadas quatro vezes em tampão de HBSS, e depois cultivadas

20 em meio RPMI 1640 (Gibco) suplementado com soro bovino fetal 1%. No dia seguinte, 25 ilhotas com tamanhos equivalentes foram colocadas em uma câmara de perfusão e expostas ao Tampão de Krebs Ringer (KRB; NaCl 119 mM, KCl 4,7 mM, NaHCO₃ 25 mM, CaCl₂ 2,5 mM, MgSO₄ 1,2 mM, KH₂PO₄ 1,2

25 mM) em uma taxa de 1 ml/minuto, usando um sistema de cultura de perfusão Cellex Acu-sys S. As ilhotas foram expostas à glicose com KRB a 2 mM por 30 minutos, seguido por tampão contendo glicose 16 mM por 30 minutos, e depois retornaram à glicose 2 mM por mais 30 minutos, na presença

30 de 1 µM do agonista de IC-GPCR2 ou veículo (DMSO). O

material perfundido foi coletado em intervalos de 1 minuto usando um coletor de fração, e testado quanto à insulina usando um kit de ELISA ("Mercodia Ultrasensitive Rat Insulin ELISA Kit", ALPCO). A taxa de secreção de insulina em resposta à glicose foi tabulada contra o tempo, e a AUC da curva determinada a fim de quantificar a resposta secretora de insulina à glicose 16 mM durante a perfusão por 30 minutos. A significância estatística das diferenças na AUC entre ilhotas tratadas e não tratadas foi determinada por teste t de Student pareado.

A tabela abaixo mostra o aumento (em número de vezes) da estimulação da secreção de insulina induzido por cada um dos agonistas de IC-GPCR2 testados à glicose 16 mM. Os compostos testados foram selecionados como exemplos dos compostos exemplificados. Esses resultados demonstram que os agonistas de IC-GPCR2 estimulam a secreção de insulina em resposta à glicose.

Composto	Aumento da estimulação de secreção de insulina à glicose 16 mM (número de vezes)	Significância (valor p)
Agonista 1	1,66	0,01
Agonista 2	1,78	0,04

Exemplo Biológico 3

Tolerância à glicose oral

Machos de camundongos C57/6J com 8-10 semanas de idade (Harlan) foram mantidos em dieta de ração regular (Purina 5001). No dia do experimento, os camundongos ficaram em jejum por 6 horas, e depois randomizados em grupos (n = 8) para receber os agonista de IC-GPCR2 testado em doses que

variam de 3-30 mg/kg ou o veículo (CMC 1%, TWEEN 80 2%). Os compostos foram liberados oralmente por meio de engorda a 10 ml/kg. Os níveis sanguíneos de glicose foram medidos por glicosímetro (Ascensia Elite XL, Bayer) no momento 0, antes da administração do composto. A glicemia foi medida novamente após 30 minutos, e depois os camundongos receberam a administração oral de 2 g/kg de glicose a 10 ml/kg. As medidas da glicemia foram feitas 15, 30, 60, 90 e 120 minutos após a administração de glicose, por glicosímetro (Ascensia Elite XL, Bayer).

As glicemias foram tabuladas contra o tempo, e a área sob a curva (AUC) incremental da excursão de glicose foi determinada a partir de T0 até T120 usando o programa GraphPad Prism 5.0. Os valores singulares foram determinados em cada ponto do tempo da OGTT e para a AUC valores usando o teste "Tukey's box plot outlier". Os animais com quaisquer pontos singulares foram excluídos da análise, e a significância estatística das diferenças na AUC entre o tratamento com composto e veículo foi determinada por teste de Kruskal-Wallis não paramétrico com pós-teste de Dunn. Diferenças com um valor $p \leq 0,05$ foram consideradas significantes.

As Tabelas 3 e 4 abaixo mostram a inibição percentual média da excursão de glicose. A 30 mg/kg e 3 mg/kg. Os valores nas Tabelas 3 e 4 que estão marcados com um asterisco (*) são significantes. Esses resultados demonstram que os agonistas de IC-GPCR2 podem reduzir a glicemia em resposta a um ataque com glicose oral.

Tabela 3

	Redução % na AUC a 30 mg/kg
--	-----------------------------

Agonista 2	47,6*
Agonista 3	Nenhuma
Agonista 4	33,0*
Agonista 5	39,3
Agonista 6	Nenhuma
Agonista 8	32,6
Agonista 9	13,9
Agonista 10	57,8*
Agonista 11	49,5*
Agonista 12	23,7
Agonista 13	22,7
Agonista 14	44,7*
Agonista 15	18,5
Agonista 16	26,9

Tabela 4

	Redução % na AUC a 3 mg/kg
Agonista 10	51,5*
Agonista 17	29,3
Agonista 18	23,7
Agonista 19	2,5
Agonista 20	29,4

Exemplo Biológico 4**Expressão tecido-específica**

RNA foi extraído de ilhotas isoladas de rato e camundongo, e usado para preparar cDNA de fita dupla usando técnicas padronizadas (veja, Sambrook e cols., "Molecular Cloning, A Laboratory Manual" (3ª ed. 2001); "Current Protocols in Molecular Biology" (Ausubel e cols., eds., 1994)). O cDNA foi clonado no vetor pZL1 (Invitrogen), e as

extremidades 3' de clones individuais foram seqüenciadas em múltiplas rodadas de reações de seqüenciamento. Os dados de seqüências que representam aproximadamente 12.000 clones independentes foram usados para a construção de sondas de oligonucleotídeo sintetizadas em um GENECHIP® (Affymetrix Inc., Santa Clara, CA), que produz chips de ilhota de camundongo e rato. O RNA de cinco preparações de ilhota de rato (cada preparação de um camundongo diferente), e preparações de um painel de tecidos de rato, foi hibridizado para os chips de rato. Os dados de expressão foram analisados com o algoritmo Affymetrix MAS 4.0 para gerar valores relativos de expressão gênica como escores de diferença média, e resultados de presença/ausência. O RNA de duas preparações de uma linhagem de célula-beta de camundongo, BHC-9, quatro preparações de ilhota de camundongo (cada preparação de um camundongo diferente), e preparações de um painel de tecidos de camundongo, foi hibridizado para os chips de camundongo. Os dados de expressão foram analisados com o algoritmo Affymetrix MAS 5.0 para gerar valores relativos de expressão gênica como sinal, e resultados de presença/ausência.

As Figuras 1 (rato) e 2 (camundongo) mostram a expressão tecido-específica do receptor para os novos agonistas da presente invenção, mostrando especificidade de tecido para as células da ilhota pancreática (incluindo as células-beta).

ID. DE SEQUÊNCIA N° 1:

atggaatcatctttctcatttgaggatgatccttgctgtcctggcctccctcatcattgc
t

actaacacactagtggtgtggctgtgctgctgttgatccacaagaatgatgggtgtcag

t
ctctgcttcaccttgaatctggctgtggctgacaccttgattggtgtggccatctctgg
c
ctactcacagaccagctctccagcccttctcggcccacacagaagaccctgtgcagcct
5 g
cggatggcatttgtcacttcctccgcagctgcctctgtcctcacggatcatgctgatcac
c
tttgacaggtaccttgccatcaagcagcccttccgctacttgaagatcatgagtgggtt
c
10 gtggccggggcctgcattgccgggctgtgggttagtgtcttacctcattggcttcctccc
a
ctcgggaatcccatgttccagcagactgcctacaaagggcagtgacgcttctttgctgt
a
tttcaccctcacttcgtgctgaccctctcctgcgttggcttcttcccagccatgctcct
15 c
tttgtcttcttctactgcgacatgctcaagattgcctccatgcacagccagcagattcg
a
aagatggaacatgcaggagccatggctggaggttatcgatccccacggactcccagcga
c
20 ttcaaagctctccgtactgtgtctgttctcattgggagctttgctctatcctggacccc
c
ttccttatcactggcattgtgcaggtggcctgccaggagtgtcacctctacctagtgt
g
gaacggtacctgtggctgctcggcgtgggcaactccctgctcaaccactcatctatgc
25 c
tattggcagaaggaggtgcgactgcagctctaccacatggccctaggagtgaagaaggt
g
ctcacctcattcctcctctttctcttggccaggaattgtggcccagagaggcccaggga
a
30 agttcctgtcacatcgctcactatctccagctcagagtttgatggctaa

ID. DE SEQUÊNCIA N° 2:

MESSFSFGVILAVLASLIIATNTLVAVAVLLLIHKNDGVSLCFTLNLA VADTLIGVAIS
G

LLTDQLSSPSRPTQKTLCSLRMAFVTSSAAASVLTVM LITFDRYLAIKQPF RYLKIMSG

5 F

VAGACIAGLWLVSYLIGFLPLGIPMFQQTAYKGQCSFFAVFHPHFVLT LSCVGFPPAML
L

FVFFYCDMLKIASMHSQQIRKMEHAGAMAGGYRSPRTPSDFKALRTVSVLIGSFALSWT
P

10 FLITGIVQVACQECHLYLV LERYLWLLGVGNSLLNPLIYAYWQKEVRLQLYHMA LGVKK
V

LTSFLLFLLARNCGPERPRESSCHIVTISSEFDG

Exemplo Biológico 5

**Aumento dos níveis de glicose, dos níveis de insulina e do
15 peso em fêmeas de ratos ZDF alimentadas com dieta rica em
gordura**

O rato ZDF é um modelo deficiente em receptor de leptina de obesidade, hiperfagia e resistência à insulina. Os animais desenvolvem diabetes em função da incapacidade
20 da ilhota pancreática frente à resistência à insulina. Os machos desenvolvem diabetes espontaneamente entre 9 e 11 semanas de idade, enquanto as fêmeas permanecem não diabéticas, a menos que sejam colocadas em uma dieta rica em gorduras. Essa dieta torna os animais mais resistentes à
25 insulina, e acredita-se que a demanda aumentada por insulina precipite a falência da ilhota. As fêmeas de ratos ZDF normalmente se tornam diabéticas em até 2 semanas após serem colocadas em uma dieta rica em gorduras (Corsetti e cols.; 2000).

30 Fêmeas de ratos ZDF com cinco semanas de idade foram

obtidas e foram aclimatizadas por 9 dias. Os ratos foram então divididos em 8 grupos de estudo com base no peso corporal, nos níveis de insulina e nos níveis de glicose. Um grupo foi mantido em ração regular, e os outros 7 foram colocados em uma dieta rica em gorduras. O tratamento com fármaco ou com veículo foi iniciado concomitantemente com a dieta. A significância estatística de diferenças observadas foi testada por ANOVA de duas vias com pós-teste de Bonferroni. A análise foi realizada com GraphPad Prism 5.0.

O Agonista 2 foi dosado oralmente por engorda em carboximetilcelulose 1%, Tween 80 2% (veículo). O agonista 2 foi administrado a 10, 30 e 100 mg/kg. Foram coletadas amostras de sangue da veia da cauda sob condições sem jejum nos dias 0, 7, 14, 21 e 35. Foram coletadas amostras de sangue após jejum de 16 horas de um dia para o outro no 28º dia. A glicose foi medida com o uso de um glicosímetro (Ascensia Elite XL, Bayer); a insulina foi medida usando o kit de ELISA "Mercodia Ultrasensitive Rat Insulin" (ALPCO). Os níveis de insulina e glicose foram comparados com aqueles dos animais tratados com veículo para determinar a eficácia e a significância estatística de diferenças determinada por ANOVA de uma via.

Níveis plasmáticos pós-prandiais de glicose

A Figura 3 mostra os níveis plasmáticos pós-prandiais de glicose dos animais durante a evolução do estudo. Fêmeas de ratos ZDF alimentadas com dieta rica em gorduras mostraram um aumento progressivo dos níveis plasmáticos pós-prandiais de glicose durante os 35 dias do estudo. Os animais na ração dieta mostraram apenas um pequeno aumento dos níveis plasmáticos pós-prandiais de glicose ao longo da

evolução do estudo. Os animais tratados com o Agonista 2 mostraram um aumento da glicose plasmática durante o estudo, mas quando tratados com 30 e 100 mg/kg de agonista 2, os animais tratados tiveram glicose plasmática estatisticamente significativamente menor do que os controles em todos os pontos do tempo testados. Os animais tratados com 10 mg/kg de agonista 2 mostraram níveis plasmáticos menores de glicose do que os animais de controle em dieta com alto teor de gorduras tratados com veículo, mas não alcançaram uma significância estatística de $p \leq 0,05$.

Níveis plasmáticos pós-prandiais de insulina

A Figura 4 mostra os níveis plasmáticos pós-prandiais de insulina durante a evolução do estudo. Após 7 dias de dieta rica em gorduras, o grupo tratado com veículo mostrou níveis de jejum de insulina elevados, comparado como o grupo alimentado com ração. Os animais tratados com 30 e 100 mg/kg de agonista 2 tiveram níveis significativamente menores de insulina do que o grupo de veículo após 7 dias. Após 14 dias em uma dieta rica em gordura, os animais tratados com veículo ainda tinham níveis aumentados de insulina comparados com os controles alimentados com ração, mas os níveis eram menores do que em 7 dias. Os animais tratados com agonista 2 a 10, 30 e 100 mg/kg não eram significativamente diferentes do tratamento com veículo em 14 dias. Por volta do 21º dia de alimentação rica em gorduras, os níveis de insulina em animais tratados com veículo caíram e retornaram aos níveis similares àqueles observados em controles alimentados com ração, enquanto os níveis de insulina em animais tratados com 30 mg/kg e 100

mg/kg de agonista foram significativamente maiores. Por volta do 35º dia de alimentação rica em gorduras, os níveis de insulina no grupo de veículo haviam caído a níveis menores do que os observados no grupo alimentado com ração, enquanto os níveis de insulina nos grupos tratados com 30 mg/kg e 100 mg/kg de agonista 2 estavam significativamente maiores do que em animais não tratados. Os animais tratados com 10 mg/kg de agonista 2 não possuíam níveis de insulina significativamente diferentes dos animais tratados com veículo em qualquer ponto do tempo medido no estudo.

Efeito de 28 dias de tratamento com agonista 2 sobre os níveis plasmáticos de jejum de glicose e de insulina em fêmeas de ratos ZDF alimentadas com dieta rica em gorduras.

Após 28 dias de alimentação rica em gorduras, foram avaliados os níveis plasmáticos de jejum de glicose e de insulina. Os dados são fornecidos na Figura 5. Os animais tratados com veículo na dieta rica em gorduras tiveram glicose plasmática em jejum significativamente elevada, comparados com os controles alimentados com ração. Os animais tratados com 30 e 100 mg/kg de agonista 2 tiveram níveis plasmáticos de jejum de glicose que eram significativamente menores do que os tratados com veículo, e similares aos controles alimentados com ração. Os animais tratados com veículo na dieta rica em gorduras tiveram níveis de jejum de insulina similares aos controles alimentados com ração. Os níveis de insulina nos animais tratados com agonista 2 a 30 e 100 mg/kg estavam significativamente elevados, comparados com os do grupo de veículo. Isso reflete o efeito da dieta rica em gorduras para o aumento da resistência à insulina nesses animais. Na

ausência de tratamento farmacológico, as ilhotas são incapazes de continuar a compensar a resistência à insulina, e os níveis de insulina caem. O tratamento com 30 e 100 mg/kg de agonista 2 permite que as ilhotas continuem a produzir a insulina necessária para manter o controle da glicose diante de resistência à insulina.

As mudanças dos níveis de insulina observadas no grupo de veículo na dieta rica em gorduras refletem a etiologia do desenvolvimento do diabetes nesse modelo. Os animais se tornam mais resistentes à insulina em função da dieta rica em gordura, e as ilhotas são inicialmente capazes de compensar a resistência à insulina aumentada por aumento do débito de insulina. Isso se reflete em níveis plasmáticos maiores de insulina no 7º dia e 14º dia do estudo. Após o 14º dia, os níveis de insulina começam a declinar em consequência da incapacidade da ilhota inerente às fêmeas de ratos ZDF. Esse declínio dos níveis de insulina coincide com um aumento da glicose plasmática, como mostrado na Figura 3. O tratamento com 30 e 100 mg/kg de agonista 2 atenua o aumento inicial da secreção de insulina e evita o declínio subsequente.

Exemplo Biológico 6

Aumento dos níveis de triglicerídeos em fêmeas de ratos ZDF

Foram obtidas fêmeas de ratos ZDF (Charles River laboratories) em 6 semanas de idade e aclimatizadas por 1 semana, antes de serem colocadas em uma dieta rica em gorduras (RD 13004, Research Diets). Os ratos foram divididos em grupos de controle (n = 10) e de tratamento (n = 10). Os compostos (agonista 2 e agonista 10) foram administrados aos ratos por engorda diária em CMC 1%, TWEEN

80 2%. O Agonista 2 foi administrado a 30 e 100 mg/kg, Agonista 10 a 30 mg/kg. Os níveis pós-prandiais de triglicerídeos foram medidos no 28° dia e os níveis pós-prandiais de glicose foram medidos no 32° dia. A glicose também foi medida após jejum de um dia para o outro no 35° dia. A glicose foi medida com o uso de um glicosímetro (Ascensia Elite XL, Bayer); a insulina foi medida com o uso do kit de ELISA "Mercodia Ultrasensitive Rat Insulin" (ALPCO). Os triglicerídeos foram medidos com o uso de um Kit de Determinação de Triglicerídeos Séricos (Sigma TR0100). Os níveis de insulina, glicose e triglicerídeos foram comparados com aqueles de animais tratados com veículo para determinar a eficácia, e a significância estatística de diferenças determinada por ANOVA de uma via.

A Tabela 5 abaixo mostra a percentagem de mudança em níveis pós-prandiais de triglicerídeos no 28° dia, nos níveis pós-prandiais de glicose no 32° dia e nos níveis de jejum de glicose no 35° dia em animais tratados com fármaco vs. animais tratados com veículo.

Foi observada uma redução significativa no nível pós-prandial de triglicerídeos após 28 dias de tratamento com 100 mg/kg de agonista 2 e com 30 mg/kg de agonista 10, comparada com animais tratados com veículo. Foi observada uma redução significativa da glicose plasmática pós-prandial após 32 dias de tratamento com 100 mg/kg de agonista 2 e com 30 mg/kg de agonista 10, comparada com animais tratados com veículo. Foi observada uma redução significativa na glicose plasmática pós-prandial após 35 dias de tratamento com 100 mg/kg de agonista 2 e com 30 mg/kg de agonista 10, comparada com animais tratados com

veículo.

Tabela 5

	% de diminuição em relação ao grupo de veículo		
Tratamento	Glicose plasmática pós-prandial	Glicose plasmática de jejum	TG plasmática pós-prandial
Agonista 2 30 mg/kg	22	30	19
Agonista 2 100 mg/kg	56*	52*	34*
Agonista 20 30 mg/kg	40*	52*	44*

* $p \leq 0,01$, por ANOVA de uma via.

Exemplo Biológico 7

5 Medida de incretina

O efeito de agonistas de IC-GPCR2 sobre a secreção de peptídeo glucagon-like 1 (GLP-1) e GIP em camundongos C57/6J é determinado da seguinte forma:

Machos de camundongos C57/6J 8-10 semanas de idade (Harlan) são mantidos em uma dieta de ração regular (Purina 5001). No dia do experimento, os camundongos ficam em jejum por 6 horas, e depois são randomizados em grupos ($n = 8$). Todos os grupos são tratados com o inibidor de DPPIV sitagliptina a 100 mg/kg para evitar a degradação de GLP-1 ativo, compostos agonistas de IC-GPCR-2 são administrados em concentrações que variam de 0,3-300 mg/kg em CMC 1%, TWEEN 80 2% a -30 minutos. A sitagliptina é administrada na mesma solução de dosagem. Glicose oral a 2 g/kg é administrada em 0 minuto. Com 10 minutos após a administração de glicose, os animais são anestesiados com pentobarbital (40 mg/ml em etanol 10%) e o sangue é

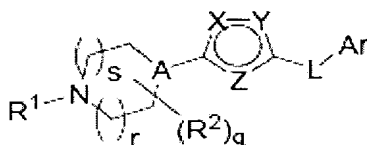
coletado por punção cardíaca em tubos *microtainer* (BD) com EDTA potássico. Para o ensaio de GLP-1, os tubos de coleta também contêm um inibidor de DPP-IV fornecido no kit de ensaio de GLP-1.

5 A insulina é medida com o uso do Kit de ELISA "Mercodia Mouse Insulin" (ALPCO) de acordo com as instruções do fabricante. GLP-1 bioativo é medido com o uso do kit de ensaio ELISA de peptídeo glucagon-like 1 (ativo) (Linco) de acordo com as instruções do fabricante. O GIP é
10 medido com o uso do kit de ensaio ELISA de GIP total de rato/camundongo (Linco), de acordo com as instruções do fabricante.

Todas as patentes, pedidos de patentes, publicações e apresentações aqui citados são incorporadas por referência
15 em sua totalidade. Qualquer conflito entre qualquer uma das referências aqui citadas e os ensinamentos desta especificação deve ser resolvido em favor dessa última. Similarmente, qualquer conflito entre uma definição estabelecida na técnica de uma palavra ou frase e uma
20 definição da palavra ou frase fornecida nesta especificação deve ser resolvido em favor dessa última.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto caracterizado por possuir a Fórmula I:



(I)

Em que,

X, Y e Z são selecionados, cada um independentemente, do grupo que consiste em O, N, N(R³), S e C(R³) e pelo menos um de X, Y e Z é selecionado de O, N, N(R³) e S;

o subscrito r é um número inteiro de 0 a 3;

o subscrito s é um número inteiro de 0 a 3, e a soma de r + s é ≤ 4;

o subscrito q é um número inteiro de 0 a 4;

A é C(R⁴) ou N;

L é -(CH₂)_n-, em que n é um número inteiro de 2 a 4 e pelo menos um CH₂ é substituído por O, N(R⁵), S, S(O) ou S(O)₂, e qualquer CH₂ restante é opcionalmente substituído com um ou dois membros selecionados de halogênio, C₁₋₄ alquil e C₁₋₄ haloalquil;

Ar é um grupo aril ou heteroaril de 5 a 10 membros, opcionalmente substituído com um a cinco R⁶ substituintes;

R¹ é um membro selecionado do grupo que consiste em C₁₋₁₀ alquil, C₁₋₁₀ haloalquil, C₃₋₇ cicloalquil, C₂₋₁₀ alquenil, C₂₋₁₀ alquinil, -X¹-COR^a, -X¹-CO₂R^a, -X¹-CONR^aR^b, -SO₂R^a, um grupo heterociclo de 4 a 7 membros, aril e um grupo heteroaril de 5 a 10 membros, em que cada um dos referidos grupos heterociclo e dos referidos grupos aril e heteroaril é opcionalmente substituído com um a quatro substituintes selecionados independentemente de halo, C₁₋₁₀ alquil, C₁₋₁₀

haloalquil, C₃₋₇ cicloalquil, C₂₋₁₀ alquenil, C₂₋₁₀ alquinil, aril, heteroaril, CN, NO₂, -OR^a, -NR^aR^b, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCO₂R^b, -S(O)_mR^a, -NR^aS(O)₂R^b e -SO₂NR^aR^b; e X¹ é selecionado do grupo que consiste em uma ligação, -C(O)- e
 5 -C(O)-(CH₂)₁₋₄- em que as porções alifáticas de X¹ são opcionalmente substituídos com um a três membros selecionados de halogênio, C₁₋₄ alquil e C₁₋₄ haloalquil;

cada R² é um membro selecionado independentemente do grupo que consiste em halo, C₁₋₈ alquil, C₁₋₈ haloalquil, C₃₋₇
 10 cicloalquil, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -OR^a, -NR^aR^b, -NR^aCOR^b, -SO₂R^a e -SO₂NR^aR^b;

R³ é um membro selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ haloalquil, C₃₋₇ cicloalquil, aril e OR^a;

15 R⁴ é um membro selecionado do grupo que consiste em H, halo, C₁₋₆ alquil, OR^a e CN;

R⁵ é um membro selecionado do grupo que consiste em -R^a, -COR^a e -SO₂R^a;

cada R⁶ é selecionado independentemente do grupo que
 20 consiste em halo, C₁₋₁₀ alquil, C₁₋₁₀ haloalquil, C₃₋₇ cicloalquil, C₂₋₁₀ alquenil, C₂₋₁₀ alquinil, CN, NO₂, -OR^a, -NR^aR^b, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCO₂R^b, -S(O)_mR^a, -NR^aS(O)_mR^b, -SO₂NR^aR^b, um grupo heterociclo de 4 a 7 membros, aril e um grupo heteroaril de 5 a 10 membros, em
 25 que cada um dos referidos grupos heterociclo, dos referidos grupos aril e heteroaril é opcionalmente substituído com de um a quatro substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste em halo, oxo, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ haloalquil, C₃₋₇ cicloalquil, CN, NO₂, -OR^a, -NR^aR^b, -CO₂R^a,
 30 -CONR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCO₂R^b, -S(O)_mR^a, -NR^aSO₂R^b, e -SO₂NR^aR^b

e em que o subscrito m é um número inteiro de 0 a 2;

e cada R^a e R^b é selecionado independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, C_{1-10} alquil, C_{1-10} haloalquil, C_{3-10} cicloalquil, heterociclil, C_{2-10} alquenil, C_{2-10} alquinil, aril, heteroaril de 5 a 6 membros e aril C_{1-4} alquil; e em que as porções alifáticas de cada um dos referidos R^a e R^b é opcionalmente substituído com um a três membros selecionados do grupo que consiste em $-OR^n$, $-OC(O)N(R^n)_2$, $-SR^n$, $-S(O)R^n$, $-S(O)_2R^n$, $-S(O)_2N(R^n)_2$, $-NR^nS(O)_2R^n$, $-C(O)N(R^n)_2$, $-C(O)R^n$, $-NR^nC(O)R^n$, $-NR^nC(O)N(R^n)_2$, $-CO_2R^n$, $-NR^nCO_2R^n$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^n)_2$ e $-NR^nS(O)_2N(R^n)_2$, em que cada R^n é independentemente hidrogênio ou um C_{1-6} alquil não substituído;

e em que as porções aril e heteroaril são opcionalmente substituídas com de um a três membros selecionados de halogênio, $-OR^m$, $-OC(O)N(R^m)_2$, $-SR^m$, $-S(O)R^m$, $-S(O)_2R^m$, $-S(O)_2N(R^m)_2$, $-NR^mS(O)_2R^m$, $-C(O)N(R^m)_2$, $-C(O)R^m$, $-NR^mC(O)R^m$, $-NR^mC(O)N(R^m)_2$, $-CO_2R^m$, $-NR^mCO_2R^m$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^m)_2$ e $-NR^mS(O)_2N(R^m)_2$, em que cada R^m é independentemente hidrogênio ou um C_{1-6} alquil não substituído;

e sais farmacêuticamente aceitáveis e ésteres destes;

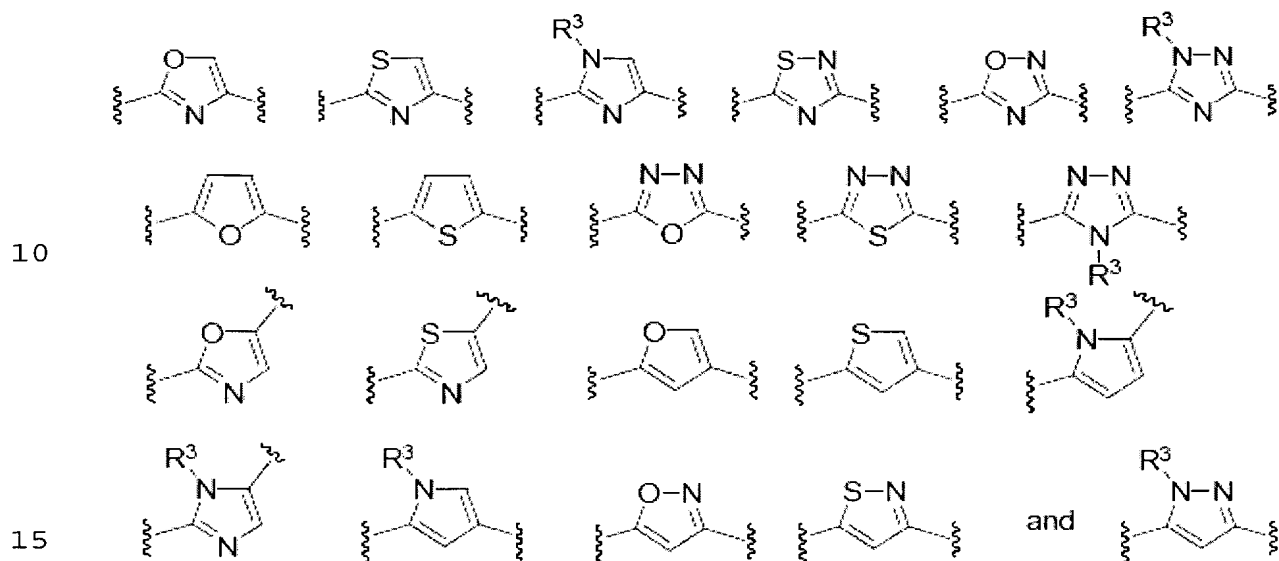
em que o peso molecular do referido composto é menor do que 1.200.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que dois de X, Y e Z são selecionados independentemente do grupo que consiste em O, N, $N(R^3)$ e S.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que cada um de X, Y e Z é

selecionado independentemente do grupo que consiste em O, N, N(R³) e S.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o anel que possui X, Y e Z é selecionado do grupo que consiste em:



5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que A é CR⁴.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que r é 1, s é 0 ou 1, q é 0 e Ar é fenil ou naftil, opcionalmente substituído com de 1 a 5 substituintes de R⁶.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que r é 1, s é 0 ou 1, q é 0 e Ar é um anel heteroaril de 5 membros, opcionalmente substituído com de 1 a 3 R⁶ substituintes.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que r é 1, s é 0 ou 1, q é 0 e Ar é um anel heteroaril de 5 membros selecionado do grupo que consiste em oxazolil, tiazolil, imidazolil, tiadiazolil, oxadiazolil, furanoil, tienil, triazolil,

pirrolil, isoxazolil, isotiazolil, e pirazolil, cada um dos quais é opcionalmente substituído com de 1 a 3 substituintes de R⁶.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que r é 1, s é 0 ou 1, q é 0 e Ar é um heteroaril anel de 6 membros, opcionalmente substituído com de 1 a 3 substituintes de R⁶.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que r é 1, s é 0 ou 1, q é 0 e Ar é selecionado do grupo que consiste em piridil, pirimidinil e pirazinil, cada um dos quais é opcionalmente substituído com de 1 a 3 substituintes de R⁶.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que r é 1, s é 0 ou 1, q é 0, e n é 2.

12. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que r é 1, s é 0 ou 1, q é 0, n é 2 e um CH₂ de L é substituído por O, S ou N(R⁵).

13. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que r é 1; s é 0 ou 1; q é 0; n é 2 e um CH₂ de L é substituído por O; A é selecionado do grupo que consiste em CH, C(CH₃), CF e C(OH); o anel que possui X, Y e Z como membros do anel é selecionado do grupo que consiste em tiazol, oxazol, tiadiazol e oxadiazol.

14. Composto, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que Ar é fenil, opcionalmente substituído com de 1 a 3 R⁶ substituintes.

15. Composto, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que R¹ é um grupo heteroaril de 5 a 10 membros, e é opcionalmente substituído com um a dois

substituintes selecionados independentemente de halo, C₁₋₁₀ alquil, C₁₋₁₀ haloalquil, C₃₋₇ cicloalquil, C₂₋₁₀ alquenil, C₂₋₁₀ alquinil, aril, heteroaril, CN, NO₂, -OR^a, -NR^aR^b, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCO₂R^b, -S(O)_mR^a, -NR^aS(O)₂R^b e
5 -SO₂NR^aR^b.

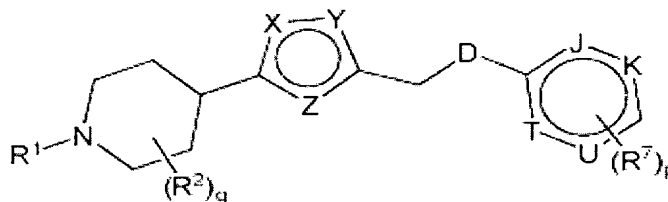
16. Composto, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que R¹ é uma piridina ou pirimidina, e é opcionalmente substituído com um a dois substituintes selecionados independentemente de halo, C₁₋₁₀ alquil, C₁₋₁₀ haloalquil, C₃₋₇ cicloalquil, C₂₋₁₀ alquenil, C₂₋₁₀ alquinil, aril, heteroaril, CN, NO₂, -OR^a, -NR^aR^b, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCO₂R^b, -S(O)_mR^a, -NR^aS(O)₂R^b e
10 -SO₂NR^aR^b.

17. Composto, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que R¹ é selecionado do grupo que consiste em -X¹-COR^a, -X¹-CO₂R^a, -X¹-CONR^aR^b e -SO₂R^a.
15

18. Composto, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que Ar é substituído com de 1 a 2 substituintes de R⁶ selecionados independentemente do grupo que consiste em halo, C₁₋₁₀ alquil, C₁₋₁₀ haloalquil, CN, NO₂, -OR^a, -NR^aR^b, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCO₂R^b, -S(O)_mR^a, -NR^aS(O)_mR^b, -SO₂NR^aR^b, um grupo heterociclo de 4 a 5 membros e um grupo heteroaril de 5 a 6 membros.
20

19. Composto, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que cada R⁶ é selecionado independentemente do grupo que consiste em halo, -OR^a, -NR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCO₂R^b, -S(O)_mR^a, -NR^aS(O)_mR^b, -SO₂NR^aR^b, um grupo heterociclo de 4 a 5 membros e um grupo heteroaril
25 de 5 a 6 membros.
30

20. Composto caracterizado por ter a Fórmula II:



(II)

em que,

D é selecionado do grupo que consiste em O, S e NR⁸;

X, Y e Z são selecionados independentemente do grupo
que consiste em O, N, S, e CR³ e pelo menos um de X, Y e Z
é O, N, NR⁸, ou S;

J, K, T e U são selecionados, cada um
independentemente, do grupo que consiste em C, e N;

o subscrito p é um número inteiro de 0 a 4;

o subscrito q é um número inteiro de 0 a 4;

R¹ é um membro selecionado do grupo que consiste em H,
C₁-₁₀ alquil, C₁-₁₀ alquil substituído, C₃-₇ cicloalquil, C₂-₁₀
alquenil, C₂-₁₀ alquinil, -X¹-CORᵃ, -X¹-CO₂Rᵃ, -X¹-CONRᵃRᵇ,
SO₂Rᵃ, um grupo heterociclo de 4 a 7 membros, aril e um
grupo heteroaril de 5 a 10 membros, em que cada um dos
referidos grupos cicloalquil, grupos heterociclo, grupos
aril e heteroaril é opcionalmente substituído com de 1 a 4
substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-₁₀
alquil, C₁-₁₀ alquil substituído, C₃-₇ cicloalquil, C₂-₁₀
alquenil, C₂-₁₀ alquinil, aril, heteroaril, CN, -NRᵃCORᵇ,
-NRᵃCONRᵃRᵇ, -NO₂, -ORᵃ, -NRᵃRᵇ, -CORᵃ, -CO₂Rᵃ, -CONRᵃRᵇ,
-S(O)ₘRᵃ, -NRᵃS(O)₂Rᵇ, e -SO₂NRᵃRᵇ ou, opcionalmente, Rᵃ e Rᵇ
são combinados para formar um anel de 4, 5 ou 6 membros, e
X¹ é selecionado do grupo que consiste em uma ligação, C₂-₆
alqueno, C₂-₆ alquino, -C(O)-, e -C(O)-(CH₂)₁-₄-, em que as

porções alifáticas de X^1 são opcionalmente substituídas com um a três membros selecionados de halogênio, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alquil substituído e C_{1-4} haloalquil;

cada R^2 é um membro selecionado independentemente do grupo que consiste em halogênio, C_{1-5} alquil, C_{1-5} alquil substituído, C_{3-7} cicloalquil, $-COR^a$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-SOR^aR^b$, $-SO_2R^a$ e $-SO_2NR^aR^b$, e em que, quando o subscrito q é 2 e R^2 é alquil ou alquil substituído, os dois membros R^2 podem opcionalmente ciclizar para formar um anel;

R^3 é um membro selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, C_{1-4} alquil, e C_{1-4} haloalquil;

cada R^7 é selecionado independentemente do grupo que consiste em halo, C_{1-10} alquil, C_{1-10} alquil substituído, C_{3-7} cicloalquil, C_{2-10} alquênio, C_{2-10} alquênio, CN, NO_2 , $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-COR^a$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCO_2R^b$, $-NR^aCONR^aR^b$, $-S(O)_mR^a$, $-NR^aS(O)_mR^b$, $-SO_2NR^aR^b$, um grupo heterociclo de 4 a 7 membros, aril e um grupo heteroaril de 5 a 10 membros, em que cada um dos referidos grupos heterociclo, dos referidos grupos aril e heteroaril são opcionalmente substituídos com de um a quatro substituintes selecionados independentemente de halo, oxo, C_{1-4} alquil, C_{1-4} haloalquil, C_{3-7} cicloalquil, CN, NO_2 , $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-COR^a$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCO_2R^b$, $-NR^aCONR^aR^b$, $-S(O)_mR^a$, $-NR^aSO_2R^b$ e $-SO_2NR^aR^b$, e em que o subscrito m é um número inteiro de 0 a 2 ou, opcionalmente, R^a e R^b são combinados para formar um anel de 4, 5 ou 6 membros;

R^8 é um membro selecionado independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, C_{1-4} alquil, e C_{1-4} haloalquil;

e cada R^a e R^b é selecionado independentemente do

grupo que consiste em hidrogênio, C₁₋₁₀ alquil, C₁₋₁₀ haloalquil, C₃₋₁₀ cicloalquil, heterociclil, C₂₋₁₀ alquenil, C₂₋₁₀ alquinil, aril, heteroaril de 5 a 6 membros e aril C₁₋₄ alquil; e em que as porções alifáticas de cada um dos referidos R^a e R^b são opcionalmente substituídas com um a três membros selecionados do grupo que consiste em halo, -ORⁿ, -OCORⁿ, -OC(O)N(Rⁿ)₂, -SRⁿ, -S(O)Rⁿ, -S(O)₂Rⁿ, -S(O)₂N(Rⁿ)₂, -NRⁿS(O)₂Rⁿ, -C(O)N(Rⁿ)₂, -C(O)Rⁿ, -NRⁿC(O)Rⁿ, -NRⁿC(O)N(Rⁿ)₂, -CO₂Rⁿ, -NRⁿCO₂Rⁿ, -CN, -NO₂, -N(Rⁿ)₂ e -NRⁿS(O)₂N(Rⁿ)₂, em que cada Rⁿ é independentemente hidrogênio ou um C₁₋₆ alquil não substituído;

e em que as porções aril e heteroaril são opcionalmente substituídas com de um a três membros selecionados de halogênio, -OR^m, -OC(O)N(R^m)₂, -SR^m, -S(O)R^m, -S(O)₂R^m, -S(O)₂N(R^m)₂, -NR^mS(O)₂R^m, -C(O)N(R^m)₂, -C(O)R^m, -NR^mC(O)R^m, -NR^mC(O)N(R^m)₂, -CO₂R^m, -NR^mCO₂R^m, -CN, -NO₂, -N(R^m)₂ e -NR^mS(O)₂N(R^m)₂, em que cada R^m é independentemente hidrogênio ou um C₁₋₆ alquil não substituído;

e sais farmaceuticamente aceitáveis e ésteres destes; em que o peso molecular do referido composto é menor do que 1.200.

21. Composto, de acordo com a reivindicação 20, **caracterizado** pelo fato de que R¹ é selecionado do grupo que consiste em -X¹-COR^a, -X¹-CO₂R^a, -X¹-CONR^aR^b, SO₂R^a, aril, heteroaril, aril substituído e heteroaril substituído.

22. Composto, de acordo com a reivindicação 21, **caracterizado** pelo fato de que R¹ é selecionado do grupo que consiste em piridil, piridil substituído, pirimidinil, pirimidinil substituído, pirazinil, pirazinil substituído,

pirimidinil, pirazinil, piridazinil, fenil, imidazolil, triazolil, oxazolil, tiazolil, oxadiazolil e tetrazolil é ainda substituído com um a três substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, C₁₋₁₀ alquil, C₁₋₁₀ haloalquil, C₃₋₇ cicloalquil, aril, heteroaril, NO₂, -OR^a, -NR^aR^b, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -S(O)_mR^a, -NR^aS(O)₂R^b e -SO₂NR^aR^b.

28. Composto, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que J, K, T e U são todos C.

29. Composto, de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que R¹ é selecionado do grupo que consiste em -X¹-COR^a, -X¹CO₂R^a, -X¹-CONR^aR^b, SO₂R^a, aril, heteroaril, aril substituído e heteroaril substituído.

30. Composto, de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de que R¹ é selecionado do grupo que consiste em piridil, piridil substituído, pirimidinil, pirimidinil substituído, pirazinil, pirazinil substituído, piridazinil, piridazinil substituído, fenil, fenil substituído, imidazolil, imidazolil substituído, triazolil, triazolil substituído, oxazolil, oxazolil substituído, tiazolil, tiazolil substituído, oxadiazolil, oxadiazolil substituído, tetrazolil e tetrazolil substituído.

31. Composto, de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo fato de que o referido piridil, pirimidinil, pirazinil, piridazinil, fenil, imidazolil, triazolil, oxazolil, tiazolil, oxadiazolil e tetrazolil é ainda substituído com um a três substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, C₁₋₁₀ alquil, C₁₋₁₀ haloalquil, C₃₋₇ cicloalquil, aril, heteroaril, NO₂, -OR^a, -NR^aR^b, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -S(O)_mR^a, -NR^aS(O)₂R^b e -SO₂NR^aR^b.

32. Composto, de acordo com a reivindicação 31,

piridazinil, piridazinil substituído, fenil, fenil substituído, imidazolil, imidazolil substituído, triazolil, triazolil substituído, oxazolil, oxazolil substituído, tiazolil, tiazolil substituído, oxadiazolil, oxadiazolil substituído, tetrazolil e tetrazolil substituído.

23. Composto, de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que o referido piridil, pirimidinil, pirazinil, piridazinil, fenil, imidazolil, triazolil, oxazolil, tiazolil, oxadiazolil e tetrazolil é ainda substituído com um a três substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, C₁₋₁₀ alquil, C₁₋₁₀ haloalquil, C₃₋₇ cicloalquil, aril, heteroaril, NO₂, -OR^a, -NR^aR^b, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -S(O)_mR^a, -NR^aS(O)₂R^b e -SO₂NR^aR^b.

24. Composto, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que D é O.

25. Composto, de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que R¹ é -X¹-COR^a, -X¹-CO₂R^a, -X¹-CONR^aR^b, SO₂R^a, aril, heteroaril, aril substituído ou heteroaril substituído.

26. Composto, de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que R¹ é selecionado do grupo que consiste em piridil, piridil substituído, pirimidinil, pirimidinil substituído, pirazinil, pirazinil substituído, piridazinil, piridazinil substituído, fenil, fenil substituído, imidazolil, imidazolil substituído, triazolil, triazolil substituído, oxazolil, oxazolil substituído, tiazolil, tiazolil substituído, oxadiazolil, oxadiazolil substituído, tetrazolil e tetrazolil substituído.

27. Composto, de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que o referido piridil,

caracterizado pelo fato de que o subscrito p é um número inteiro de 1 a 3 e cada R^7 é selecionado independentemente do grupo que consiste em halo, C_{1-10} alquil, C_{1-10} haloalquil, CN, NO_2 , $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-COR^a$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCO_2R^b$, $-S(O)_mR^a$, $-NR^aS(O)_mR^b$, $-SO_2NR^aR^b$, um grupo heterociclo de 4 a 7 membros, aril e um grupo heteroaril de 5 a 10 membros, em que cada um dos referidos grupos heterociclo, dos referidos grupos aril e heteroaril é opcionalmente substituído com de um a quatro substituintes selecionados independentemente de halo, oxo, C_{1-4} alquil, C_{1-4} haloalquil, C_{3-7} cicloalquil, CN, NO_2 , $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCO_2R^b$, $-S(O)_mR^a$, $-NR^aSO_2R^b$ e $-SO_2NR^aR^b$ e em que o subscrito m é um número inteiro de 0 a 2.

33. Composto, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que pelo menos um de J, K, T e U é N.

34. Composto, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que D é O.

35. Composto, de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo fato de que R^1 é selecionado do grupo que consiste em $-X^1-COR^a$, $-X^1CO_2R^a$, $-X^1-CONR^aR^b$, SO_2R^a , aril, heteroaril, aril substituído e heteroaril substituído.

36. Composto, de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pelo fato de que R^1 é selecionado do grupo que consiste em piridil, piridil substituído, pirimidinil, pirimidinil substituído, pirazinil, pirazinil substituído, piridazinil, piridazinil substituído, fenil, fenil substituído, imidazolil, triazolil, triazolil substituído, imidazolil substituído, tiazolil, tiazolil substituído,

oxazolil, oxazolil substituído, oxadiazolil, oxadiazolil substituído, tetrazolil e tetrazolil substituído.

37. Composto, de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que o referido piridil, pirimidinil, pirazinil, piridazinil, fenil, imidazolil, triazolil, oxazolil, tiazolil, oxadiazolil e tetrazolil é ainda substituído com um a três substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, C_{1-10} alquil, C_{1-10} haloalquil, C_{3-7} cicloalquil, aril, heteroaril, NO_2 , $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-S(O)_mR^a$, $-NR^aS(O)_2R^b$ e $-SO_2NR^aR^b$.

38. Composto, de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo fato de que o subscrito p é um número inteiro de 1 a 3 e cada R^7 é selecionado independentemente do grupo que consiste em halo, C_{1-10} alquil, C_{1-10} haloalquil, CN, NO_2 , $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-COR^a$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCO_2R^b$, $-S(O)_mR^a$, $-NR^aS(O)_mR^b$, $-SO_2NR^aR^b$, um grupo heterociclo de 4 a 7 membros, aril e um grupo heteroaril de 5 a 10 membros, em que cada um dos referidos grupos heterociclo, dos referidos grupos aril e heteroaril é opcionalmente substituído com de um a quatro substituintes selecionados independentemente de halo, oxo, C_{1-4} alquil, C_{1-4} haloalquil, C_{3-7} cicloalquil, CN, NO_2 , $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCO_2R^b$, $-S(O)_mR^a$, $-NR^aSO_2R^b$ e $-SO_2NR^aR^b$, e em que o subscrito m é um número inteiro de 0 a 2.

39. Composto, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que J, T e U são todos C; e D é O.

40. Composto, de acordo com a reivindicação 39, caracterizado pelo fato de que cada R^7 é um membro

selecionado independentemente do grupo que consiste em halo, C₁₋₁₀ alquil, C₁₋₁₀ haloalquil, CN, NO₂, -OR^a, -NR^aR^b, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCO₂R^b, -S(O)_mR^a, -NR^aS(O)_mR^b, -SO₂NR^aR^b, um grupo heterociclo de 4 a 5 membros e um grupo heteroaril de 5 a 6 membros, e em que o subscrito m é um número inteiro de 0 a 2; cada R² é um membro selecionado independentemente do grupo que consiste em halo, C₁₋₅ alquil, C₁₋₅ haloalquil; e o subscrito q é um número inteiro de 0 a 2.

41. Composto, de acordo com a reivindicação 40, caracterizado pelo fato de que cada R⁷ é selecionado independentemente do grupo que consiste em halo, C₁₋₅ alquil, C₁₋₅ haloalquil, -SOR^a, -SO₂R^a e grupo heteroaril de 5 membros.

42. Composto, de acordo com a reivindicação 41, caracterizado pelo fato de que cada R⁷ é selecionado independentemente do grupo que consiste em flúor, cloro, metil, etil, -CF₃, -SO₂ C₁₋₃ alquil, imidazolil, triazolil e tetrazolil, e em que o subscrito p é um número inteiro de 1 a 2.

43. Composto, de acordo com a reivindicação 42, caracterizado pelo fato de que R¹ é selecionado do grupo que consiste em -X¹-COR^a, -X¹CO₂R^a, -X¹-CONR^aR^b, SO₂R^a, aril, heteroaril, aril substituído e heteroaril substituído.

44. Composto, de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que R¹ é selecionado do grupo que consiste em aril, heteroaril, aril substituído e heteroaril substituído.

45. Composto, de acordo com a reivindicação 44, caracterizado pelo fato de que R¹ é selecionado do grupo

que consiste em piridil, piridil substituído, pirimidinil, pirimidinil substituído, pirazinil, pirazinil substituído, piridazinil, piridazinil substituído, fenil, fenil substituído, imidazolil, triazolil, triazolil substituído, imidazolil substituído, oxazolil, oxazolil substituído, tiazolil, tiazolil substituído, oxadiazolil, oxadiazolil substituído, tetrazolil e tetrazolil substituído.

46. Composto, de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que R^1 é selecionado do grupo que consiste em pirimidinil, pirimidinil substituído, oxadiazolil, oxadiazolil substituído e $-X^1-CO_2R^a$, e em que X^1 é uma ligação.

47. Composto, de acordo com a reivindicação 39, caracterizado pelo fato de que X é S, Y é C, Z é N; R^1 é selecionado do grupo que consiste em pirimidinil, pirimidinil substituído, piridil e piridil substituído, cada R^7 é selecionado independentemente do grupo que consiste em flúor e tetrazolil.

48. Composto caracterizado por ser como revelado nos Exemplos 1 a 210.

49. Composição farmacêutica, caracterizada por compreender um excipiente farmaceuticamente aceitável e um composto da reivindicação 20.

50. Método de tratamento de uma doença ou condição caracterizada por ser selecionada do grupo que consiste em diabetes Tipo I, diabetes Tipo II e síndrome metabólica, o referido método compreendendo e administração a um indivíduo que necessita de tal tratamento de uma quantidade eficaz de um composto da reivindicação 20.

51. Método, de acordo com a reivindicação 50,

caracterizado pelo fato de que a referida doença é diabetes Tipo II.

52. Método de estimulação da produção de insulina, o referido método caracterizado por compreender a administração de uma quantidade eficaz de um composto da reivindicação 20 a um mamífero.

53. Método, de acordo com a reivindicação 52, caracterizado pelo fato de que o referido mamífero é um ser humano.

54. Método, de acordo com a reivindicação 53, caracterizado pelo fato de que insulina é produzida por uma célula-beta do referido mamífero.

55. Método de estimulação da secreção de insulina glicose-dependente, o referido método caracterizado por compreender a administração de uma quantidade eficaz de um composto da reivindicação 20 a um mamífero.

56. Método, de acordo com a reivindicação 55, caracterizado pelo fato de que o referido mamífero é um ser humano.

57. Método, de acordo com a reivindicação 56, caracterizado pelo fato de que insulina é produzida por uma célula-beta do referido mamífero.

58. Método de redução da glicemia em um mamífero, o referido método caracterizado por compreender a administração de uma quantidade eficaz de um composto da reivindicação 20 a um mamífero.

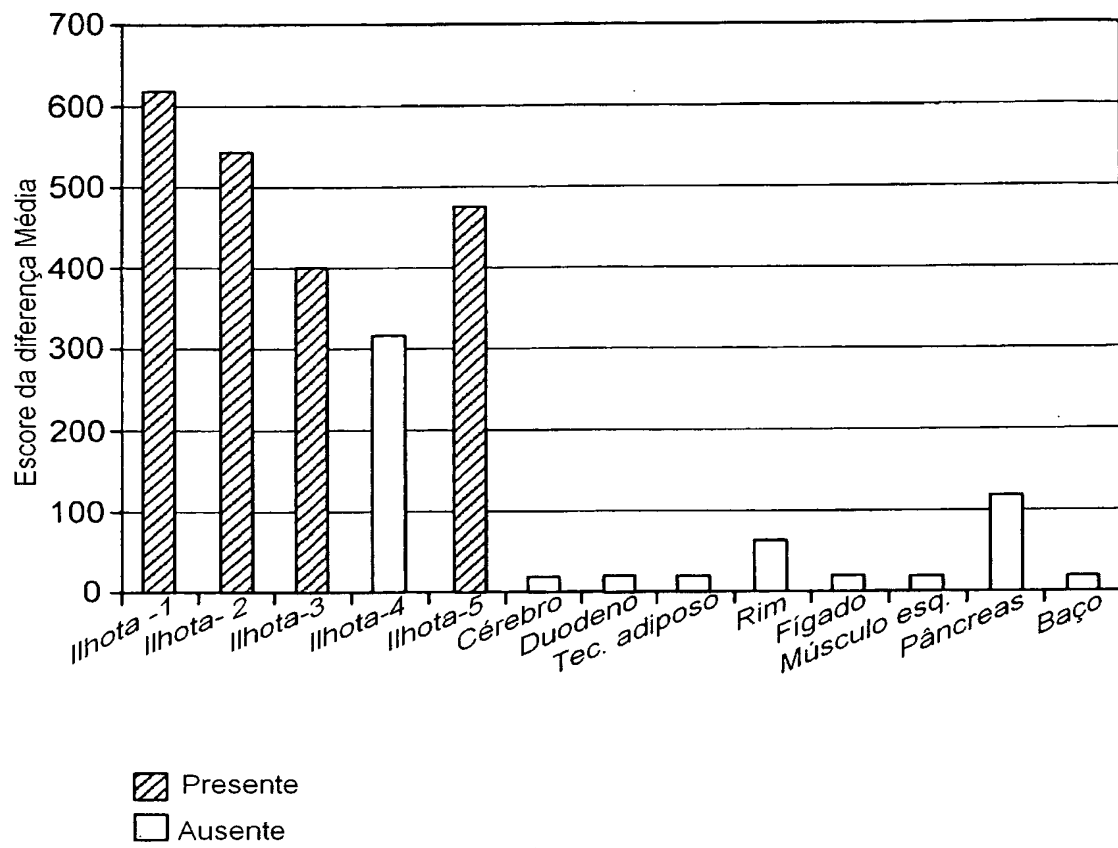
59. Método, de acordo com a reivindicação 58, caracterizado pelo fato de que o referido mamífero é um ser humano.

60. Método de redução dos níveis sanguíneos de

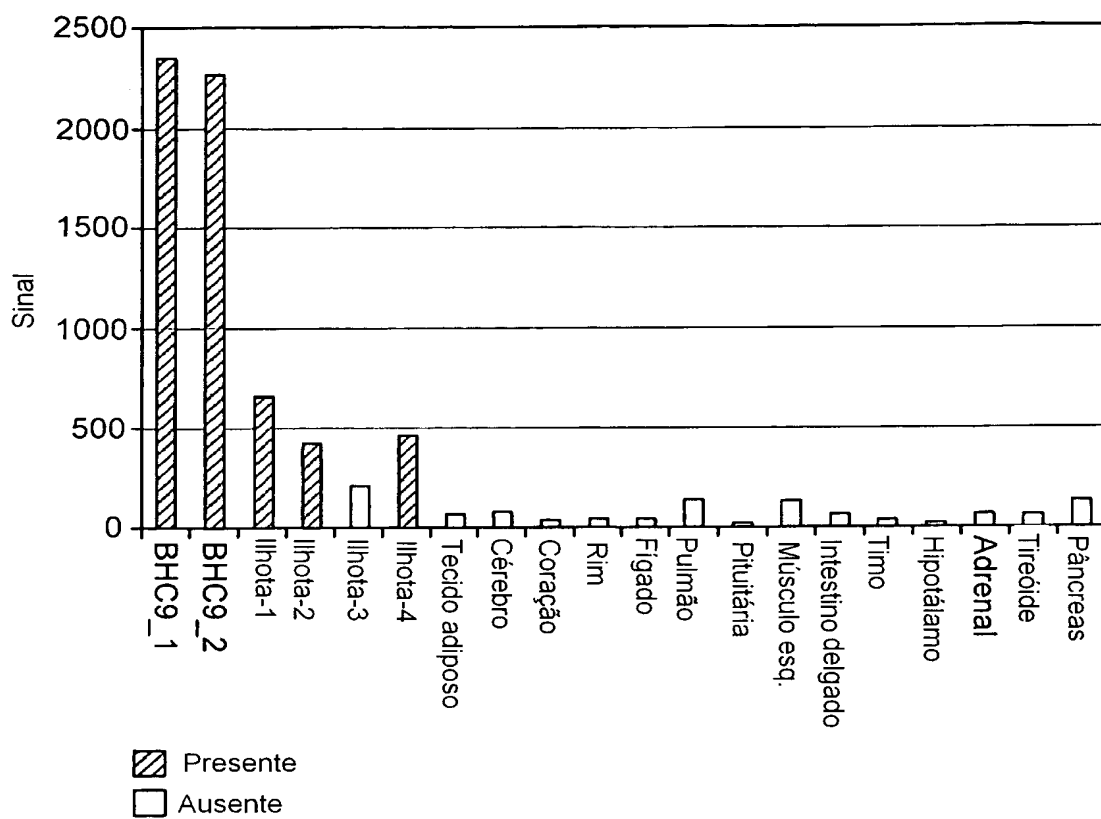
triglicerídeo em um mamífero, o referido método caracterizado por compreender a administração de uma quantidade eficaz de um composto da reivindicação 20 a um mamífero.

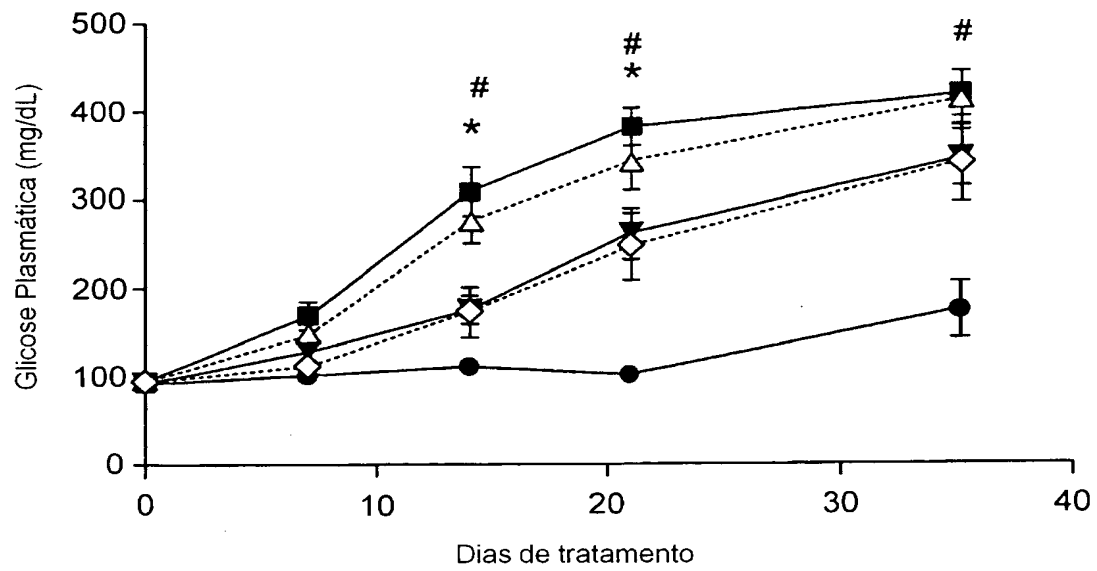
5 61. Método, de acordo com a reivindicação 60, caracterizado pelo fato de que o referido mamífero é um ser humano.

Mapa de Tecido de rato IC-GPCR2

**FIG. 1**

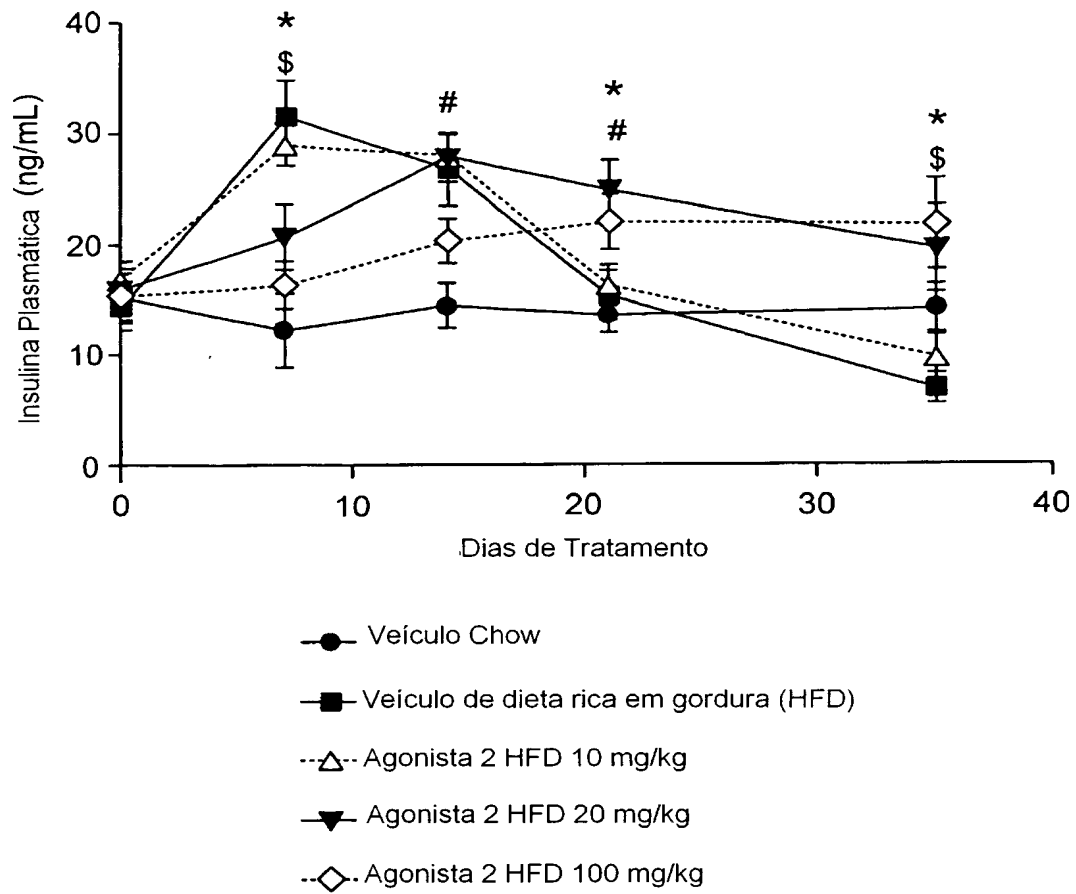
Mapa de Tecido de camundongo IC-GPCR2

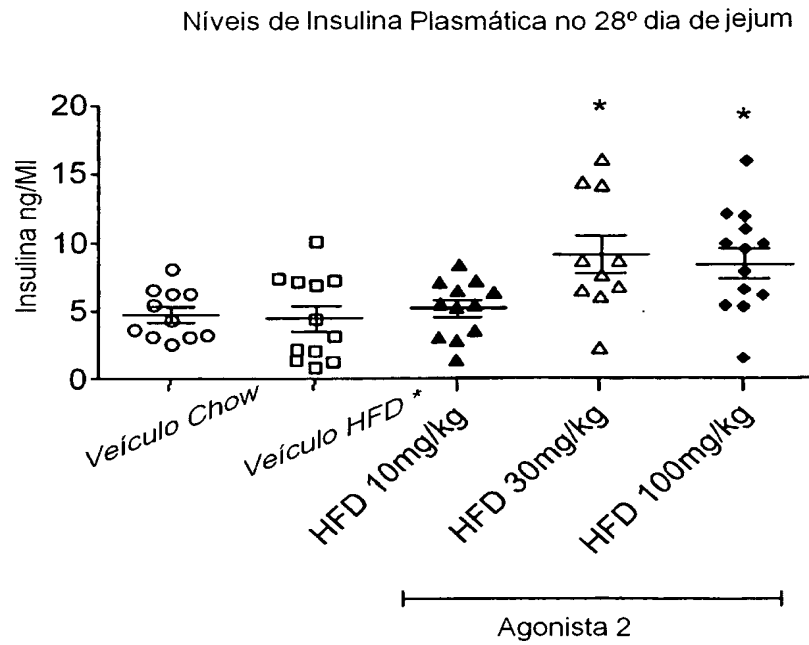
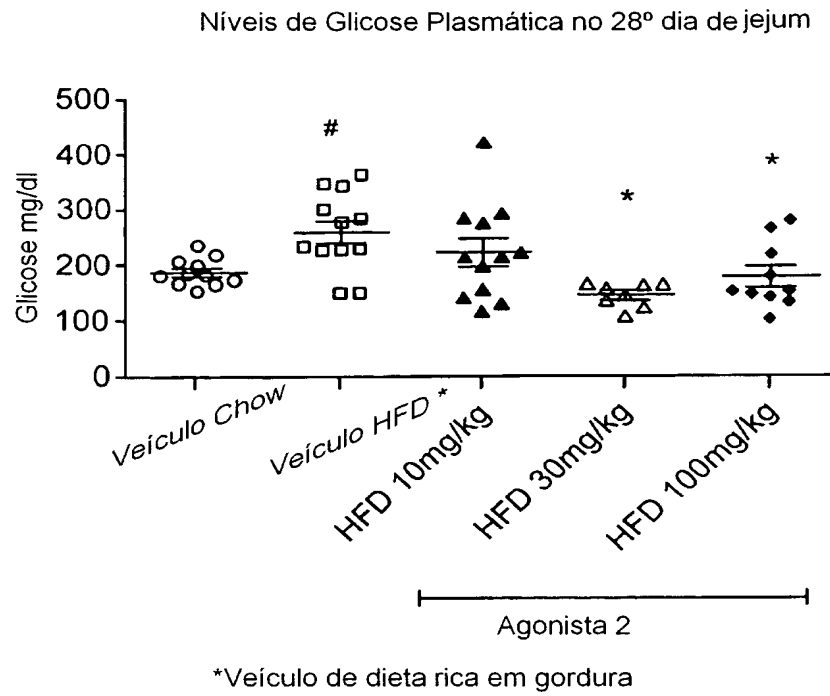
**FIG. 2**



- Veículo Chow
- Veículo de dieta rica em gordura (HFD)
- △ Agonista 2 HFD 10 mg/Kg
- ▼ Agonista 2 HFD 30 mg/Kg
- ◇ Agonista 2 HFD 100 mg/Kg

FIG. 3

**FIG. 4**

**FIG. 5**

RESUMO

**AGONISTAS DE RECEPTOR HETEROCÍCLICO PARA O TRATAMENTO DA
DIABETES E DE DISTÚRBIOS METABÓLICOS**

São fornecidos compostos e métodos para o tratamento
5 de, *inter alia*, diabetes Tipo II e outras doenças
associadas ao controle glicêmico deficiente. Os compostos
da invenção são ativos oralmente.