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

(21) **PI0610059-7 A2**

BRPI0610059A2

(22) Data de Depósito: 17/05/2006
(43) Data da Publicação: 25/05/2010
(RPI 2055)

(51) Int.Cl.:
C07D 413/14
C07D 401/14
A61K 31/4245
A61K 31/415
A61P 25/22
A61P 25/18
A61P 25/32
A61P 25/34
A61P 25/36

(54) Título: **DERIVADOS DE PIRROL COMO MODULADORES ALOSTÉRICOS POSITIVOS DE RECEPTORES DE GLUTAMATO METABOTRÓPICOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO OS MESMOS E SEUS USOS NA FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTO**

(30) Prioridade Unionista: 18/05/2005 GB 05 10141.5

(73) Titular(es): ADDEX PHARMA S.A.

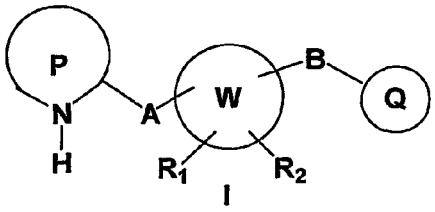
(72) Inventor(es): Emmanuel Le Poul, Giovanni Palombi, Iain Lingard, Jean-Philippe Rocher, Sonia-Maria Poli, Stefania Gagliardi

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

(86) Pedido Internacional: PCT IB2006002047 de 17/05/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/123257de 23/11/2006

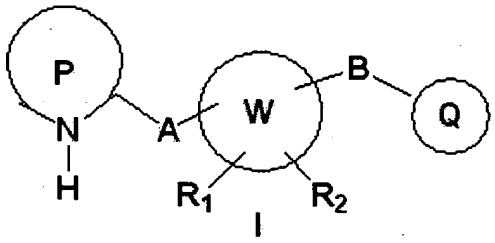
(57) Resumo: DERIVADOS DE PIRROL COMO MODULADORES ALOSTÉRICOS POSITIVOS DE RECEPTORES DE GLUTAMATO METABOTRÓPICOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO OS MESMOS E SEUS USOS NA FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTO. A presente invenção refere-se a novos compostos de fórmula (1), como moduladores alostéricos positivos de receptores metabotrópicos - subtipo 5 (mGluR5) que são úteis para o tratamento ou prevenção de distúrbios do sistema nervoso central tal como por exemplo, declínio cognitivo, ambos os sintomas positivos e negativos em esquizofrenia, bem como outros distúrbios do sistema nervoso central ou periférico em que o subtípo de mGluR5 de receptor metabotrópico de glutamato é envolvido. A invenção é também direcionada a compostos e composições farmacêuticas na prevenção ou tratamento de tais doenças em que o mGluR5 está envolvido. W representa anel de (C_4-C_7)cicloalquila,(C_3-C_7)heterocicloaíquila,(C_3- C_7) heterocicloaíquil-(C_1-C_3)alquila ou (C_3-C_7)heterocicloalquenila, P representa um anel (C_5-C_7)heterocicloaluíía,(C_5-C_7)heterocicloaíquenila ou um grupo de heteroarila de fórmula (a), (b), (c), (d), (e), (g), (h), (i). Q denota um grupo cicloalquila, um arila ou heteroarila de fórmula (j), (k), (l), (m), (n). A é azo -N=N-, etila, etenila, etinila, -NR_8C(=O)-O-, -NR_8C(=O)-O-, -NR_8C*=O)- NR_9, $NR_8S(=O)_2$-, -C(=O)NR_6-, -O-C-(=O)NR_8-,, -S-, -S(=O)-, -$S(=O)_2$-, -$S(C=O)_2NR_8$-, -C(=O)-O-, -O-C(=O)-, -(=NR_8)NR_9-, C(C=NOR_8)NR_9, - NR_8C(=NOR_9)-, =N-O-, -O-N=CH- ou um grupo arila ou heteroarila de fórmula (o), (p), (q), (r), (s), (t), (u), (v), (w), (x). Os outros substituintes são definidos nas reivindicações.



(I)

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"DERIVADOS DE PIRROL COMO MODULADORES ALOSTÉRICOS POSITIVOS DE RECEPTORES DE GLUTAMATO METABOTRÓPICOS".**

CAMPO DA INVENÇÃO



I

A presente invenção fornece novos compostos de fórmula I como moduladores alostéricos positivos de receptores metabotrópicos - subtipo 5 ("mGluR5") que são úteis para o tratamento ou prevenção de distúrbios do sistema nervoso central tal como por exemplo: declínio cognitivo, ambos os sintomas positivos e negativos em esquizofrenia, bem como outros distúrbios do sistema nervoso central ou periférico em que o subtipo de mGluR5 de receptor metabotrópico de glutamato está envolvido. A invenção é também direcionada a compostos e composições farmacêuticos na prevenção ou tratamento de tais doenças em que mGluR5 está envolvido.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Glutamato, o maior transmissor de aminoácido no sistema nervoso central mamífero (CNS), media a neurotransmissão sinática excitatória através da ativação de canais de receptor de receptores de glutamato ionotrópicos (iGluRs, a saber NMDA, AMPA e cainato) e receptores de glutamato metabotrópicos (mGluRs). iGluRs são responsáveis por transmissão excitatória rápida (Nakanishi S e outro, (1998) Brain Res. Rev., 26:230-235) enquanto que os mGluRs têm um papel mais modulador que contribui para fina sintonização de eficácia sinática. Glutamato realiza numerosas funções fisiológicas tais como potenciação a longo prazo (LTP), um processo que acredita-se dar suporte ao aprendizado e memória, porém também à regulação cardiovascular, percepção sensorial, e o desenvolvimento de plasticidade sinática. Além disso, o glutamato desempenha um importante papel na patofisiologia de diferentes doenças neurológicas e psiquiátricas, especialmente

quando um desequilíbrio em neurotransmissão glutamatórgica ocorre.

Os mGluRs são receptores acoplados à proteína G de sete transmembranas. Os oito membros da família são classificados em três grupos (Grupos I, II & III), de acordo com sua homologia de seqüência e propriedades farmacológicas (Schoepp DD e outro (1999) Neuropharmacology, 38:1431-1476). A ativação de mGluRs induz a uma grande variedade de respostas intracelulares e ativação de diferentes cascatas transducionais. Entre membros de mGluR, o subtipo de mGluR5 é de alto interesse para contrabalançar o déficit ou excessos de neurotransmissão em doenças neuropsiquiátricas. mGluR5 pertence ao Grupo I e sua ativação inicia respostas celulares através dos mecanismos mediados pela proteína G. O mGluR5 é acoplado à fosfolipase C e estimula a hidrólise de fosfoinositídeo e mobilização de cálcio intracelular.

Proteínas mGluR5 foram demonstradas serem localizadas em elementos pós-sináticos adjacentes à densidade pós-sinática (Lujan R e outro (1996) Eur. J. Neurosci., 8:1488-500; Lujan R e outro (1997) J. Chem. Neuroanat., 13:219-41) e são raramente detectadas nos elementos pré-sináticos (Romano C e outro (1995) J. Comp. Neurol., 355:455-69). Os receptores de mGluR5 podem portanto modificar as respostas pós-sináticas ao neurotransmissor ou regular a liberação do neurotransmissor.

No CNS, os receptores de mGluR5 são abundantes principalmente através do córtex, hipocampo, caudado-putâmen e núcleo acumbente. Como estas áreas do cérebro têm sido mostradas estarem envolvidas em emoção, processos motivacionais e em numerosos aspectos de função cognitiva, moduladores de mGluR5 são preditos serem de interesse terapêutico.

Uma variedade de indicações clínicas potenciais foi sugerida ser alvo para o desenvolvimento de subtipo de moduladores de mGluR seletivos. Estes incluem epilepsia, dor neuropática e inflamatória, distúrbios psiquiátricos numerosos (por exemplo, ansiedade e esquizofrenia), distúrbios de movimento (por exemplo, doença de Parkinson), neuroproteção (acidente vascular cerebral e dano de cabeça), hemicrânia e adicção / dependência de droga (para revisões, veja Brauner-Osborne H e outro (2000) J. Med. Chem.,

43:2609-45; Bordi F and Ugolini A. (1999) Prog. Neurobiol., 59:55-79; Spooren W e outro (2003) Behav. Pharmacol., 14:257-77).

A hipótese de hipofunção do sistema glutamatórgico como refletido por hipofunção de receptor de NMDA como uma causa putativa de esquizofrenia tem recebido suporte crescente sobre alguns anos passados (Goff DC e Coyle JT (2001) Am. J. Psychiatry, 158:1367-1377; Carlsson A e outro (2001) Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 41:237-260 para uma revisão). Evidência implicando disfunção de neurotransmissão glutamatórgica é sustentada pela descoberta de que os antagonistas do subtipo de NMDA de receptor de glutamato podem reproduzir a faixa completa de sintomas bem como a manifestação fisiológica de esquizofrenia tal como hipofrontalidade, inibição de prepulso prejudicada e liberação de dopamina subcortical realçada. Além disso, estudos clínicos têm sugerido que a freqüência do alelo de mGluR5 está associada com esquizofrenia entre certos coortes (Devon RS e outro (2001) Mol. Psychiatry., 6:311-4) e que um aumento em mensagem de mGluR5 foi descoberta em camadas de células piramidais corticais de cérebro esquizofrênico (Ohnuma T e outro (1998) Brain Res. Mol. Brain Res., 56:207-17).

O envolvimento de mGluR5 em distúrbios neurológicos e psiquiátricos é sustentado pela evidência mostrando que a ativação *in vivo* de mGluRs de grupo I induz a uma potenciação da função de receptor de NMDA em uma variedade de regiões cerebrais principalmente através da ativação de receptores de mGluR5 (Mannaioni G e outro (2001) Neurosci., 21:5925-34; Awad H e outro (2000) J. Neurosci., 20:7871-7879; Pisani A e outro (2001) Neuroscience, 106:579-87; Benquet P e outro (2002) J. Neurosci., 22:9679-86).

O papel de glutamato em processos de memória também foi firmemente estabelecido durante a década passada (Martin SJ e outro (2000) Annu. Rev. Neurosci., 23:649-711; Baudry M and Lynch G. (2001) Neurobiol. Learn. Mem., 76:284-297). O uso de camundongos mutantes nulos de mGluR5 tem sustentado fortemente um papel de mGluR5 em aprendizado e memória. Estes camundongos mostram uma perda seletiva em duas tarefas de aprendizado espacial e memória, e Reduced CA1 LTP (Lu e outro (1997)

J. Neurosci., 17:5196-5205; Schulz B e outro (2001) Neuropharmacology, 41:1-7; Jia Z e outro (2001) Physiol. Behav., 73:793-802; Rodrigues e outro (2002) J. Neurosci., 22:5219-5229).

A descoberta de que mGluR5 é responsável pela potenciação de correntes mediadas pelo receptor de NMDA aumenta a possibilidade de que os agonistas deste receptor podem ser úteis como agentes de realce cognitivo, porém também como novos agentes antipsicóticos que agem seletivamente realçando a função de receptor de NMDA.

A ativação de NMDARs poderia potenciar os NMDARs hipofuncionais em circuição neuronal relevante para a esquizofrenia. Dados *in vivo* recentes sugere fortemente que a ativação de mGluR5 pode ser um novo e eficaz método para tratar o declínio cognitivo e ambos os sintomas positivos e negativos em esquizofrenia (Kinney GG e outro (2002) 43:292).

O receptor de mGluR5 está, portanto, sendo considerado como um fármaco potencial para o tratamento de distúrbios psiquiátricos e neurológicos incluindo doenças tratáveis neste contexto são distúrbios de ansiedade, distúrbios de atenção, distúrbios de alimentação, distúrbios de humor, distúrbios psicóticos, distúrbios cognitivos, distúrbios de personalidade e distúrbios relacionados com substância.

A maioria dos moduladores atuais de função de mGluR5 foi desenvolvida como análogos estruturais de glutamato, quisqualato ou fenilglicina (Schoepp DD e outro (1999) Neuropharmacology, 38:1431-1476) e tem sido muito desafiante desenvolver moduladores de mGluR5 ativos e seletivos *in vivo* agindo no sítio de ligação de glutamato. Um novo meio de desenvolver os moduladores seletivos é identificar moléculas que agem através de mecanismos alostéricos, modulando o receptor por ligação ao sítio diferente do sítio de ligação ortostérico altamente conservado.

Os moduladores alostéricos positivos de mGluRs surgiram recentemente como novas entidades farmacológicas que oferecem esta alternativa atrativa. Este tipo de molécula foi descoberto por mGluR1, mGluR2, mGluR4, e mGluR5 (Knoflach F e outro (2001) Proc. Natl. Acad. Sci. U S A., 98:13402-13407; O'Brien JA e outro (2003) Mol. Pharmacol., 64:731-40;

Johnson K e outro (2002) Neuropharmacology, 43:291; Johnson MP e outro (2003) J. Med. Chem., 46:3189-92; Marino MJ e outro (2003) Proc. Natl. Acad. Sci. U S A., 100(23):13668-73; para uma revisão veja Mutel V (2002) Expert Opin. Ther. Patents, 12:1-8; Kew JN (2004) Pharmacol. Ther., 104(3):233-44; Johnson MP e outro (2004) Biochem. Soc. Trans., 32:881-7). DFB e moléculas relacionadas foram descritas como moduladores alostéricos positivos de mGluR5 *in vitro*, porém com baixa potência (O'Brien JA e outro (2003) Mol. Pharmacol., 64:731-40). Os derivados de benzamida foram patenteados (WO 2004/087048; O'Brien JA (2004) J. Pharmacol. Exp. Ther., 309:568-77) e recentemente derivados de aminopirazol foram descritos como moduladores alostéricos positivos de mGluR5 (Lindsley e outro (2004) J. Med. Chem., 47:5825-8; WO 2005/087048). Entre os derivados de aminopirazol, CDPPB tem mostrado efeitos semelhantes ao antipsicótico de atividade *in vivo* em modelos comportamentais de rato (Kinney GG e outro (2005) J. Pharmacol. Exp. Ther., 313:199-206). Este relato é consistente com a hipótese de que a potenciação alostérica de mGluR5 pode fornecer um novo método para o desenvolvimento de agentes antipsicóticos. Recentemente uma nova série de moduladores alostéricos positivos de receptores de mGluR5 foi descrita (WO 2005/044797). Os derivados de ariloxadiazol foram patenteados (WO 04/014370); estes compostos são moduladores alostéricos negativos de receptores de mGluR5. Diversas classes de compostos de arila e heteroariloxadiazol foram descritos: WO 01/54507, WO 03/056823, WO 02/72570, GB 1164572, FR 6671).

Nenhum dos compostos especificamente descritos está estruturalmente relacionado com os compostos da presente invenção.

A presente invenção refere-se a um método de tratar ou prevenir uma condição em um mamífero, incluindo um humano, o tratamento ou prevenção da qual é afetado ou facilitado pelo efeito neuromodulador de moduladores alostéricos positivos de mGluR5.

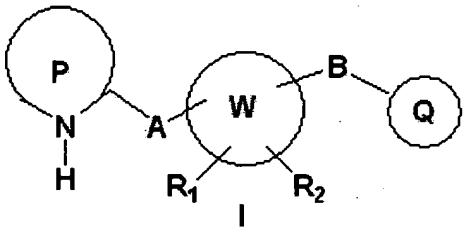
FIGURA

A Figura 1 mostra o efeito de 10 μM de exemplo #1 da presente invenção em culturas de célula expressando mGluR5 cortical primário na ausência ou

na presença de 300 nM de glutamato.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

De acordo com a presente invenção, são fornecidos novos compostos da fórmula geral I



I

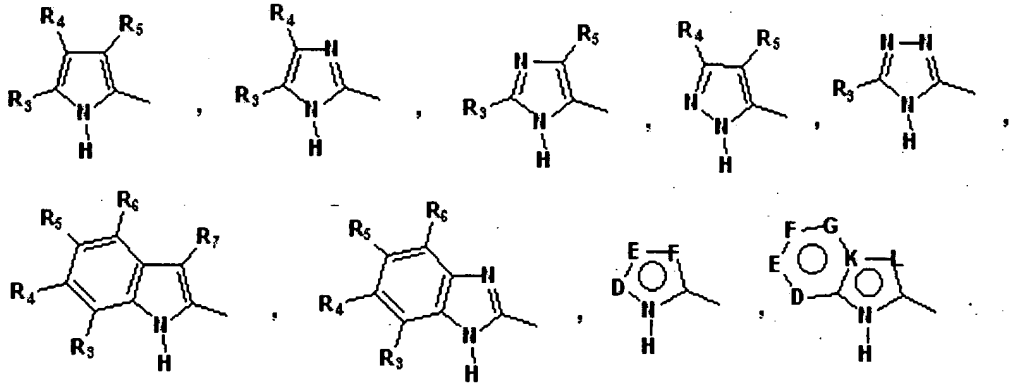
Ou sais, hidratos ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis de tais compostos

em que

W representa anel (C_4-C_7)cicloalquila, (C_3-C_7)heterocicloalquila, (C_3-C_7)heterocicloalquil-(C_1-C_3)alquila ou (C_3-C_7)heterocicloalquenila;

R_1 e R_2 representa independentemente hidrogênio, -(C_1-C_6)alquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, arilalquila, heteroarilalquila, hidróxi, amino, aminoalquila, hidroxialquila, -(C_1-C_6)alcóxi ou R_1 e R_2 juntos podem formar um anel de (C3-C7)cicloalquila, uma ligação carbonila C=O ou uma ligação dupla de carbono;

P representa um anel (C5-C7)heterocicloalquila, (C5-C7)heterocicloalquenila ou um grupo heteroarila de fórmula



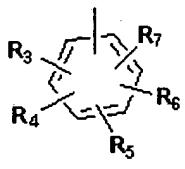
R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são substituintes de hidrogênio, halogênio, -NO_2, -(C_1-C_6)alquila, -(C_3-C_6)cicloalquila, -(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, arila, -OR_8, -NR_8R_9, -$C(=NR_{10})NR_8R_9$, -NR_8COR_9,

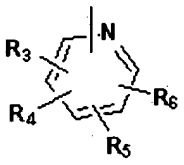
$NR_8CO_2R_9$, $NR_8SO_2R_9$, $-NR_{10}CO\ NR_8R_9$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NR_8R_9$, $-C(=O)R_8$, $-C(O)-O-R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=NR_8)R_9$, ou $C(=NOR_8)R_9$; em que opcionalmente dois substituintes são combinados com os átomos intermediários para formar um anel de heterocicloalquila bicíclica, arila ou heteroarila; em que cada anel é opcionalmente também substituído com 1 a 5 independentes grupos halogênio, -CN, $-(C_1-C_6)$alquila, $-O-(C_0-C_6)$alquila, $-O-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), $-O-(-C_1-C_3)$alquilarila, $-O-(C_1-C_3)$alquilheteroarila, $-N((-C_0-C_6)$alquil$)((C_0-C_3)$alquilarila) ou $-N((C_0-C_6)$alquil$)((C_0-C_3-)$alquilheteroarila);

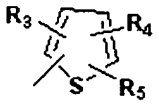
R_8, R_9, R_{10} cada independentemente é hidrogênio, (C_1-C_6)alquila, (C_3-C_6)cicloalquila, (C_3-C_7)cicloalquilalquila, (C_2-C_6)alquenila, (C_2-C_6)alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 independentes substituintes de halogênio, -CN, $-(C_1-C_6)$alquila, $-O-(C_0-C_6)$alquila, $-O-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), $-N(C_0-C_6$-alquil$)_2$,-$N((C_0-C_6)$alquil$)((C_3-C_7-)$cicloalquil) ou $-N((C_0-C_6)$alquil$)$(arila);

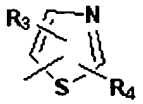
D, E, F, G, K e L em P independentemente representam $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$,-C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, $-N(R_3)-$ ou -S-;

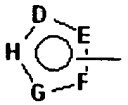
Q denota um grupo cicloalquila, arila ou heteroarila de fórmula



,


,


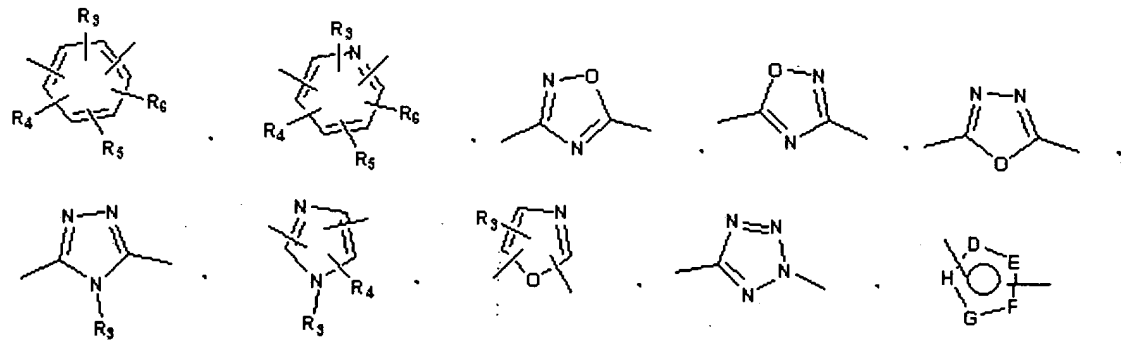
,


,


R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são como acima definido;

D, E, F, G e H em Q independentemente representa $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$,-C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, $-N(R_3)-$ ou -S-;

A é azo -N=N-, etila, etenila, etinila, $-NR_8C(=O)-$, $-NR_8C(=O)-O-$, $-NR_8C(=O)-NR_9$, $NR_8S(=O)_2-$, $-C(=O)NR_8-$, $-O-C(=O)NR_8-$, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2NR_8-$, $-C(=O)-O-$, $-O-C(=O)-$, $-C(=NR_8)NR_9-$, $C(=NOR_8)NR_9-$, $-NR_8C(=NOR_9)-$, =N-O-, -O-N=CH- ou um grupo arila ou heteroarila de fórmula



R_3, R_4, R_5 e R_6 independentemente são como acima definido;

D, E, F, G e H em A independentemente representam $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$,$-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ ou $-S-$;

R_3, R_4, R_5 e R_6 independentemente são como acima definido;

B representa uma ligação simples, $-C(=O)-(C_0-C_2)$alquil-, $-C(=O)-(C_2-C_6)$alquenil-, $-C(=O)-(C_2-C_6)$alquinil-, $-C(=O)-O-$, $-C(=O)NR_8-(C_0-C_2)$alquil-, $-C(=NR_8)NR_9$, $-S(=O)-(C_0-C_2)$alquil-, $-S(=O)_2-(C_0-C_2)$alquil-, $-S(=O)_2NR_8-(C_0-C_2)$alquil-, $C(=NR_8)-(C_0-C_2)$alquil-, $-C(=NOR_8)-(C_0-C_2)$alquil- ou $-C(=NOR_8)NR_9-(C_0-C_2)$alquil-;

R_8 e R_9, independentemente são como acima definido;

Qualquer N pode ser um N-óxido.

A presente invenção inclui ambos os estereoisômeros possíveis e inclui não apenas compostos racêmicos porém os enantiômeros individuais também.

Para evitar dúvidas deve ser entendido que nesta especificação "(C_1-C_6)" significa um grupo carbono tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono. "(C_0-C_6)" significa um grupo carbono tendo 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono.

Nesta especificação "C" significa um átomo de carbono.

Na definição acima, o termo "(C_1-C_6)alquila" inclui grupo tal como metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, isopentila, neopentila, terc-pentila, hexila ou os semelhantes.

"(C_2-C_6)alquenila" inclui grupo tal como etenila, 1-propenila, alila, isopropenila, 1-butenila, 3-butenila, 4-pentenila e os semelhantes.

"(C_2-C_6)alquinila" inclui grupo tal como etinila, propinila, butinila, pentinila e os semelhantes.

"Halogênio" inclui átomos tais como flúor, cloro, bromo e iodo.

"Cicloalquila" refere-se a um carbociclo opcionalmente substituído não contendo nenhum heteroátomo, inclui carbociclos saturados includes mono-, bi-, e tricíclicos, bem como sistemas de anel fundido. Tais sistemas de anel fundido podem incluir em anel que é parcialmente ou totalmente insaturado tal como um anel de benzeno para formar sistemas de anel fundido tal como carbociclos benzofundidos. Cicloalquila inclui tais sistemas de anel fundido como sistemas de anel espirofundido. Exemplos de cicloalquila incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, decaidronaftaleno, adamantano, indanila, fluorenila, 1,2,3,4-tetraidronaftaleno e os semelhantes.

"Heterocicloalquila" refere-se a um carbociclo opcionalmente substituído contendo pelo menos um heteroátomo selecionado independentemente de O, N, S. Ela inclui carbociclos saturados mono-, bi-, e tricíclicos, bem como sistemas de anel fundido. Tais sistemas de anel fundido podem incluir um anel que é parcialmente ou totalmente insaturado tal como um anel de benzeno para formar sistemas de anel fundido tais como carbociclos benzofundidos. Exemplos de heterocicloalquila incluem piperidina, piperazina, morfolina, tetraidrotiofeno, indolina, isoquinolina e os semelhantes.

"Arila" inclui grupo (C_6-C_{10})arila tal como fenila, 1-naftila, 2-naftila e os semelhantes.

"Arilalquila" inclui grupo (C_6-C_{10})aril-(C_1-C_3)alquila tal como grupo benzila, grupo 1-feniletila, grupo 2-feniletila, grupo 1-fenilpropila, grupo 2-fenilpropila, grupo 3-fenilpropila, grupo 1-naftilmetila, 2-naftilmetila ou os semelhantes.

"Heteroarila" inclui grupo heterocíclico de 5 a 10 membros contendo 1 a 4 heteroátomos selecionados de oxigênio, nitrogênio ou súlfur para formar um anel tal como furila (anel furano), benzofuranila (anel benzofurano), tienila (anel tiofeno), benzotiofenila (anel benzotiofeno), pirrolila (anel pirrol), imidazolila (anel imidazol), pirazolila (anel pirazol), tiazolila (anel tiazol), isotiazolila (anel isotiazol), triazolila (anel triazol), tetrazolila (anel tetrazol), piridila (anel piridina), pirazinila (anel pirazina), pirimidinila (anel pirimi-

dina), piridazinila (anel piridazina), indolila (anel indol), isoindolila (anel isoindol), benzoimidazolila (anel benzimidazol), grupo purinila (anel purina), quinolila (anel quinolina), ftalazinila (anel ftalazina), naftiridinila (anel naftiridina), quinoxalinila (anel quinoxalina), cinolila (anel cinolina), pteridinila (anel pteridina), oxazolila (anel oxazol), isoxazolila (anel isoxazol), benzoxazolila (anel benzoxazol), benzotiazolila (anel benzotiazol), furazanila (anel furazano) e os semelhantes.

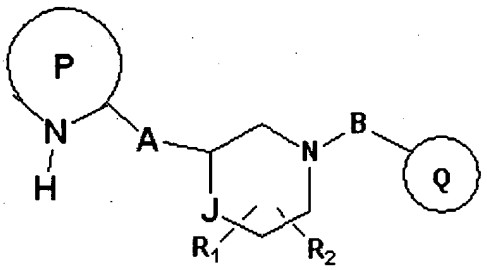
"Heteroarilalquila" inclui grupo heteroaril-(C_1-C_3-alquil), em que exemplos de heteroarila são iguais àqueles ilustrados na definição acima, tal como grupo 2-furilmetila, grupo 3-furilmetila, grupo 2-tienilmetila, grupo 3-tienilmetila, grupo 1-imidazolilmetila, grupo 2-imidazolilmetila, grupo 2-tiazolilmetila, grupo 2-piridilmetila, grupo 3-piridilmetila, grupo 1-quinolilmetila ou os semelhantes.

"Solvato" refere-se a um complexo de estequiometria variável formada por um soluto (por exemplo, um composto de fórmula I) e um solvente. O solvente é um solvente farmaceuticamente aceitável como água preferivelmente; tal solvente pode não interferir com a atividade biológica do soluto.

"Opcionalmente" significa que o(s) evento(s) subseqüentemente descritos pode(m) ou não ocorrer, e inclui ambos os evsentos, que ocorrem, e eventos que não ocorrem.

O termo "substituído" refere-se uma substituição com um substituinte ou substituintes denominados, graus múltiplos de substituição sendo permitidos, a menos que de outro modo estabelecido.

Os compostos preferidos da presente invenção são compostos de fórmula I-A representados abaixo



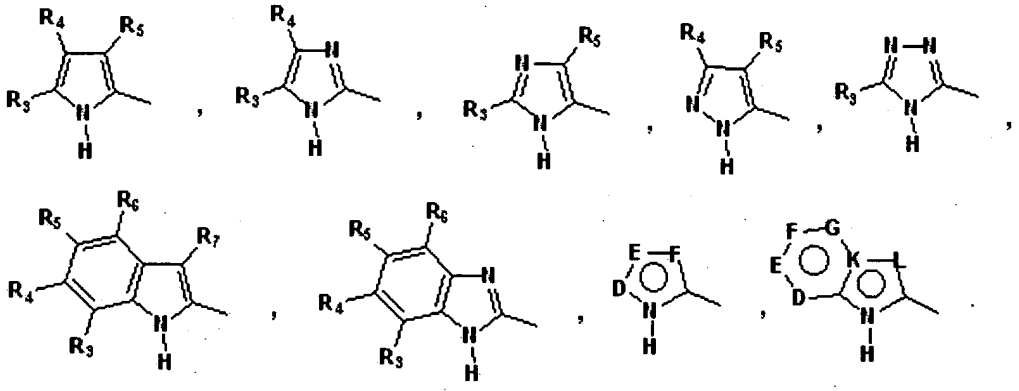
I-A

ou sais, hidratos ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis de tais compostos.

em que

R_1 e R_2 representa independentemente hidrogênio, -(C_1-C_6)alquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, arilalquila, heteroarilalquila, hidróxi, amino, aminoalquila, hidroxialquila, -(C_1-C_6)alcóxi ou R_1 e R_2 juntos podem formar um anel de (C_3-C_7)cicloalquila, uma ligação carbonila C=O ou uma ligação dupla de carbono;

P representa um anel (C_5-C_7)heterocicloalquila, (C5-C7)heterocicloalquenila ou um grupo heteroarila de fórmula



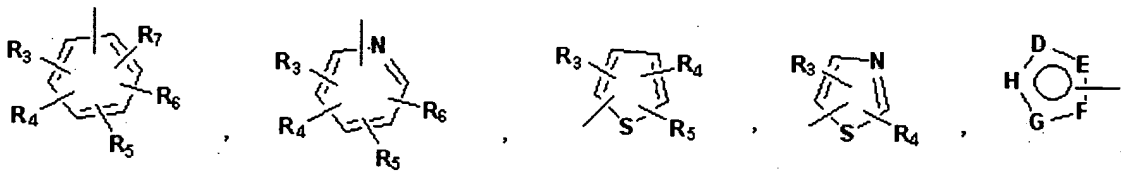
R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são substituentes de hidrogênio, halogênio, -NO_2, -(C_1-C_6)alquila, -(C_3-C_6)cicloalquila, -(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, arila, -OR_8, -NR_8R_9, -$C(=NR_{10})NR_8R_9$, -NR_8COR_9, $NR_8CO_2R_9$, $NR_8SO_2R_9$, -$NR_{10}CO\ NR_8R_9$, -SR_8, -$S(=O)R_8$, -$S(=O)_2R_8$, -$S(=O)_2NR_8R_9$, -$C(=O)R_8$, -C(O)-O-R_8, -$C(=O)NR_8R_9$, -$C(=NR_8)R_9$, or $C(=NOR_8)R_9$; em que opcionalmente dois substituintes são combinados com os átomos intermediários para formar uma heterocicloalquila bicíclica, anel arila ou heteroarila; em que cada anel é opcionalmente também substituído com 1 a 5 grupos halogênio, -CN, -(C_1-C_6)alquila, -O-(C_0-C_6)alquila, -O-(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -O-(-C_1-C_3)alquilarila, -O-(C_1-C_3)alquilheteroarila, -N((-C_0-C_6)alquil)((C_0-C_3)alquilarila) ou -N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_3-)alquilheteroarila) independentes;

R_8, R_9, R_{10} cada independentemente é hidrogênio, (C_1-C_6)alquila, (C_3-C_6)cicloalquila, (C_3-C_7)cicloalquilalquila, (C_2-C_6)alquenila, (C_2-C_6)alquinila,

halo-(C_1-C_6)alquila, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituentes de halogênios, -CN, -(C_1-C_6)alquila, -O-(C_0-C_6)alquila, -O-(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -N(C_0-C_6-alquil)$_2$,-N((C_0-C_6)alquil)((C_3-C_7-)cicloalquil) ou -N((C_0-C_6)alquil)(arila) independentes;

D, E, F, G, K e L em P independentemente representa -C(R_3)=, -C(R_3)=C(R_4)-,-C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R_3)- ou -S-;

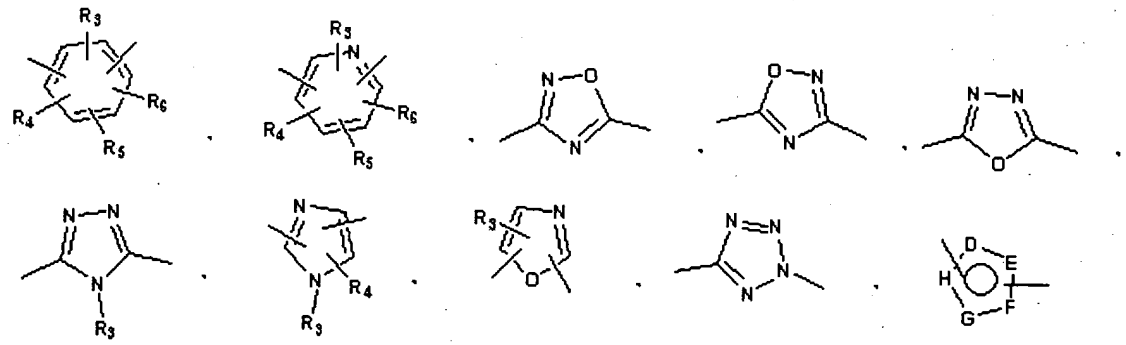
Q denota um grupo cicloalquila, arila ou heteroarila de fórmula



R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são como acima definido;

D, E, F, G e H em Q independentemente representa -C(R_3)=, -C(R_3)=C(R_4)-,-C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R_3)- ou -S-;

A é azo -N=N-, etila, etenila, etinila, -NR_8C(=O)-, -NR_8C(=O)-O-, -NR_8C(=O)-NR_9, NR_8S(=O)$_2$-, -C(=O)NR_8-, -O-C(=O)NR_8-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)$_2$-, -S(=O)$_2$NR_8-, -C(=O)-O-, -O-C(=O)-, -C(=NR_8)NR_9-, C(=NOR_8)NR_9-, -NR_8C(=NOR_9)-, =N-O-, -O-N=CH- ou um grupo arila ou heteroarila de fórmula



R_3, R_4, R_5 e R_6 independentemente são como acima definido;

D, E, F, G e H em A independentemente representam -C(R_3)=, -C(R_3)=C(R_4)-,-C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R_3)- ou -S-;

R_3, R_4, R_5 e R_6 independentemente são como acima definido;

B representa uma ligação simples, -C(=O)-(C_0-C_2)alquil-, -C(=O)-(C_2-C_6)alquenil-, -C(=O)-(C_2-C_6)alquinil-, -C(=O)-O-, -C(=O)NR_8-(C_0-C_2)alquil-, -C(=NR_8)NR_9, -S(=O)-(C_0-C_2)alquil-, -$S(=O)_2$-(C_0-C_2)alquil-, -$S(=O)_2NR_8$-(C_0-C_2)alquil-, C(=NR_8)-(C_0-C_2)alquil-, -C(=NOR_8)-(C_0-C_2)alquil- ou -C(=NOR_8)NR_9-(C_0-C_2)alquil-;

R_8 e R_9, independentemente são como acima definido;

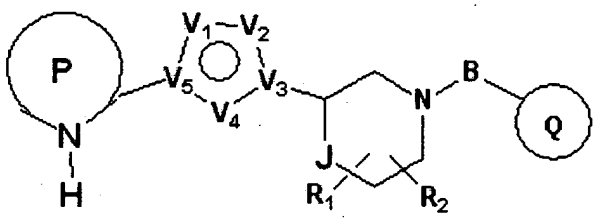
J representa uma ligação simples, -C(R_{10}, R_{11}), -O-, -N(R_{10})- ou -S-;

R_{10}, R_{11} independentemente são hidrogênio, -(C_1-C_6)alquila, -(C_3-C_6)cicloalquila, -(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, halo(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes de halogênio, -CN, -(C_1-C_6)alquila, -O(C_0-C_6)alquila, -O(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_6)alquil),-N((C_0-C_6)alquil)((C_3-C_7)cicloalquil) ou -N((C_0-C_6)alquil)(arila) independentes;

Qualquer N pode ser um N-óxido;

A presente invenção inclui ambos os estereoisômeros possíveis e inclui não apenas compostos racêmicos porém os enantiômeros individuais também.

Compostos particularmente preferidos da presente invenção são compostos de fórmula I-B



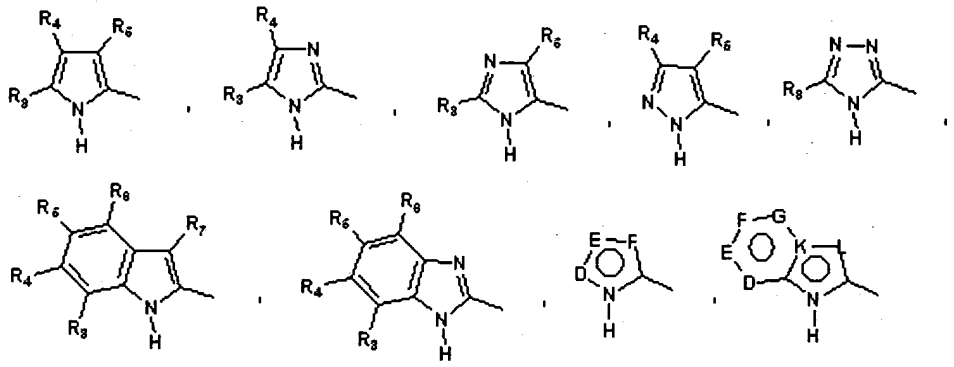
I-B

em que

R_1 e R_2 representam independentemente hidrogênio, -(C_1-C_6)alquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, arilalquila, heteroarilalquila, hidróxi, amino, aminoalquila, hidroxialquila, -(C_1-C_6)alcóxi ou R_1 e R_2 juntos podem formar um anel de (C3-C7)cicloalquila, uma ligação carbonila C=O ou uma li-

gação dupla de carbono;

P representa um anel (C_5-C_7)heterocicloalquila, (C_5-C_7)heterocicloalquenila ou um grupo heteroarila de fórmula

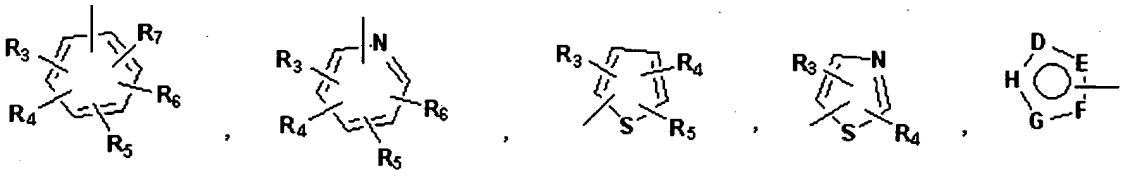


R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são substituintes de hidrogênio, halogênio, $-NO_2$, $-(C_1-C_6)$alquila, $-(C_3-C_6)$cicloalquila, $-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, $-(C_2-C_6)$alquenila, $-(C_2-C_6)$alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, arila, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(=NR_{10})NR_8R_9$, $-NR_8COR_9$, $NR_8CO_2R_9$, $NR_8SO_2R_9$, $-NR_{10}CO\ NR_8R_9$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NR_8R_9$, $-C(=O)R_8$, $-C(O)-O-R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=NR_8)R_9$, or $C(=NOR_8)R_9$; em que opcionalmente dois substituintes são combinados com os átomos intermediários para formar uma heterocicloalquila bicíclica, anel arila ou heteroarila; em que cada anel é opcionalmente também substituído com 1 a 5 grupos de halogênios, -CN, $-(C_1-C_6)$alquila, $-O-(C_0-C_6)$alquila, $-O-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), $-O-(-C_1-C_3)$alquilarila, $-O-(C_1-C_3)$alquilheteroarila, $-N((-C_0-C_6)$alquil$)((C_0-C_3)$alquilarila) ou $-N((C_0-C_6)$alquil$)((C_0-C_3-)$alquilheteroarila) independentes;

R_8, R_9, R_{10} cada independentemente é hidrogênio, (C_1-C_6)alquila, (C_3-C_6)cicloalquila, (C_3-C_7)cicloalquilalquila, (C_2-C_6)alquenila, (C_2-C_6)alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes de halogênios, -CN, $-(C_1-C_6)$alquila, $-O-(C_0-C_6)$alquila, $-O-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), $-N(C_0-C_6$-alquil$)_2$,$-N((C_0-C_6)$alquil$)((C_3-C_7-)$cicloalquil) ou $-N((C_0-C_6)$alquil$)$(arila) independentes;

D, E, F, G, K e L em P independentemente representam $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$,$-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ ou $-S-$;

Q denota um grupo cicloalquila, arila ou heteroarila de fórmula



R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são como acima definido;

D, E, F, G e H em Q independentemente representam $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$,$-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ ou $-S-$;

V_1, V_2, V_3, V_4 and V_5 representam independentemente $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$,$-C(=O)-$,

$-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ ou $-S-$;

B representa uma ligação simples, $-C(=O)-(C_0-C_2)$alquil-, $-C(=O)-(C_2-C_6)$alquenil-, $-C(=O)-(C_2-C_6)$alquinil-, $-C(=O)-O-$, $-C(=O)NR_8-(C_0-C_2)$alquil-, $-C(=NR_8)NR_9$, $-S(=O)-(C_0-C_2)$alquil-, $-S(=O)_2-(C_0-C_2)$alquil-, $-S(=O)_2NR_8-(C_0-C_2)$alquil-, $C(=NR_8)-(C_0-C_2)$alquil-, $-C(=NOR_8)-(C_0-C_2)$alquil- ou $-C(=NOR_8)NR_9-(C_0-C_2)$alquil-;

R_8 e R_9, independentemente são como acima definido;

J representa uma ligação simples, $-C(R_{10}, R_{11})$, $-O-$, $-N(R_{10})-$ ou $-S-$;

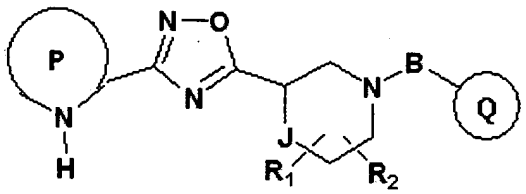
R_{10}, R_{11} independentemente são hidrogênio, $-(C_1-C_6)$alquila, $-(C_3-C_6)$cicloalquila, $-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, $-(C_2-C_6)$alquenila, $-(C_2-C_6)$alquinila, halo(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes de halogênio, $-CN$, $-(C_1-C_6)$alquila, $-O(C_0-C_6)$alquila, $-O(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, $-O$(arila), $-O$(heteroarila), $-N((C_0-C_6)$alquil$)((C_0-C_6)$alquil$)$,$-N((C_0-C_6)$alquil$)((C_3-C_7)$cicloalquil) ou $-N((C_0-C_6)$alquil$)$(arila) independentes;

Qualquer N pode ser um N-óxido;

A presente invenção inclui ambos os estereoisômeros possíveis e inclui não apenas compostos racêmicos, porém os enantiômeros individuais também.

Outros compostos preferidos da presente invenção são compostos de fórmu-

la I-C



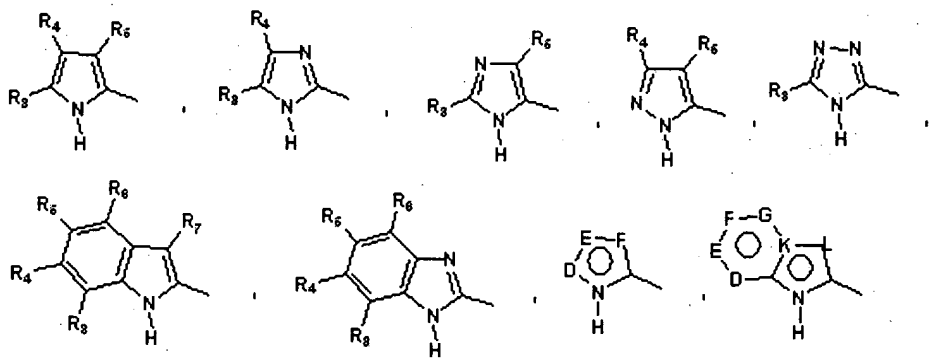
I-C

ou sais, hidratos ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis de tais compostos.

em que

R_1 e R_2 representam independentemente hidrogênio, -(C_1-C_6)alquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, arilalquila, heteroarilalquila, hidróxi, amino, aminoalquila, hidroxialquila, -(C_1-C_6)alcóxi ou R_1 e R_2 juntos podem formar um anel de (C_3-C_7)cicloalquila, uma ligação carbonila C=O ou uma ligação dupla de carbono;

P representa um anel (C_5-C_7)heterocicloalquila, (C_5-C_7)heterocicloalquenila ou um grupo heteroarila de fórmula



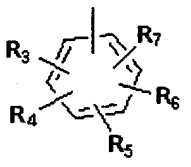
R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são substituintes de hidrogênio, halogênio, -NO_2, -(C_1-C_6)alquila, -(C_3-C_6)cicloalquila, -(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, arila, -OR_8, -NR_8R_9, -$C(=NR_{10})NR_8R_9$, -NR_8COR_9, $NR_8CO_2R_9$, $NR_8SO_2R_9$, -$NR_{10}CO$ NR_8R_9, -SR_8, -$S(=O)R_8$, -$S(=O)_2R_8$, -$S(=O)_2NR_8R_9$, -$C(=O)R_8$, -$C(O)$-O-R_8, -$C(=O)NR_8R_9$, -$C(=NR_8)R_9$, or $C(=NOR_8)R_9$; em que opcionalmente dois substituintes são combinados com os átomos intermediários para formar uma heterocicloalquila bicíclica, anel arila ou heteroarila; em que cada anel é opcionalmente também substituído com 1 a 5 grupos de halogênio, -CN, -(C_1-C_6)alquila, -O-(C_0-C_6)alquila, -O-

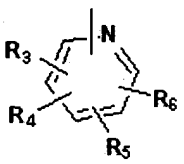
$(C_3\text{-}C_7)$cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -O-(-C_1-C_3)alquilarila, -O-(C_1-C_3)alquilheteroarila, -N((-C_0-C_6)alquil)((C_0-C_3)alquilarila) ou -N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_3-)alquilheteroarila) independentes;

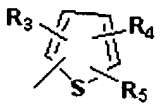
R_8, R_9, R_{10} cada independentemente é hidrogênio, (C_1-C_6)alquila, (C_3-C_6)cicloalquila, (C_3-C_7)cicloalquilalquila, (C_2-C_6)alquenila, (C_2-C_6)alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes de halogênio, -CN, -(C_1-C_6)alquila, -O-(C_0-C_6)alquila, -O-(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -N(C_0-C_6-alquil)$_2$,-N((C_0-C_6)alquil)((C_3-C_7-)cicloalquil) ou -N((C_0-C_6)alquil)(arila) independentes;

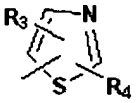
D, E, F, G, K e L em P independentemente representam -C(R_3)=, -C(R_3)=C(R_4)-,-C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R_3)- ou -S-;

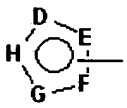
Q denota um grupo cicloalquila, arila ou heteroarila de fórmula



,


,


,


,


R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são como acima definido;

D, E, F, G e H em Q independentemente representam -C(R_3)=, -C(R_3)=C(R_4)-,-C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R_3)- ou -S-;

B representa uma ligação simples, -C(=O)-(C_0-C_2)alquil-, -C(=O)-(C_2-C_6)alquenil-, -C(=O)-(C_2-C_6)alquinil-, -C(=O)-O-, -C(=O)NR_8-(C_0-C_2)alquil-, -C(=NR_8)NR_9, -S(=O)-(C_0-C_2)alquil-, -S(=O)$_2$-(C_0-C_2)alquil-, -S(=O)$_2$NR_8-(C_0-C_2)alquil-, C(=NR_8)-(C_0-C_2)alquil-, -C(=NOR_8)-(C_0-C_2)alquil- ou -C(=NOR_8)NR_9-(C_0-C_2)alquil-;

R_8 e R_9, independentemente são como acima definido;

J representa uma ligação simples, -C(R_{10}, R_{11}), -O-, -N(R_{10})- ou -S-;

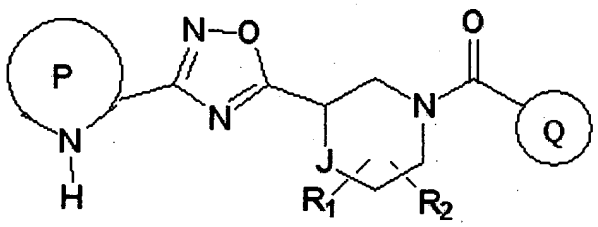
R_{10}, R_{11} independentemente são hidrogênio, -(C_1-C_6)alquila, -(C_3-C_6)cicloalquila, -(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, halo(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer

dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes de halogênios, -CN, -(C_1-C_6)alquila, -O(C_0-C_6)alquila, -O(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_6)alquil),-N((C_0-C_6)alquil)((C_3-C_7)cicloalquil) ou -N((C_0-C_6)alquil)(arila) independentes;

Qualquer N pode ser um N-óxido;

A presente invenção inclui ambos os estereoisômeros possíveis e inclui não apenas compostos racêmicos porém os enantiômeros individuais também.

Em outro aspecto, o composto desta invenção é representado pela fórmula (I-D) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.



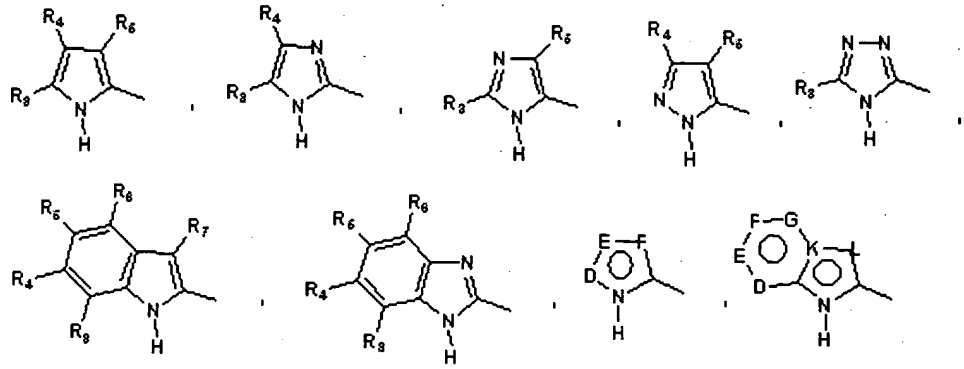
I-D

ou sais, hidratos ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis de tais compostos.

em que

R_1 e R_2 representa independentemente hidrogênio, -(C_1-C_6)alquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, arilalquila, heteroarilalquila, hidróxi, amino, aminoalquila, hidroxialquila, -(C_1-C_6)alcóxi ou R_1 e R_2 juntos podem formar um anel de (C_3-C_7)cicloalquila, uma ligação carbonila C=O ou uma ligação dupla de carbono;

P representa um anel (C_5-C_7)heterocicloalquila, (C_5-C_7)heterocicloalquenila ou um grupo heteroarila de fórmula

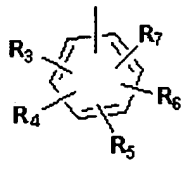


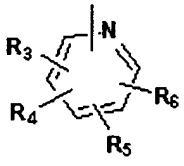
R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são hidrogênio, halogênio, $-NO_2$, $-(C_1-C_6)$alquila, $-(C_3-C_6)$cicloalquila, $-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, $-(C_2-C_6)$alquenila, $-(C_2-C_6)$alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, arila, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(=NR_{10})NR_8R_9$, $-NR_8COR_9$, $NR_8CO_2R_9$, $NR_8SO_2R_9$, $-NR_{10}CO\ NR_8R_9$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NR_8R_9$, $-C(=O)R_8$, $-C(O)-O-R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=NR_8)R_9$, or $C(=NOR_8)R_9$ substituintes; em que opcionalmente dois substituintes são combinados com os átomos intermediários para formar uma heterocicloalquila bicíclica, anel arila ou heteroarila; em que cada anel é opcionalmente também substituído com 1 a 5 grupos de halogênios, -CN, $-(C_1-C_6)$alquila, $-O-(C_0-C_6)$alquila, $-O-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), $-O-(-C_1-C_3)$alquilarila, $-O-(C_1-C_3)$alquilheteroarila, $-N((-C_0-C_6)$alquil$)((C_0-C_3)$alquilarila) ou $-N((C_0-C_6)$alquil$)((C_0-C_3-)$alquilheteroarila) independentes;

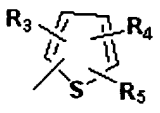
R_8, R_9, R_{10} cada independentemente é hidrogênio, (C_1-C_6)alquila, (C_3-C_6)cicloalquila, (C_3-C_7)cicloalquilalquila, (C_2-C_6)alquenila, (C_2-C_6)alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes de halogênios, -CN, $-(C_1-C_6)$alquila, $-O-(C_0-C_6)$alquila, $-O-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), $-N(C_0-C_6$-alquil$)_2$,$-N((C_0-C_6)$alquil$)((C_3-C_7-)$cicloalquil) ou $-N((C_0-C_6)$alquil$)$(arila) independentes;

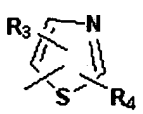
D, E, F, G, K e L em P independentemente representam $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$,$-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ ou $-S-$;

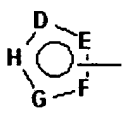
Q denota um grupo cicloalquila, arila ou heteroarila de fórmula



,


,


,


,


R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são como acima definido;

D, E, F, G e H em Q independentemente representam $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$,$-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ ou $-S-$;

J representa uma ligação simples, $-C(R_{10}, R_{11})$, $-O-$, $-N(R_{10})-$ ou -

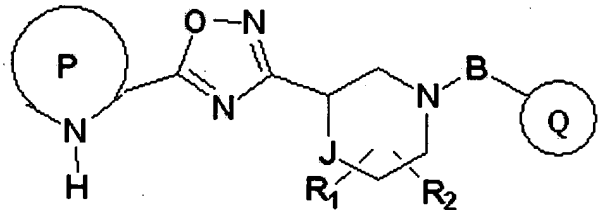
S-;

R_{10}, R_{11} independentemente são hidrogênio, -(C_1-C_6)alquila, -(C_3-C_6)cicloalquila, -(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, halo(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes de halogênios, -CN, -(C_1-C_6)alquila, -O(C_0-C_6)alquila, -O(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_6)alquil),-N((C_0-C_6)alquil)((C_3-C_7)cicloalquil) ou -N((C_0-C_6)alquil)(arila) independentes;

Qualquer N pode ser um N-óxido;

A presente invenção inclui ambos os estereoisômeros possíveis e inclui não apenas compostos racêmicos porém os enantiômeros individuais também.

Outro aspecto da invenção são os compostos da fórmula II-A



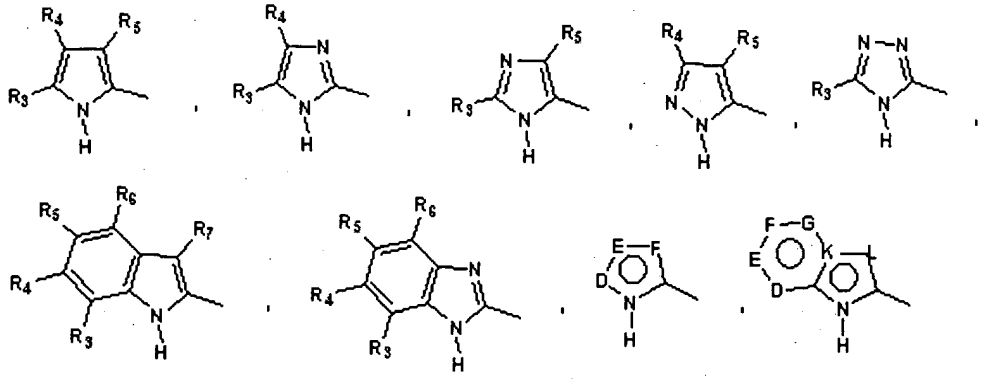
II-A

ou sais, hidratos ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis de tais compostos.

em que

R_1 e R_2 representam independentemente hidrogênio, -(C_1-C_6)alquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, arilalquila, heteroarilalquila, hidróxi, amino, aminoalquila, hidroxialquila, -(C_1-C_6)alcóxi ou R_1 e R_2 juntos podem formar um anel de (C_3-C_7)cicloalquila, uma ligação carbonila C=O ou uma ligação dupla de carbono;

P representa um anel (C_5-C_7)heterocicloalquila, (C_5-C_7)heterocicloalquenila ou um grupo heteroarila de fórmula

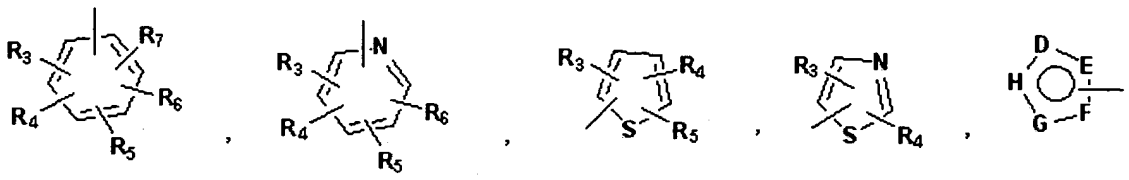


R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são hidrogênio, halogênio, $-NO_2$, $-(C_1-C_6)$alquila, $-(C_3-C_6)$cicloalquila, $-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, $-(C_2-C_6)$alquenila, $-(C_2-C_6)$alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, arila, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(=NR_{10})NR_8R_9$, $-NR_8COR_9$, $NR_8CO_2R_9$, $NR_8SO_2R_9$, $-NR_{10}CO\ NR_8R_9$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NR_8R_9$, $-C(=O)R_8$, $-C(O)-O-R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=NR_8)R_9$, or $C(=NOR_8)R_9$ substituintes; em que opcionalmente dois substituintes são combinados com os átomos intermediários para formar uma heterocicloalquila bicíclica, anel arila ou heteroarila; em que cada anel é opcionalmente também substituído com 1 a 5 grupos de halogênio, -CN, $-(C_1-C_6)$alquila, $-O-(C_0-C_6)$alquila, $-O-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), $-O-(-C_1-C_3)$alquilarila, $-O-(C_1-C_3)$alquilheteroarila, $-N((-C_0-C_6)$alquil$)((C_0-C_3)$alquilarila) ou $-N((C_0-C_6)$alquil$)((C_0-C_3-)$alquilheteroarila) independentes;

R_8, R_9, R_{10} cada independentemente é hidrogênio, (C_1-C_6)alquila, (C_3-C_6)cicloalquila, (C_3-C_7)cicloalquilalquila, (C_2-C_6)alquenila, (C_2-C_6)alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes de halogênio, -CN, $-(C_1-C_6)$alquila, $-O-(C_0-C_6)$alquila, $-O-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), $-N(C_0-C_6$-alquil$)_2$,$-N((C_0-C_6)$alquil$)((C_3-C_7-)$cicloalquil) ou $-N((C_0-C_6)$alquil$)$(arila) independentes;

D, E, F, G, K e L em P independentemente representa $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$,$-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ ou $-S-$;

Q denota um grupo cicloalquila, arila ou heteroarila de fórmula



R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são como acima definido;

D, E, F, G e H em Q independentemente representam $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$,$-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ ou $-S-$;

B representa uma ligação simples, $-C(=O)-(C_0-C_2)$alquil-, $-C(=O)-(C_2-C_6)$alquenil-, $-C(=O)-(C_2-C_6)$alquinil-, $-C(=O)-O-$, $-C(=O)NR_8-(C_0-C_2)$alquil-, $-C(=NR_8)NR_9$, $-S(=O)-(C_0-C_2)$alquil-, $-S(=O)_2-(C_0-C_2)$alquil-, $-S(=O)_2NR_8-(C_0-C_2)$alquil-, $C(=NR_8)-(C_0-C_2)$alquil-, $-C(=NOR_8)-(C_0-C_2)$alquil- ou $-C(=NOR_8)NR_9-(C_0-C_2)$alquil-;

R_8 e R_9, independentemente são como acima definido;

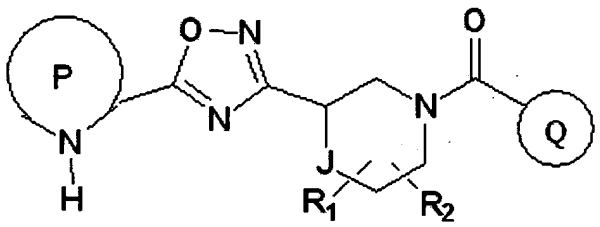
J representa uma ligação simples, $-C(R_{10}, R_{11})$, $-O-$, $-N(R_{10})-$ ou $-S-$;

R_{10}, R_{11} independentemente são hidrogênio, $-(C_1-C_6)$alquila, $-(C_3-C_6)$cicloalquila, $-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, $-(C_2-C_6)$alquenila, $-(C_2-C_6)$alquinila, halo(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes halogênios, -CN, $-(C_1-C_6)$alquila, $-O(C_0-C_6)$alquila, $-O(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), $-N((C_0-C_6)$alquil$)((C_0-C_6)$alquil),$-N((C_0-C_6)$alquil$)((C_3-C_7)$cicloalquil) ou $-N((C_0-C_6)$alquil$)$(arila) independentes;

Qualquer N pode ser um N-óxido;

A presente invenção inclui ambos os estereoisômeros possíveis e inclui não apenas compostos racêmicos porém os enantiômeros individuais também.

Uma modalidade da presente invenção inclui compostos da fórmula II-B



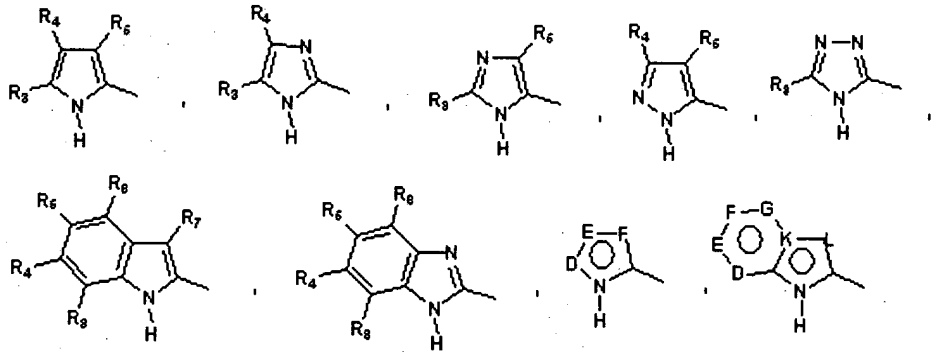
II-B

ou sais, hidratos ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis de tais compostos.

em que

R_1 e R_2 representa independentemente hidrogênio, -(C_1-C_6)alquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, arilalquila, heteroarilalquila, hidróxi, amino, aminoalquila, hidroxialquila, -(C_1-C_6)alcóxi ou R_1 e R_2 juntos podem formar um anel de (C_3-C_7)cicloalquila, uma ligação carbonila C=O ou uma ligação dupla de carbono;

P representa um anel (C_5-C_7)heterocicloalquila, (C_5-C_7)heterocicloalquenila ou um grupo heteroarila de fórmula



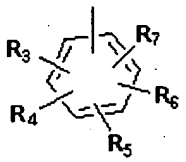
R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são hidrogênio, halogênio, -NO_2, -(C_1-C_6)alquila, -(C_3-C_6)cicloalquila, -(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, arila, -OR_8, -NR_8R_9, -$C(=NR_{10})NR_8R_9$, -NR_8COR_9, $NR_8CO_2R_9$, $NR_8SO_2R_9$, -$NR_{10}CO$ NR_8R_9, -SR_8, -$S(=O)R_8$, -$S(=O)_2R_8$, -$S(=O)_2NR_8R_9$, -$C(=O)R_8$, -$C(O)$-O-R_8, -$C(=O)NR_8R_9$, -$C(=NR_8)R_9$, or $C(=NOR_8)R_9$ substituintes; em que opcionalmente dois substituintes são combinados com os átomos intermediários para formar uma heterocicloalquila bicíclica, anel arila ou heteroarila; em que cada anel é opcionalmente também substituído com 1 a 5 halogênios independentes, -CN, -(C_1-C_6)alquila, -

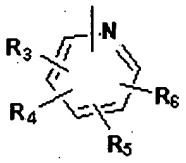
O-(C_0-C_6)alquila, -O-(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -O-(C_1-C_3)alquilarila, -O-(C_1-C_3)alquilheteroarila, -N((-C_0-C_6)alquil)((C_0-C_3)alquilarila) ou -N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_3-)alquilheteroarila) grupos;

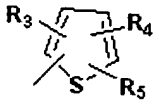
R_8, R_9, R_{10} cada independentemente é hidrogênio, (C_1-C_6)alquila, (C_3-C_6)cicloalquila, (C_3-C_7)cicloalquilalquila, (C_2-C_6)alquenila, (C_2-C_6)alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes de halogênios, -CN, -(C_1-C_6)alquila, -O-(C_0-C_6)alquila, -O-(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -N(C_0-C_6-alquil)$_2$,-N((C_0-C_6)alquil)((C_3-C_7-)cicloalquil) ou -N((C_0-C_6)alquil)(arila) independentes;

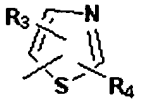
D, E, F, G, K e L em P independentemente representa -C(R_3)=, -C(R_3)=C(R_4)-,-C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R_3)- ou -S-;

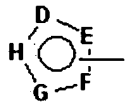
Q denota um grupo cicloalquila, arila ou heteroarila de fórmula



,


,


,


,


R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são como acima definido;

D, E, F, G e H em Q independentemente representam -C(R_3)=, -C(R_3)=C(R_4)-,-C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R_3)- ou -S-;

J representa uma ligação simples, -C(R_{10}, R_{11}), -O-, -N(R_{10})- ou -S-;

R_{10}, R_{11} independentemente são hidrogênio, -(C_1-C_6)alquila, -(C_3-C_6)cicloalquila, -(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, halo(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes de halogênios, -CN, -(C_1-C_6)alquila, -O(C_0-C_6)alquila, -O(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_6)alquil),-N((C_0-C_6)alquil)((C_3-C_7)cicloalquil) ou -N((C_0-C_6)alquil)(arila) independentes;

Qualquer N pode ser um N-óxido;

A presente invenção inclui ambos os estereoisômeros possíveis e inclui não apenas compostos racêmicos porém os enantiômeros individuais também.

Os compostos especificamente preferidos são :

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(2,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(3,4-Difluoro-fenil)-{3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(2,4-Difluoro-fenil)-{3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-2-metil-fenil)-{3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{3-[5-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(2,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{3-[5-(2H-pyrazol-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(3,4-Difluoro-fenil)-{3-[5-(2H-pyrazol-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{3-[5-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(3,4-diFluoro-fenil)-{3-[5-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona.

{(S)-3-[3-(1H-Indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona

(5-Metil-isoxazol-4-il)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{3-[5-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

{3-[5-(1H-Indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(5-Metil-isoxazol-4-il)-{(S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(2-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(2-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(5-Metil-isoxazol-4-il)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-nitro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{(R)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(5-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

{(S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona

{(S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(6-fluoro-piridin-3-il)-metanona

{(S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(2-fluoro-piridin-4-il)-metanona

{(S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona

{(S)-3-[3-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona

{(S)-3-[5-(4-Bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(6-fluoro-piridin-3-il)-metanona

{(S)-3-[3-(4-Bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona

{(S)-3-[3-(4-Bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(6-fluoro-piridin-3-il)-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{3-fluoro-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

{3,3-Difluoro-5-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona

{3,3-Dimetil-5-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(2-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-tetrazol-2-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(4-isopropil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-pirrolidin-1-il}-metanona

(3-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

{(S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(3-fluoro-piridin-4-il)-metanona

(2-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

{(S)-3-[5-(4-Bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(3-fluoro-piridin-4-il)-metanona

(3-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-

piperidin-1-il}-metanona
(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
{(S)-3-[3-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(6-fluoro-piridin-3-il)-metanona
{(S)-3-[3-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(2-fluoro-piridin-4-il)-metanona
{(S)-3-[3-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(3-fluoro-piridin-4-il)-metanona
{(S)-3-[3-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona
{(S)-3-[3-(4-Bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(3-fluoro-piridin-4-il)-metanona
(3-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
(3-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-ciano-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
5-{3-[(S)-1-(6-Fluoro-piperidina-3-carbonil)-piperidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-1H-pirrol-3-carbonitrilo
5-{3-[(S)-1-(2-Fluoro-piperidina-4-carbonil)-piperidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-1H-pirrol-3-carbonitrilo
5-{3-[(S)-1-(3-Fluoro-piperidina-4-carbonil)-piperidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-1H-pirrol-3-carbonitrilo
(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
(3-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[5-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
(3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-

piperidin-1-il}-metanona

{(S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-piridin-4-il-metanona

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[3-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona.

A presente invenção refere-se a sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis de compostos da fórmula I ou portadores ou excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

A presente invenção refere-se a um método de tratar ou prevenir uma condição em um mamífero, incluindo um humano, o tratamento ou prevenção da qual é afetado ou facilitado pelo efeito neuromodulador de moduladores alostéricos de mGluR5 e moduladores alostéricos particularmente positivos.

A presente invenção refere-se a um método útil para tratar ou prevenir distúrbios do sistema nervoso periférico e central tais como tolerância ou dependência, ansiedade, depressão, doença psiquiátrica tal comp psicose, dor inflamatória ou neuropática, dano de memória, doença de Alzheimer, isquemia, abuso e adicção de droga.

A presente invenção refere-se às composições farmacêuticas que fornecem de cerca de 0,01 a 1000 mg do ingrediente ativo por dose unitária. As composições podem ser administradas por qualquer rotina adequada. Por exemplo, oralmente na forma de cápsulas, parenteralmente na forma de soluções para injeção, topicamente na forma de unguentos ou loções, ocularmente na forma de loção para os olhos, retalmente na forma de supositórios.

As formulações farmacêuticas da invenção podem ser preparadas por métodos convencionais na técnica; a natureza da composição farmacêutica empregada dependerá da rotina de administração desejada. A dose diária geralmente varia de cerca de 0,05 a 2000 mg.

Métodos de Síntese

Compostos de fórmula geral I podem ser preparados por métodos conhecidos natécnica de síntese orgânica como mencionado em parte

pelos seguintes esquemas de síntese. Em todos os esquemas descritos abaixo, é bem entendido que os grupos de proteção para grupos sensíveis ou reativos são empregados onde necessário de acordo com princípios gerais de química. Os grupos de proteção são manipulados de acordo com métodos padrão de síntese orgânica (Green T.W. e Wuts P.G.M. (1991) *Protecting Grupos in Organic Synthesis*, John Wiley et Sons). Estes grupos são removidos em um estágio conveniente da síntese de composto empregando-se métodos que são facilmente evidentes para aqueles versados na técnica. A seleção de processo bem como as condições de reação e ordem de sua execução devem ser consistentes com a preparação de compostos de fórmula I.

O composto de fórmula I pode ser representado como uma mistura de enantiômeros, que podem ser resolvidos nos enantiômeros R ou S puros individuais. Se por exemplo, um enantiômero particular do composto de fórmula I for desejado, ele pode ser preparado por síntese assimétrica, ou por derivação com um auxiliar quiral, onde a mistura diastereomérica resultante é separada e o grupo auxiliar clivado fornece os enantiômeros desejados puros. Alternativamente, onde a molécula contém um grupo funcional básico tal como amino, ou um grupo funcional acídico tal como carboxila, esta resolução pode ser convenientemente realizada por cristalização fracional de vários solventes, dos sais dos compostos de fórmula I com ácido ótico ativo ou por outros métodos conhecidos na literatura, por exemplo, cromatografia de coluna quiral.

Resolução do produto final, um intermediário ou um material de partida pode ser realizada por qualquer método adequado conhecido na técnica como descrito por Eliel E.L., Wilen S.H. and Mander L.N. (1984) *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley-Interscience.

Muitos dos compostos heterocíclicos de fórmula I podem ser preparados empregando-se rotinas sintéticas bem conhecidas na técnica (Katrizky A.R. and. Rees C.W. (1984) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press).

O produto da reação pode ser isolado e purificado empregando

técnicas padrão, tal como extração, cromatografia, cristalização, destilação, e os semelhantes.

Os compostos de fórmula I-A em que W é um anel de piperidina 3-substituída podem ser preparados de acordo com as seqüências sintéticas ilustradas nos Esquemas 1 a 4.

em que

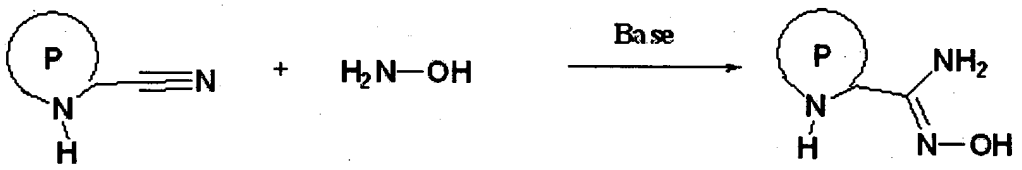
P é um anel heterocíclico com uma função N-H como definido acima.

Q é arila ou heteroarila como acima descrito

B representa -C(=O)-(C_0-C_2)alquil-.

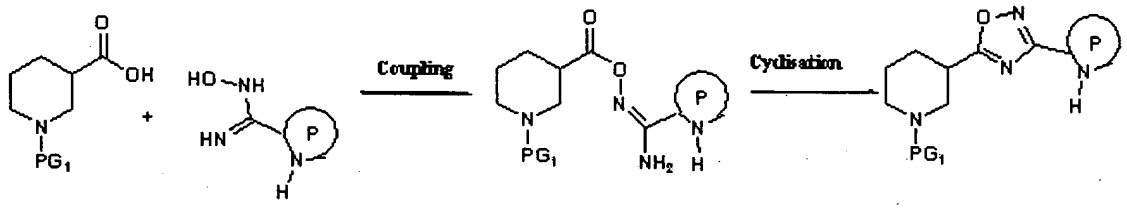
O material de partida amidoxima pode ser preparado por métodos conhecidos na técnica de síntese orgânica como mencionado em parte pelo seguinte Esquema de síntese 1.

Esquema 1



Sucessivamente, um derivado de nitrilo (por exemplo 4-fluorobenzilnitrilo) é reagido com hidroxilamina sob condições neutras ou básicas tais como trietilamina, diisopropil-etilamina, carbonato de sódio, hidróxido de sódio e os semelhantes em um solvente adequado (por exemplo, álcool metílico, álcool etílico). A reação tipicamente prossegue permitindo a temperatura de reação aquecer lentamente da temperatura ambiente para uma faixa de temperatura de 70°C até 80°C inclusive durante um tempo na faixa de cerca de 1 hora até 48 horas inclusive (veja, por exemplo, Lucca, George V. De; Kim, Ui T.; Liang, Jing; Cordova, Beverly; Klabe, Ronald M.; e outro; J.Med.Chem.; EN; 41; 13; 1998; 2411-2423, Lila, Christine; Gloanec, Philippe; Cadet, Laurence; Herve, Yolande; Fournier, Jean; e outro; Synth.Commun.; EN; 28; 23; 1998; 4419-4430 e veja: Sendzik, Martin; Hui, Hon C.; Tetrahedron Lett.; EN; 44; 2003; 8697-8700 e referências inclusas para reação sob condições neutras).

Esquema 2

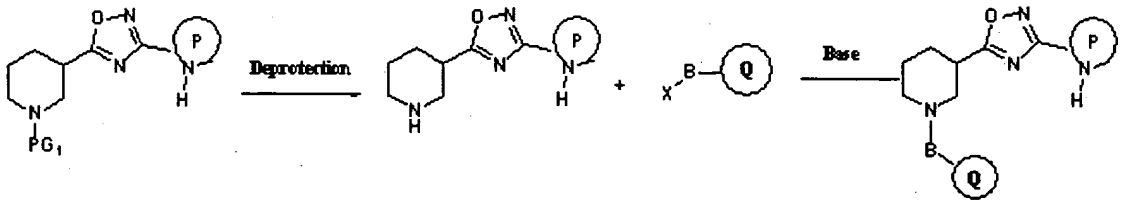


Legenda da figura:
Acoplamento
Ciclização

O derivado de amidoxima substituída (descrito no Esquema 1) pode ser convertido em um derivado de acil-amidoxima usando o método delineado no Esquema 2. No Esquema 2, PG_1 é um grupo de proteção de amino tal como terc-butiloxicarbonila, benziloxicarbonila, etoxicarbonila, benzila e os semelhantes. A reação de acoplamento pode ser promovida pelos reagentes de acoplamento conhecidos na técnica de síntese orgânica como EDCI (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida), DCC (N,N'-dicicloexilcarbodiimida), na presença de uma base adequada tal como trietilamina, diisopropil-etilamina, em um solvente adequado (por exemplo, tetraidrofurano, diclorometano, N,N-dimetilformamida, dioxano). Tipicamente, um co-catalisador tal como HOBT (hidróxi-benzotriazol), HOAT (1-hidróxi-7-azabenzotriazol) pode também estar presente na mistura de reação. A reação tipicamente prossegue em uma temperatura na faixa de temperatura ambiente até 60°C inclusive durante um tempo na faixa de de cerca de 2 horas até 12 horas para produzir o intermediário acil-amidoxima. A reação de ciclização pode ser realizada termicamente em uma faixa de temperatura de cerca de 80°C até cerca de 150°C durante um tempo na faixa de cerca de 2 horas até 18 horas (veja, por exemplo, Suzuki, Takeshi; Iwaoka, Kiyoshi; Imanishi, Naoki; Nagakura, Yukinori; Miyata, Keiji; e outro; Chem.Pharm.Bull.; EN; 47; 1; 1999; 120 - 122). O produto da reação pode ser isolado e purificado empregando-se técnicas padrão, tal como extração, cromatografia, cristalização, destilação, e os semelhantes.

A etapa final pode ser realizada ou por um processo descrito no Esquema 3 ou por um processo descrito no Esquema 4.

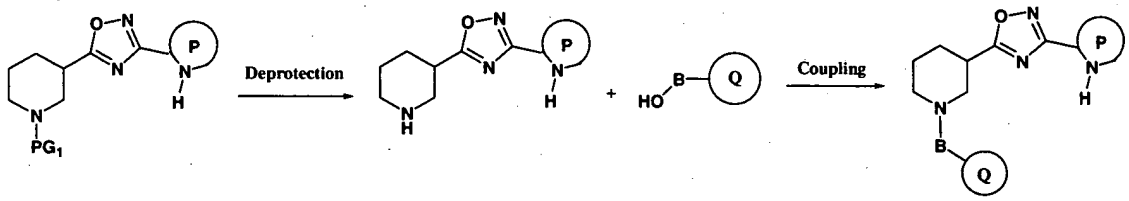
Esquema 3



Legendas do Esquema: Desproteção - Base

Como mostrado no Esquema 3, os grupos de proteção PG_1 são removidos usando métodos padrão. No Esquema 3, B é como acima definido, X' é halogênio, por exemplo, o derivado de piperidina é reagido com um cloreto de aril ou heteroaril acila usando métodos que são facilmente evidentes para aqueles versados na técnica. A reação pode ser promovida por uma base tal como trietilamina, diisopropilamina, piridina em um solvente adequado (por exemplo, tetraidrofurano, diclorometano). A reação tipicamente prossegue deixando a temperatura de reação aquecer lentamente de 0°C até a temperatura ambiente durante um tempo na faixa de cerca de 4 até 12 horas.

Esquema 4



Como mostrado no Esquema 4, os grupos de proteção PG_1 são removidos usando métodos padrão. A reação de acoplamento pode ser promovida por agentes de acoplamento conhecidos na técnica de síntese orgânica tal como EDCI (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida), DCC (N,N'-dicicloexil-carbodiimida) ou por agentes de acoplamento sustentados por polímero tal como carbodiimida sustentada por polímero (PS-DCC, ex Argonaut Technologies), na presença de uma base adequada tal como trietilamina, diisopropil-etilamina, em um solvente adequado (por exemplo, tetraidrofurano, diclorometano, N,N-dimetilformamida, dioxano). Tipicamente, um co-catalisador tal como HOBT (1-hidróxi-benzotriazol), HOAT (1-hidróxi-7-

azabenzotriazol) e os semelhantes pode também estar presente na mistura de reação. A reação tipicamente prossegue em temperatura ambiente durante um tempo na faixa de cerca de 2 horas até 12 horas.

Os compostos de fórmula II-B em que J é um CH2 e R1, R2 são H, podem ser preparados de acordo com as seqüências sintéticas ilustradas no Esquema 5.

em que

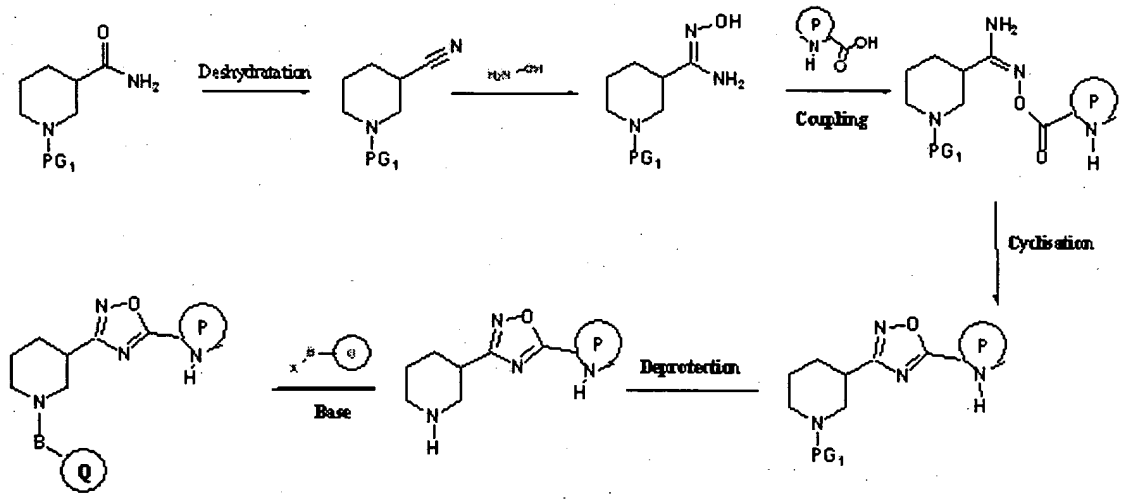
P é um anel heterocíclico com uma função N-H como definido acima

Q é arila ou heteroarila como acima descrito

B representa -C(=O)-(C_0-C_2)alquil-.

O anel de oxadiazol descrito abaixo é preparado seguindo rotinas sintéticas bem conhecidas na técnica (Katrizky A.R. e Rees W.C.(1984) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press).

Esquema 5



Legendas do Esquema:

Desidratação - Acoplamento - Base - Desproteção - Ciclização

O derivado de nitrilo de partida é reagido com hidroxilamina sob condições neutras ou básicas tal como trietilamina, diisopropil-etilamina, carbonato de sódio, hidróxido de sódio e os semelhantes em um solvente adequado (por exemplo, álcool metílico, álcool etílico). A reação tipicamente prossegue deixando a temperatura de reação aquecer lentamente da temperatura ambiente para uma faixa de temperatura de 70°C até 80°C inclusive,

durante um tempo na faixa de cerca de 1 hora até 48 horas inclusive (veja, por exemplo Lucca, George V. De; Kim, Ui T.; Liang, Jing; Cordova, Beverly; Klabe, Ronald M.; e outro; J.Med.Chem.; EN; 41; 13; 1998; 2411-2423, Lila, Christine; Gloanec, Philippe; Cadet, Laurence; Herve, Yolande; Fournier, Jean; e outro; Synth.Commun.; EN; 28; 23; 1998; 4419-4430 e veja: Sendzik, Martin; Hui, Hon C.; Tetrahedron Lett.; EN; 44; 2003; 8697-8700 e referências inclusas para reação sob condições neutras).

O derivado de amidoxima substituída (descrito no Esquema 5) pode ser convertido em um derivado de acil-amidoxima usando o método delineado no Esquema 1. No Esquema 1, PG_1 é um grupo de proteção de amino tal como terc-butiloxicarbonila, benziloxicarbonila, etoxicarbonila, benzila e os semelhantes. A reação de acoplamento pode ser promovida por agentes de acoplamento conhecidos na técnica de síntese orgânica tal como EDCI (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida), DCC (N,N'-dicicloexil-carbodiimida), na presença de uma base adequada tal como trietilamina, diisopropil-etilamina, em um solvente adequado (por exemplo, tetraidrofurano, diclorometano, N,N-dimetilformamida, dioxano). Tipicamente, um co-catalisador tal como HOBT (hidróxi-benzotriazol), HOAT (1-hidróxi-7-azabenzotriazol) pode também estar presente na mistura de reação. A reação tipicamente prossegue em uma temperatura na faixa de temperatura ambiente até 60°C inclusive durante um tempo na faixa de cerca de 2 horas até 12 horas para produzir o intermediário acil-amidoxima. A reação de ciclização pode ser realizada termicamente em uma faixa de temperatura de cerca de 80°C até cerca de 150°C durante um tempo na faixa de de cerca de 2 horas até 18 horas (veja, por exemplo, Suzuki, Takeshi; Iwaoka, Kiyoshi; Imanishi, Naoki; Nagakura, Yukinori; Miyata, Keiji; e outro, Chem.Pharm.Bull., EN, 47: 1, 1999, 120 - 122). De outra maneira a acil-amidoxima pode ser isolada e purificada empregando-se técnicas padrão e em seguida ciclizada. A reação de ciclização é tipicamente realizada sob condição básica tal como trietilamina, diisopropil-etilamina, carbonato de sódio, hidróxido de sódio e os semelhantes, em um solvente adequado (por exemplo, acetonitrilo, dioxano). A reação tipicamente prossegue em faixa de

temperatura de cerca de 80ºC a cerca de 150ºC durante um tempo na faixa de 2 horas até 18 horas.

O produto da reação pode ser isolado e purificado empregando-se técnicas padrão, tais como extração, cromatografia, cristalização, destilação, e semelhantes.

Em seguida, o grupo de proteção PG_1 é removido usando métodos padrão. No Esquema 5, B é como acima definido, X é halogênio ou hidroxila; por exemplo, o derivado de piperidina é reagido com um cloreto de aril ou heteroaril acila usando método que é facilmente evidente para aqueles versados na técnica. A reação pode ser promovida por uma base tal como trietilamina, diisopropilamina, piridina em um solvente adequado (por exemplo, tetraidrofurano, diclorometano). A reação tipicamente prossegue permitindo a temperatura de reação aquecer lentamente de 0°C até a temperatura ambiente durante um tempo na faixa de cerca de 4 até 12 horas.

Quando X é OH, a reação de acoplamento pode ser promovida por agentes de acoplamento conhecidos na técnica de síntese orgânica tal como EDCI (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida), DCC (N,N'-dicicloexil-carbodiimida) ou por agentes de acoplamento sustentados por polímero tal como carbodiimida sustentada por polímero (PS-DCC, ex Argonaut Technologies), na presença de uma base adequada tal como trietilamina, diisopropil-etilamina, em um solvente adequado (por exemplo, tetraidrofurano, diclorometano, N,N-dimetilformamida, dioxano). Tipicamente, um co-catalisador tal como HOBT (1-Hidróxi-benzotriazol), HOAT (1-Hidróxi-7-azabenzotriazol) e os semelhantes pode também estar presente na mistura de reação. A reação tipicamente prossegue em temperatura ambiente durante um tempo na faixa de de cerca de 2 horas até 12 horas.

Os compostos de fórmula I que são de natureza básica podem formar uma ampla variedade de diferentes sais farmaceuticamente aceitáveis com vários ácidos inorgânicos ou orgânicos. Estes sais são facilmente preparados tratando os compostos de base com uma quantidade substancialmente equivalente de ácido orgânico ou mineral escolhido em um solvente orgânico adequado tal como metanol, etanol ou isopropanol (veja Stahl P.H.,

Wermuth C.G., *Handbook of Pharmaceuticals Salts, Properties, Selection and Use*, Wiley, 2002).

Os seguintes exemplos não-limitantes destinam-se a ilustrar a invenção. Os dados físicos mencionados para os compostos exemplificados são consistentes com a estrutura designada daqueles compostos.

EXEMPLOS

A menos que de outro modo observado, todos os materiais de partida foram obtidos de fornecedores comerciais e usados sem outra purificação.

Especificamente, a seguinte abreviação pode ser usada nos exemplos e em toda a especificação.

g (gramas)	rt (temperatura ambiente)
mg (miligramas)	MeOH (metanol)
mL (mililitros)	
µl (microlitros)	Hz (Hertz)
M (molar)	LCMS (Espectro de Massa de Cromatografia Líquida)
MHz (megahertz)	HPLC (Cromatografia Líquida de Pressão Elevada)
mmol (milimoles)	NMR (Ressonância Magnética Nuclear)
Min (minutos)	1H (próton)
AcOEt (acetato de etila)	Na_2SO_4 (sulfato de sódio)
K_2CO_3 (carbonato de potássio)	$MgSO_4$ (sulfato de magnésio)
$CDCl_3$ (clorofórmio deuterado)	HOBT (1-hidroxibenzotriazol)
EDCI.HCl (1-3(Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, hidrocloreto)	RT (tempo de retenção)
EtOH (álcool etílico)	NaOH (hidróxido de sódio)
% (percentual)	h (hora)

DCM (diclorometano)	HCl (ácido hidroclórico)
DIEA (disopropil etil amina)	n-BuLi (n-butillítio)
Mp (ponto de fusão)	THF (tetraidrofurano)

Todas as referências à salmoura referem-se a uma solução aquosa saturada de NaCl. A menos que de outro modo indicado, todas as temperaturas são expressas em °C (graus Centígrados). Todas as reações são conduzidas sob uma atmosfera inerte em temperatura ambiente a menos que de outro modo indicado.

Espectros de ^{1}H NMR foram registrados em um Brucker 500MHz ou em um Brucker de 300MHz. Deslocamentos químicos são expressos em partes de milhão (ppm, unidades δ). As constantes de acoplamento são em unidades de hertz (Hz). Os padrões de desunião descrevem multiplicidades evidentes e são designados como s (singleto), d (dubleto), t (tripleto), q (quadrupleto), quint (quintupleto), m (multipleto).

LCMS foram registradas sob as seguintes condições :

Método A) Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. Coluna Waters XTerra MS C18 (50x4,6 mm, 2,5□m). Taxa de fluxo 1 mL/min Fase Móvel: fase A = água/CH_3CN 95/5 + 0,05% TFA, fase B = água/CH_3CN = 5/95 + 0,05% TFA. 0-1 minutos (A: 95%, B: 5%), 1-4 minutos (A: 0%, B: 100%), 4-6 minutos (A: 0%, B: 100%), 6-6,1 minutos (A: 95%, B: 5%). T= 35°C; detecção de UV: disposição de Fotodiodo Waters 996, 200-400nm.

Método B) Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. Coluna Waters XTerra MS C18 (50x4,6 mm, 2,5□m). Taxa de fluxo 1,2 mL/min Fase Móvel: fase A = água/CH_3CN 95/5 + 0,05% TFA, fase B = água/CH_3CN = 5/95 + 0,05% TFA.

0-0,8 minutos (A: 95%, B: 5%), 0,8-3,3 minutos (A: 0%, B: 100%), 3,3-5 minutos (A: 0%, B: 100%), 5-5,1 minutos (A: 95%, B: 5%). T= 35°C; detecção de UV: disposição de Fotodiodo Waters 996, 200-400nm.

Método C): Bomba 515, 2777 Administrador de Amostra, Micromass ZQ Único quádruplo (Waters). Coluna 2,1x50 mm de aço inoxidável embalada com 3,5□m SunFire RP C-18 (Waters); Taxa de fluxo 0,25 mL/min proporção de união MS : excreção / 1:4; Fase Móvel: fase A = água/acetonitrilo

95/5 + 0,1% TFA, fase B = água/acetonitrilo 5/95 + 0,1% TFA. 0-1,0 min (A: 98%, B: 2%), 1,0-5,0 min (A: 0%, B: 100%), 5,0-9,0 min (A: 0%, B: 100%), 9,1-12min (A: 98%, B: 2%); UV detection wavelength 254 nm; Volume de injeção: 5□l

Método D) Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. Coluna Waters Symmetry C18 (75x4,6 mm, 3,5□m). Taxa de fluxo 1,5 ml/min. Fase Móvel: fase A = água/CH_3CN 95/5 + 0,05% TFA, fase B = água/CH_3CN = 5/95 + 0,05% TFA. 0 - 0,5 minutos (A: 95%, B: 5%), 0,5-7 minutos (A: 0%, B: 100%), 7 - 8 minutos (A: 0%, B: 100%), 8 - 8,1 minutos (A: 95%, B: 5%). T= 35°C; detecção de UV: disposição de Fotodiodo Waters 996, 200 - 400nm.

Método E) Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. Coluna Waters Symmetry C18 (75x4,6 mm, 3,5□m). Taxa de fluxo 1,5 ml/min. Fase Móvel: fase A = água/CH_3CN 95/5 + 0,05% TFA, fase B = água/CH_3CN = 5/95 + 0,05% TFA. 0 - 0,1 minutos (A: 95%, B: 5%), 6 minutos (A: 0%, B: 100%), 6 - 8 minutos (A: 0%, B: 100%), 8,1 minutos (A: 95%, B: 5%). T= 35°C; detecção de UV: disposição de Fotodiodo Waters 996, 200 - 400nm.

Método F) Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. Coluna Waters Symmetry C18 (75x4,6 mm, 3,5□m). Taxa de fluxo 1,0 ml/min. Fase Móvel: fase A = água/CH_3CN 95/5 + 0,05% TFA, fase B = água/CH_3CN = 5/95 + 0,05% TFA. 0 - 1 minutos (A: 95%, B: 5%), 11 minutos (A: 0%, B: 100%), 11 - 12 minutos (A: 0%, B: 100%), 12,1 minutos (A: 95%, B: 5%). T= 35°C; detecção de UV: disposição de Fotodiodo Waters 996, 200 - 400nm.

Método G) Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. Coluna Waters Atlantis C18 (75x4,6 mm, 3,0□m). Taxa de fluxo 1,5 ml/min. Fase Móvel: fase A = água/CH_3CN 95/5 + 0,05% TFA, fase B = água/CH_3CN = 5/95 + 0,05% TFA. 0-0,5 minutos (A: 95%, B: 5%), 5,5 minutos (A: 0%, B: 100%), 5,5 - 8 minutos (A: 0%, B: 100%), 8,1 minutos (A: 95%, B: 5%). T= 35°C; detecção de UV: disposição de Fotodiodo Waters 996, 200-400nm.

Método H): sistema UPLC Waters Acquity, Micromass ZQ2000 Único quádruplo (Waters). Coluna 2,1*50 mm de aço inoxidável embalada com 1,7 □m Acquity UPLC-BEH; Taxa de fluxo 0,50 ml/min; Fase Móvel: fase A = água/acetonitrilo 95/5 + 0,05% TFA, fase B = água/acetonitrilo 5/95 + 0,05%

TFA. 0-0,1 min (A: 95%, B: 5%), 1,6min (A: 0%, B: 100%), 1,6 - 1,9min (A: 0%, B: 100%), 2,4 min (A: 95%, B: 5%); comprimento de onda de detecção de UV 254 nm.

Método I): sistema UPLC Waters Acquity, Micromass ZQ2000 Único quádruplo (Waters). Coluna 2,1*50 mm de aço inoxidável embalada com 1,7 □m Acquity UPLC-BEH; Taxa de fluxo 0,50 ml/min; Fase Móvel: fase A = água/acetonitrilo 95/5 + 0,05% TFA, fase B = água/acetonitrilo 5/95 + 0,05% TFA. 0 - 0,3 min (A: 95%, B: 5%), 3,3 min (A: 0%, B: 100%), 3,3 - 3,9 min (A: 0%, B: 100%), 4,4 min (A: 95%, B: 5%); comprimento de onda de detecção de UV 254 nm.

Método L): sistema UPLC Waters Acquity, Micromass ZQ2000 Único quádruplo (Waters). Coluna 2,1*50mm de aço inoxidável embalada com 1,7□m Acquity UPLC-BEH; Taxa de fluxo 0,50 ml/min; Fase Móvel: fase A = água/acetonitrilo 95/5 + 0,05% TFA, fase B = água/acetonitrilo 5/95 + 0,05% TFA. 0-0,1 min (A: 95%, B: 5%), 3,1 min (A: 0%, B: 100%), 3,1 - 3,9 min (A: 0%, B: 100%), 4,4 min (A: 95%, B: 5%); comprimento de onda de detecção de UV 254 nm.

Método M) Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. Coluna Waters Symmetry C18 (75x4,6 mm, 3,5□m). Taxa de fluxo 1,0 ml/min. Fase Móvel: fase A = água/CH_3CN 95/5 + 0,05% TFA, fase B = água/CH_3CN = 5/95 + 0,05% TFA. 0-0,1 minutos (A: 95%, B: 5%), 9 minutos (A: 0%, B: 100%), 9 - 12 minutos (A: 0%, B: 100%), 12,1 minutos (A: 95%, B: 5%). T= 35°C; detecção de UV: disposição de Fotodiodo Waters 996, 200 - 400nm.

Método N): sistema de HPLC : Waters Acquity, detector de MS: Waters ZQ2000. Coluna: Acquity UPLC-BEH C18 50x2,1mmx1,7um; Taxa de fluxo 0,4 ml/min; Fase Móvel: fase A = água/acetonitrilo 95/5 + 0,1% TFA, fase B = água/acetonitrilo 5/95 + 0,1% TFA. 0-0,25 min (A: 98%, B: 2%), 0,25-4,0 min (A: 0%, B: 100%), 4,0-5,0 min (A: 0%, B: 100%), 5,1-6 min (A: 98%, B: 2%); comprimento de onda de detecção de UV 254 nm.

Método O): sistema de HPLC : Waters Acquity, detector de MS: Waters ZQ2000. Coluna: Acquity UPLC-BEH C18 50x2,1mmx1,7um; Taxa de fluxo 0,6 ml/min; Fase Móvel: fase A = água/acetonitrilo 95/5 + 0,1% TFA, fase B

= água/acetonitrilo 5/95 + 0,1% TFA. 0-0,25min (A: 98%, B: 2%), 3,30 min (A: 0%, B: 100%), 3,3 - 4,0 min (A: 0%, B: 100%), 4,1 min (A: 98%, B: 2%); comprimento de onda de detecção de UV 254 nm.

Método P): sistema de HPLC : Waters Acquity, detector de MS: Waters ZQ2000. Coluna: Acquity UPLC-BEH C18 50x2,1mmx1,7um; Taxa de fluxo 0,3 ml/min; Fase Móvel: fase A = água/acetonitrilo 95/5 + 0,1% TFA, fase B = água/acetonitrilo 5/95 + 0,1% TFA. 0 - 0,5min (A: 98%, B: 2%), 2,0 min (A: 20%, B: 80%), 6,0min (A: 0%, B: 100%), 6,0-9,5min (A: 0%, B: 100%), 9,6 min (A: 98%, B: 2%), 9,6 - 11,0min (A: 98%, B: 2%); comprimento de onda de detecção de UV 254 nm.

Método Q): Bomba 1525u (Waters), 2777 Administrador de Amostra, Micromass ZQ2000 Único quádruplo (Waters); PDA detector: 2996 (Waters). Coluna 2,1*30 mm de aço inoxidável embalada com 3,0 □m Luna C18; Taxa de fluxo 0,25 ml/min proporção de união MS : excreção / 1:4; Fase Móvel: fase A = água/acetonitrilo 95/5 + 0,1% TFA, fase B = água/acetonitrilo 5/95 + 0,1% TFA. 0-1,0 min (A: 98%, B: 2%), 1,0 - 5,0 min (A: 0%, B: 100%), 5,0 - 9,0min (A: 0%, B: 100%), 9,1 - 12 min (A: 98%, B: 2%); comprimento de onda de detecção de UV 254 nm; Volume de injeção: 5□l.

Método R): Bomba 1525u (Waters), 2777 Administrador de Amostra, Micromass ZQ2000 Único quádruplo (Waters); PDA detector: 2996 (Waters). Coluna Fusion RP-C18, 20x2mm x2um; Taxa de fluxo 0,25 ml/min proporção de união MS : excreção / 1:4; Fase Móvel: fase A = água/acetonitrilo 95/5 + 0,1% TFA, fase B = água/acetonitrilo 5/95 + 0,1% TFA. 0 - 1,0min (A: 98%, B: 2%), 1,0 - 5,0min (A: 0%, B: 100%), 5,0 - 9,0min (A: 0%, B: 100%), 9,1 - 12min (A: 98%, B: 2%); comprimento de onda de detecção de UV 254 nm; Volume de injeção: 5□l.

Método S): Bomba 1525u (Waters), 2777 Administrador de Amostra, Micromass ZQ2000 Único quádruplo (Waters); PDA detector: 2996 (Waters). Coluna: Acquity UPLC-BEH C18 50x2,1mmx1,7um; Taxa de fluxo 0,25 ml/min proporção de união MS : excreção / 1:4; Fase Móvel: fase A = água/acetonitrilo 95/5 + 0,1% TFA, fase B = água/acetonitrilo 5/95 + 0,1% TFA. 0 - 1,0min (A: 98%, B: 2%), 1,0 - 5,0min (A: 0%, B: 100%), 5,0 - 9,0min

(A: 0%, B: 100%), 9,1 - 12min (A: 98%, B: 2%); comprimento de onda de detecção de UV 254 nm; Volume de injeção: 5□l.

Método T): Bomba 1525u (Waters), 2777 Administrador de Amostra, Micromass ZQ2000 Único quádruplo (Waters); PDA detector: 2996 (Waters).Column: Ascentis 100x2,1mm x 3um; Taxa de fluxo 0,3 ml/min; Fase Móvel: fase A = água/acetonitrilo 95/5 + 0,1% TFA, fase B = água/acetonitrilo 5/95 + 0,1% TFA. 0 - 0,5min (A: 98%, B: 2%), 2,0 min (A: 20%, B: 80%), 6,0 min (A: 0%, B: 100%), 6,0 - 9,5min (A: 0%, B: 100%), 9,6 min (A: 98%, B: 2%), 9,6 - 11,0 min (A: 98%, B: 2%); comprimento de onda de detecção de UV 254 nm.

Todos os espectros de massa foram tomados sob métodos de ionização de eletrovaporização (ESI).

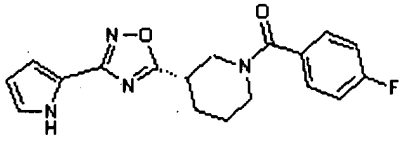
A maior parte da reação foi monitorada por cromatografia de camada fina em placas de sílica gel de 0,25 mm Macherey-Nagel (60F-2254), visualizadas com luz UV. Cromatografia de Coluna *Flash* foi realizada sobre sílica gel (220-440 malhas, Fluka).

Determinação de ponto de fusão foi realizada em um aparato Buchi B-540.

O forno de microondas usado em um aparato de Biotage (Optimizer™) equipado com uma sonda interna que monitora a temperatura de reação e pressão, e mantém a temperatura desejada por controle de computador.

Exemplo 1

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona



1(A) Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico

A uma solução de 1H-pirrol-2-carbonitrilo (0,110 mL, 1,3 mmol) em EtOH (2 mL), hidroxilamina (50% em peso solução aquosa, 0,318 mL,

5,2 mmol) foi adicionado em temperatura ambiente e a solução foi agitada sob refluxo durante 2 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer N-Hidróxi-1H-pirrol-2-carboxamidina que foi usado imediatamente para a etapa seguinte.

Uma mistura de N-Hidróxi-1H-pirrol-2-carboxamidina (1,3 mmol), ácido *S*-1-Boc-piperidina-3-carboxílico (0,3 g, 1,3 mmol), EDCI.HCl (0,374 g, 1,95 mmol) e HOBT (0,2 g, 1,3 mmol) em dioxano (6 mL) foi agitada durante 2 horas em temperatura ambiente, sob atmosfera de nitrogênio, então a mistura de reação foi aquecida sob refluxo durante 7 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (20 mL) e DCM (20 mL), as fases foram separadas e a camada orgânica foi lavada sequencialmente com água (20 mL x 2 vezes) e com NaOH de 1N (20 mL x 2 vezes). A camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida. Purificação do cru por cromatografia *flash* (sílica gel, eluente: DCM/MeOH/ 99/1/) forneceu 0,11 g de (S)-3-[3-(1H-Pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico éster de terc-butila de ácido.

Produção: 26%; (óleo marrom); LCMS (RT): 5,45 minutos (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 318,2 (MH+).

1(B) Hidrocloreto de (S)-3-[3-(1H-Pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina

Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(1H-Pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico (0,11 g, 0,35 mmol) foi dissolvido em dioxano (2 mL) e 2 mL de HCl de 4N (solução de dioxano) foram adicionados em gotas a 0°C. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para fornecer 76 mg (Produção: quantitativa) de hidrocloreto de (S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina como um sólido branco.

Produção: quantitativa; (sólido marrom); LCMS (RT): 0,65 minutos (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 218,2 (MH+).

1(C) (4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

A uma suspensão de hidrocloreto de (S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-

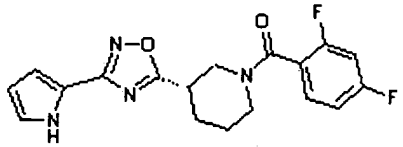
5-il]-piperidina (76 mg, 0,35 mmol) em diclorometano seco (15 mL), trietilamina (0,12 mL, 0,87 mmol) e cloreto de 4-fluorobenzoíla (0,045 mL, 0,38 mmol) foram adicionados em gotas a 0°C. A mistura de reação foi deixada aquecer em temperatura ambiente e agitada sob atmosfera de nitrogênio durante a noite. A solução foi então tratada com NaOH de 1N (10 mL) e as fases foram separadas. A camada orgânica foi lavada com água (5 mL) e com salmoura (5 mL), em seguida foi secado sobre Na_2SO_4 e evaporado sob pressão reduzida. O cru foi purificado por cromatografia *flash* (sílica gel, eluente: DCM/MeOH/NH_4OH 98:2:0,2) para fornecer 80 mg do composto título.

Produção: 58% (pó branco); ponto de fusão = 130 - 135°C; $[\alpha]_D^{20}$ = +118,13 (c = 1,02, MeOH); LCMS (RT): 6,63 minutos (Método O); MS (ES+) forneceu m/z: 341,2 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 11,52 (s br, 1H); 7,47 (dd, 2H); 7,23 (dd, 2H); 6,97 (m, 1H); 6,74 (m, 1H); 6,21 (m, 1H); 4,22 (m, 1H); 3,77 (m, 1H); 3,50 (dd, 1H); 3,35 (ddd, 1H); 3,27 (ddd, 1H); 2,24 (m, 1H); 1,96 (m, 1H); 1,82 (m, 1H); 1,63 (m, 1H).

Exemplo 2

(2,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1(C), iniciando de hidrocloreto de (S)-3-[3-(1H-Pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado como descrito no Exemplo 1(B)). O composto final foi purificado por HPLC preparativa.

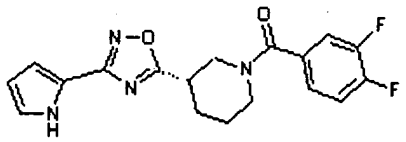
Produção de 20% (óleo marrom); LCMS (RT): 6,59 minutos (Método Q); MS (ES+) forneceu m/z: 359,1 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 11,53 (s br, 1H); 7,46 (ddd, 1H); 7,25 (ddd, 1H); 7,14 (ddd, 1H); 6,97 (m, 1H); 6,74 (m, 1H); 6,22 (m, 1H); 4,35 (s br, 1H); 3,91 (s br, 1H); 3,52 (dd, 1H); 3,40-3,18 (m, 2H); 2,24 (m, 1H); 1,97 (m, 1H);

1,82 (m, 1H); 1,62 (m, 1H).

Exemplo 3

(3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona



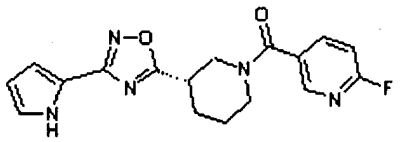
O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1(C), iniciando de hidrocloreto de (S)-3-[3-(1H-Pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado como descrito no Exemplo 1(B)). O composto final foi purificado por HPLC preparativa.

Produção: 25% (óleo marrom); LCMS (RT): 6,65 minutos (Método Q); MS (ES+) forneceu m/z: 359,1 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 11,54 (s br, 1H); 7,46 (m, 2H); 7,27 (m, 1H); 6,97 (m, 1H); 6,74 (m, 1H); 6,21 (m, 1H); 4,20 (m, 1H); 3,74 (m, 1H); 3,51 (dd, 1H); 3,41-3,23 (m, 2H); 2,24 (m, 1H); 1,95 (m, 1H); 1,82 (m, 1H); 1,64 (m, 1H).

Exemplo 4

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona.



Uma mistura de hidrocloreto de (S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (0,1 g, 0,39 mmol), preparada como descrito no Exemplo 1(B)), ácido 6-fluoronicotínico (66 mg, 0,47 mmol), HOAT (80 mg, 0,59 mmol), PS-DCC (ex Argonaut Technologies, 0,66 g, 0,79 mmol, carga: 1,2 mmol/g) e TEA (0,14 mL, 1 mmol) em diclorometano seco (10 mL) foi mantida durante a noite sob agitação orbital (IKA Vibrax VXR). A resina foi filtrada e lavada repetidamente com diclorometano; o filtrado foi lavado com HCl de 1N (10 mL x 2 vezes), com NaOH de 1N (aq.) (10 mL x 2 vezes) e com salmoura, em seguida foi secada sobre sulfato de sódio e evaporada

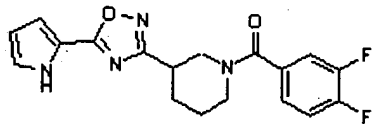
sob pressão reduzida. O cru foi purificado por cromatografia *flash* (sílica gel, eluente: AcOEt/ Hexano 7/3) para fornecer 28 mg de (6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona.

Produção: 23% (sólido branco); ponto de fusão = 131-132°C; $[\alpha]_D^{20}$ = +45,54 (c=0,67, MeOH); LCMS (RT): 7,04 minutos (Método Q); MS (ES+) forneceu m/z: 342,2 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 11,54 (s br, 1H); 8,32 (m, 1H); 8,03 (ddd, 1H); 7,22 (ddd, 1H); 6,97 (m, 1H); 6,74 (m, 1H); 6,22 (m, 1H); 4,22 (m, 1H); 3,76 (m, 1H); 3,55 (dd, 1H); 3,44 - 3,28 (m, 2H); 2,24 (m, 1H); 1,98 (m, 1H); 1,81 (m, 1H); 1,67 (m, 1H).

Exemplo 5

(3,4-Difluoro-fenil)-{3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona



5(A) Éster de terc-butila de ácido 3-carbamoil-piperidina-1-carboxílico.

Trietilamina (0,96 mL, 6,89 mmol) e em seguida cloroformiato de etila (0,69 mL, 7,23 mmol) foram adicionados em gotas a 0°C a uma solução de ácido 1-Boc-piperidina-3-carboxílico (1,58 g, 6,89 mmol) em clorofórmio (10 mL), sob atmosfera de nitrogênio. Após agitar 10 minutos a 0°C, NH_3 (gás) foi borbulhado dentro da solução durante 1 hora. A mistura de reação foi então agitada em temperatura ambiente durante 3 horas, 5% $NaHCO_3$ (aq) foram adicionados e as fases foram separadas. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida para fornecer o composto título, que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Produção: quantitativa; LCMS (RT): 3,31 minutos (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 229,0 (MH+).

5(B) Éster de terc-butila de ácido 3-ciano-piperidina-1-carboxílico

Oxicloreto de fósforo (0,64 mL, 6,89 mmol) foram adicionados em gotas a 0°C a uma solução de éster de terc-butila de ácido 3-carbamoil-

piperidina-1-carboxílico (1,58 g, 6,89 mmol) em piridina (15 mL), sob atmosfera de nitrogênio. Após agitar durante a noite em temperatura ambiente, acetato de etila foi adicionado e a solução foi lavada com 10% HCl (2 vezes). As fases foram separadas e os orgânicos foram secados sobre sulfato de sódio e evaporado até a secura sob pressão reduzida.

O composto título foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Produção: quantitativa; LCMS (RT): 4,48 minutos (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 211,1 (MH+).

5(C) Éster de terc-butila de ácido 3-(N-hidroxicarbamimidoil)-piperidina-1-carboxílico

Uma solução de éster de terc-butila de ácido 3-ciano-piperidina-1-carboxílico (1,4 g, 6,89 mmol) e hidroxilamina aquosa (50% em água, 1,7 mL, 27,5 mmol) em etanol (15 mL) foi refluxada durante 2 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para fornecer o composto título que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Produção: quantitativa; LCMS (RT): 2,71 minutos (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 244,0 (MH+).

5(D) Éster de terc-butila de ácido 3-[5-(1H-Pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico

Uma mistura de éster de terc-butila de ácido 3-(N-hidroxicarbamimidoil)-piperidina-1-carboxílico (0,4 g, 1,6 mmol), ácido 1H-pirrol-2-carboxílico (182 mg, 1,6 mmol), HOBT (248 mg, 1,6 mmol), EDCI.HCl (0,47 g, 2,5 mmol) e trietilamina seca (0,461 mL, 3,29 mmol) em dioxano seco (4 mL) foi mantida sob agitação at temperatura ambiente durante 20 horas, sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi então refluxada durante 5 horas e O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (15 mL) e acetato de etila (15 mL), as fases foram separadas e a camada orgânica foi lavada sequencialmente com água (10 mL, duas vezes), Na_2CO_3 de 1N (10 mL, duas vezes) e com salmoura. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e o solvente foi removido sob vácuo para fornecer um resíduo que foi purificado por cromatografia *fla-*

sh (sílica gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 4:1) para fornecer o composto título puro (110 mg).

Produção: 38%; LCMS (RT): 5,54 minutos (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 319,1 (MH+).

5(E) Hidrocloreto de 3-[5-(1H-Pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina

A uma solução de éster de terc-butila de ácido 3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico (0,110 g, 0,35 mmol) em diclorometano (5 mL), 1,5 mL de HCl de 4N (solução de dioxano) foram adicionados a 0°C e a mistura de reação foi deixada aquecer em temperatura ambiente e agitada durante 20 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para fornecer o composto título como um sólido branco, que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Produção: quantitativa; LCMS (RT): 2,25 minutos (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 219,1 (MH+).

5(F) (3,4-Difluoro-fenil)-{3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

A uma suspensão de hidrocloreto de 3-[5-(1H-Pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina (88 mg, 0,35 mmol) em diclorometano seco (5 mL), trietilamina (145 µL, 1 mmol) e 3,4-difluorobenzoíla cloreto (52 µL, 0,4 mmol) foram adicionados em gotas a 0°C. A mistura de reação foi deixada aquecer em temperatura ambiente e agitada durante 30 minutos sob atmosfera de nitrogênio. A solução foi então tratada com água (5 mL) e as fases foram separadas. A camada orgânica foi lavada subseqüentemente com HCl 0,5 N (10 mL, 2 vezes), 5% $NaHCO_3$ (10 mL, duas vezes), em seguida foi secado sobre Na_2SO_4 e evaporado sob pressão reduzida. O cru foi purificado por cromatografia *flash* (sílica gel, éter de petróleo eluente: AcOEt 1:1) para fornecer 49 mg do composto título.

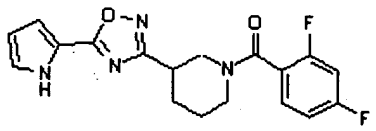
Produção: 70% (sólido branco); ponto de fusão = 177°C; LCMS (RT): 6,88 minutos (Método Q); MS (ES+) forneceu m/z: 359,1 (MH+).

H-NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 12,02 (s br, 1H); 7,44 (m, 2H); 7,26 (m, 1H); 7,12 (dd, 1H); 6,96 (dd, 1H); 6,30 (dd, 1H); 4,22 (m, 1H); 3,80 (m, 1H); 3,34

(dd, 1H); 3,22 (ddd, 1H); 3,10 (m, 1H); 2,19 (m, 1H); 1,96-1,76 (m, 2H); 1,64 (m, 1H).

Exemplo 6

(2,4-Difluoro-fenil)-{3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona



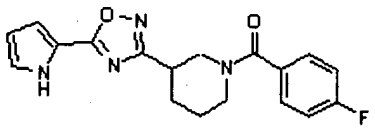
O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 5(F), iniciando de hidrocloreto de 3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina (preparado como descrito no Exemplo 5(E)). Purificação do composto final foi realizada por cromatografia *flash* em sílica gel (eluente: Hexano: AcOEt 1:1)

Produção: 61% (sólido branco); ponto de fusão = 151°C; LCMS (RT): 7,11 minutos (Método Q); MS (ES+) forneceu m/z: 359,1.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 12,02 (s br, 1H); 7,45 (m, 1H); 7,22 (m, 1H); 7,12 (m, 2H); 6,96 (d, 1H); 6,30 (dd, 1H); 4,57 (m br, 1H); 3,95 (m br, 1H); 3,44 - 3,13 (m, 2H); 3,05 (m, 1H); 2,19 (m, 1H); 1,96 - 1,74 (m, 2H); 1,59 (m, 1H).

Exemplo 7

(4-Fluoro-fenil)-{3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 5(F), iniciando de hidrocloreto de 3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina (preparado como descrito no Exemplo 5(E)). Purificação do composto final foi realizada por cromatografia *flash* em sílica gel (eluente: Hexano: AcOEt 1:1)

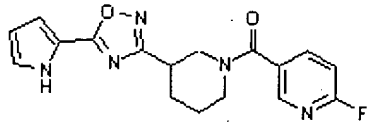
Produção: 52% (sólido branco); ponto de fusão = 158°C; LCMS (RT): 6,88 minutos (Método Q); MS (ES+) forneceu m/z: 341,2 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 12,03 (s br, 1H); 7,47 (dd, 2H); 7,22 (dd, 2H);

7,12 (dd, 1H); 6,96 (dd, 1H); 6,30 (dd, 1H); 4,26 (m, 1H); 3,83 (m, 1H); 3,32 (dd, 1H); 3,19 (ddd, 1H); 3,08 (m, 1H); 2,19 (m, 1H); 1,96-1,76 (m, 2H); 1,63 (m, 1H).

Exemplo 8

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona



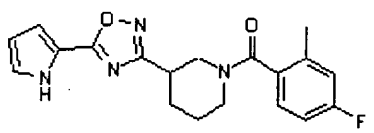
Uma mistura de hidrocloreto de 3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina (50 mg, 0,2 mmol; preparado como descrito no Exemplo 5(E)), ácido 6-fluoro-nicotínico (32 mg, 0,23 mmol), EDCI.HCl (56 mg, 0,3 mmol), HOBT (44 mg, 0,3 mmol) e TEA (0,083 mL, 0,59 mmol) em DCM (3 mL) foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, sob atmosfera de nitrogênio. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (5 mL) e acetato de etila (10 mL), as fases foram separadas e a camada orgânica foi lavada com Na_2CO_3 de 2N (5 mL x 2 vezes) e secada sobre Na_2SO_4. Evaporação do solvente sob pressão reduzida forneceu um sólido cru que foi purificado por cromatografia *flash* em sílica gel (eluente éter de petróleo / acetato de etila 1:1).

Produção: 56% (sólido branco); ponto de fusão = 143°C; LCMS (RT): 6,44 minutos (Método Q); MS (ES+) forneceu m/z: 342,1 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 12,03 (s br, 1H); 8,31 (m, 1H); 8,02 (ddd, 1H); 7,21 (ddd, 1H); 7,13 (dd, 1H); 6,96 (dd, 1H); 6,30 (dd, 1H); 4,24 (m, 1H); 3,81 (m, 1H); 3,46-3,21 (m, 2H); 3,13 (m, 1H); 2,19 (m, 1H); 1,97-1,76 (m, 2H); 1,65 (m, 1H).

Exemplo 9

(4-Fluoro-2-metil-fenil)-{3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no

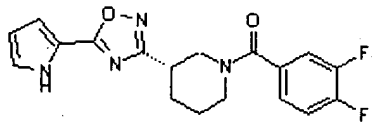
Exemplo 8, usando ácido 4-fluoro-2-metil-benzóico como ácido de escolha e iniciando de hidrocloreto de 3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina (preparado como descrito no Exemplo 5(E)). Purificação do composto final foi realizada por cromatografia *flash* em sílica gel (eluente éter de petróleo / acetato de etila 1:1)

Produção: 43% (sólido branco); ponto de fusão = 203°C; LCMS (RT): 6,68 minutos (Método Q); MS (ES+) forneceu m/z: 355,2 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 12,02 (s br, 1H); 7,22 (m, 1H); 7,15-6,92 (m, 4H); 6,30 (dd, 1H); 4,56 (m br, 1H); 3,79 (m br, 1H); 3,32 (dd, 1H); 3,21-2,99 (m, 2H); 2,24 (s, 3H); 2,19 (m, 1H); 1,96-1,72 (m, 2H); 1,58 (m, 1H).

Exemplo 10

(3,4-Difluorofenil)-{3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona



10(A) Éster de terc-butila de ácido (S)-3-carbamoil-piperidina-1-carboxílico.

Trietilamina (1,21mL, 8,72 mmol) e em seguida cloroformiato de etila (0,8 mL, 8,30 mmol) foram adicionados em gotas a 0°C a uma solução de ácido (S)-1-boc-piperidina-3-carboxílico (2 g, 8,72 mmol) em clorofórmio (40 mL), sob atmosfera de nitrogênio. Após agitar 10 minutos a 0°C, NH_3 (gás) foi borbulhado dentro da solução durante 1 hora. A mistura de reação foi então agitada em temperatura ambiente durante 3 horas, 5% de $NaHCO_3$ (aq) foram adicionados e as fases foram separadas. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida para fornecer o composto título, que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Produção: quantitativa; LCMS (RT): 3,31 minutos (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 229,0 (MH+).

10(B) Éster de terc-butila de ácido (S)-3-ciano-piperidina-1-carboxílico.

Oxicloreto de fósforo (812 µL, 8,72 mmol) foi adicionado em go-

tas a 0°C a uma solução de éster de terc-butila de ácido (S)-3-carbamoil-piperidina-1-carboxílico (2 g, 8,72 mmol) em piridina (20 mL), sob atmosfera de nitrogênio. Após agitar durante a noite em temperatura ambiente, acetato de etila foi adicionado e a solução foi lavada com 10% de HCl (2 vezes). As fases foram separadas e os orgânicos foram secados sobre sulfato de sódio e evaporados até a secura sob pressão reduzida. O composto título foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Produção: quantitativa; LCMS (RT): 4,48 minutos (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 211,1 (MH+).

10(C) Éster de terc-butila de ácido (S)-3-(N-hidroxicarbamimidoil)-piperidina-1-carboxílico.

Uma solução de éster de terc-butila de ácido (S)-3-ciano-piperidina-1-carboxílico (1,8 g, 8,72 mmol) e hidroxilamina aquosa (50% em água, 2,1 mL, 34,88 mmol) em etanol (20 mL) foi refluxada durante 2 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para fornecer o composto título que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Produção: quantitativa; LCMS (RT): 2,71 minutos (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 244,0 (MH+).

10(D) Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico.

Uma mistura de éster de terc-butila de ácido (S)-3-(N-hidroxicarbamimidoil)-piperidina-1-carboxílico (0,4 g, 1,6 mmol), preparada como descrito no exemplo 10(C), ácido 1H-pirrol-2-carboxílico (182 mg, 1,6 mmol), HOBT (248 mg, 1,6 mmol), EDCI.HCl (0,47 g, 2,5 mmol) e trietilamina seca (0,461 mL, 3,29 mmol) em dioxano seco (4 mL) foi mantida sob agitação em temperatura ambiente durante 20 horas, sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi então refluxada durante 5 horas e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (15 mL) e acetato de etila (15 mL), as fases foram separadas e a camada orgânica foi lavada sequencialmente com água (10 mL, duas vezes), 1N de Na_2CO_3 (10 mL, duas vezes) e com salmoura. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e o solvente foi removido sob vácuo para fornecer um resíduo

que foi purificado por cromatografia *flash* (sílica gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 4:1) para fornecer o composto título puro (110 mg).

Produção: 35%; LCMS (RT): 5,55 minutos (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 319,1 (MH+).

10(E) Hidrocloreto de (S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina.

A uma solução de éster de terc-butila de ácido (S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico (0,110 g, 0,35 mmol) em diclorometano (5 mL), 1,5 mL de 4N de HCl (solução de dioxano) foram adicionados a 0°C e a mistura de reação foi deixada aquecer em temperatura ambiente e agitada durante 20 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para fornecer o composto título como um sólido branco, que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Produção: quantitativa; LCMS (RT): 2,25 minutos (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 219,1 (MH+).

10(F) (3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona.

A uma suspensão de hidrocloreto de (S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina (88 mg, 0,35 mmol) em diclorometano seco (5 mL), trietilamina (145 µL, 1 mmol) e cloreto de 3,4-difluorobenzoíla (52 µL, 0,4 mmol) foram adicionados em gotas a 0°C. A mistura de reação foi deixada aquecer em temperatura ambiente e agitada durante 30 minutos sob atmosfera de nitrogênio. A solução foi então tratada com água (5 mL) e as fases foram separadas. A camada orgânica foi lavada subseqüentemente com 0,5 N de HCl (10 mL, 2 vezes), 5% de $NaHCO_3$ (10 mL, duas vezes), em seguida foi secada sobre Na_2SO_4 e evaporada sob pressão reduzida. O cru foi purificado por cromatografia *flash* (sílica gel, éter de petróleo eluente: AcOEt 1:1) para fornecer 49 mg do composto título.

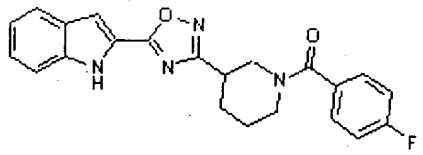
Produção: 48% (sólido branco); ponto de fusão = 168°C; LCMS (RT): 6,42 minutos (Método Q); MS (ES+) forneceu m/z: 359,2 (MH+).

H-NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 12,02 (s br, 1H); 7,50-7,38 (m, 2H); 7,27 (m, 1H); 7,12 (dd, 1H); 6,96 (dd, 1H); 6,30 (dd, 1H); 4,22 (m, 1H); 3,80 (m, 1H);

3,34 (dd, 1H); 3,22 (ddd, 1H); 3,10 (ddd, 1H); 2,19 (m, 1H); 1,97 - 1,76 (m, 2H); 1,63 (m, 1H).

Exemplo 11

(4-Fluoro-fenil)-{3-[5-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona



11(A) Éster de terc-butila de ácido 3-[5-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico.

Uma mistura de éster de terc-butila de ácido 3-(N-hidroxicarbamimidoil)-piperidina-1-carboxílico (0,3 g, 1,2 mmol, preparada como descrito no exemplo 5(C)), ácido 1H-indol-2-carboxílico (0,2 g, 1,2 mmol), HOBT (0,17 g, 1,2 mmol), EDCI.HCl (0,71 g, 3,7 mmol) e DIEA seco (0,631 mL, 3,7 mmol) em acetonitrilo seco (10 mL) foi aquecida a 130°C durante 30 minutos em um forno de microondas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e então o resíduo foi diluído com água (15 mL) e acetato de etila (15 mL), as fases foram separadas e a camada orgânica foi lavada sequencialmente com água (10 mL, duas vezes), 1N de Na_2CO_3 (10 mL, duas vezes) e com salmoura. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e o solvente foi removido sob vácuo para fornecer um resíduo que foi purificado por cromatografia *flash* (sílica gel, eluente: éter de petróleo : acetato de etila 4:1) para fornecer o composto título puro (120 mg).

Produção: 27%; LCMS (RT): 6,47 minutos (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 369,1 (MH+).

11(B) Hidrocloreto de 2-(3-piperidin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-1H-indol.

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 10(E) iniciando de éster de terc-butila de ácido 3-[5-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico (preparada como descrito no exemplo 11(A)).

Produção: quantitativa (pó branco); LCMS (RT): 3,06 minutos (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 269,1 (MH+).

11(C) (4-Fluoro-fenil)-{3-[5-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona.

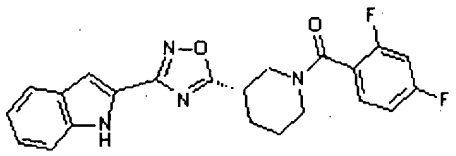
O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 10(F), usando hidrocloreto de 2-(3-piperidin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-1H-indol (preparado como descrito no Exemplo 11(B)). Purificação do composto final foi realizada por cromatografia *flash* em sílica gel (eluente: Hexano: AcOEt 6:4)

Produção: 64% (sólido branco); ponto de fusão = 199-201°C; LCMS (RT): 7,28 minutos (Método Q); MS (ES+) forneceu m/z: 391,2 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 12,04 (s br, 1H); 7,70 (dd, 1H); 7,53 (dd, 1H); 7,48 (dd, 2H); 7,34 (dd, 1H); 7,30 (ddd, 1H); 7,23 (dd, 2H); 7,13 (ddd, 1H); 4,31 (m, 1H); 3,85 (m, 1H); 3,38 (dd, 1H); 3,27 - 3,11 (m, 2H); 2,25 (m, 1H); 2,00 - 1,78 (m, 2H); 1,65 (m, 1H).

Exemplo 12

(2,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona.



12 (A) Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico.

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1 (A), iniciando de 1H-indol-2-carbonitrilo. Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico foi usado sem outra purificação.

Produção: quantitativa (óleo marrom); LCMS (RT): 6,41 minutos (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 369,1 (MH+).

12 (B) Hidrocloreto de 2-((S)-5-piperidin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-1H-indol.

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1 (B), iniciando de éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico.

Produção: quantitativa (sólido marrom); LCMS (RT): 2,63 minutos (Método B); MS (ES+) forneceu m/z: 269,1 (MH+).

12 (C) (2,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona.

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1 (C), iniciando de hidrocloreto de 2-((S)-5-piperidin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-1H-indol.

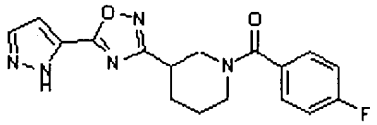
(2,4-difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona foi obtido puro após cromatografia de coluna *flash* (sílica gel, eluente: AcOEt: éter de petróleo 3:7).

Produção: 3% (sólido branco); LCMS (RT): 7,13 minutos (Método Q); MS (ES+) forneceu m/z: 409,3 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 11,67 (s br, 1H); 7,65 (d, 1H); 7,52 - 7,43 (m, 2H); 7,30 - 7,03 (m, 5H); 4,41 (m, 1H); 3,98 (m, 1H); 3,58 (dd, 1H); 3,45 - 3,19 (m, 2H); 2,29 (m,1H); 2,02 (m, 1H); 1,84 (m, 1H); 1,65 (m, 1H).

Exemplo 13

(4-Fluoro-fenil)-{3-[5-(2H-pirazol-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona.



13(A) Éster de terc-butila de ácido 3-[5-(2H-pirazol-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico.

Uma mistura de éster de terc-butila de ácido 3-(N-hidroxicarbamimidoil)-piperidina-1-carboxílico (0,5 g, 2,05 mmol, preparado como descrito no 5 (C)), ácido 2H-pirazol-3-carboxílico (0,23 mg, 2,05 mmol), HOBT (0,31 mg, 2,05 mmol), EDCI.HCl (0,59 g, 3,08 mmol) e trietilamina seca (1,1 mL, 4 mmol) em dioxano seco (8 mL) foi mantida sob agitação em temperatura ambiente durante 5 horas, sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi então diluída com DCM e lavada com 5% de $NaHCO_3$ e salmoura. A camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 e concentrada. O cru foi purificado em sílica gel (eluente: DCM: MeOH 20:1,5) para for-

necer 520 mg de éster de terc-butila de ácido 3-{[(hidroxiimino]-[(2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-metil}-piperidina-1-carboxílico (Produção: 75%; LCMS (RT): 3,18 minutos (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 338,06).

Uma solução de éster de terc-butila de ácido 3-{[(hidroxiimino]-[(2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-metil}-piperidina-1-carboxílico (0,52 g, 1,54 mmol) e trietilamina (0,43 mL, 3,086 mmol) em dioxano (4 mL) foi refluxada durante 14 horas e então o solvente foi parcialmente removido sob vácuo. O precipitado sólido foi filtrado para fornecer 360 mg do composto título.

Produção: 73% (sólido branco); LCMS (RT): 3,5 minutos (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 320,1 (MH+).

13(B) Hidrocloreto de 3-[5-(2H-pirazol-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina.

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 5(E) iniciando de éster de terc-butila de ácido 3-[5-(2H-pirazol-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico (preparado como descrito no exemplo 13(A)).

Produção: quantitativa (pó branco); LCMS (RT): 1,1 minutos (Método C); MS (ES+) forneceu m/z: 220,1 (MH+).

13(C) (4-Fluoro-fenil)-{3-[5-(2H-pirazol-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona.

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 5(F), usando hidrocloreto de 3-[5-(2H-pirazol-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina (preparado como descrito no Exemplo 13(B)). Purificação do composto final foi realizada por cromatografia *flash* em sílica gel (eluente: AcOEt: Hexano 3:1)

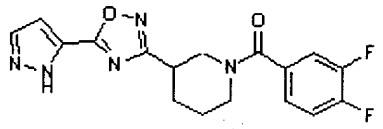
Produção: 62% (sólido branco amorfo); LCMS (T.R.): 6,90 minutos (Método Q); MS (ES+) forneceu m/z: 342,2 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 13,60 (s br, 1H); 7,93 (d, 1H); 7,47 (dd, 2H); 7,23 (dd, 2H); 6,92 (d, 1H); 4,23 (m, 1H); 3,83 (m, 1H); 3,37 (dd, 1H); 3,27-3,09 (m, 2H); 2,20 (m, 1H); 1,98-1,76 (m, 2H); 1,63 (m, 1H).

Exemplo 14

(3,4-Difluoro-fenil)-{3-[5-(2H-pirazol-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-

metanona.



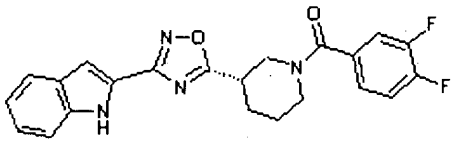
O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 5(F), usando hidrocloreto de 3-[5-(2H-pirazol-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina (preparado como descrito no Exemplo 13(B)). Purificação do composto final foi realizada por cromatografia *flash* em sílica gel (eluente: AcOEt : éter de petróleo 3:1)

Produção: 54% (sólido branco amorfo); LCMS (RT): 7,07 minutos (Método Q); MS (ES+) forneceu m/z: 360,2 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 13,61 (s br, 1H); 7,93 (d, 1H); 7,51-7,39 (m, 2H); 7,27 (m, 1H); 6,92 (d, 1H); 4,19 (m, 1H); 3,79 (m, 1H); 3,39 (dd, 1H); 3,30-3,11 (m, 2H); 2,19 (m, 1H); 2,00-1,76 (m, 2H); 1,64 (m, 1H).

Exemplo 15

(3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona.



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1 (C), iniciando de hidrocloreto de 2-((S)-5-piperidin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-1H-indol (preparado como descrito no exemplo 12 (B)).

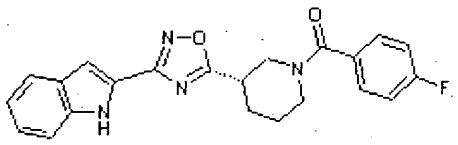
(3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona foi obtido puro após cromatografia de coluna *flash* (sílica gel, eluente: AcOEt : éter de petróleo 3:7).

Produção: 13% (sólido branco); ponto de fusão = 93-94°C; LCMS (RT): 7,11 minutos (Método Q); MS (ES+) forneceu m/z: 409,2 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 11,70 (s br, 1H); 7,64 (d, 1H); 7,53-7,42 (m, 3H); 7,28 (m, 1H); 7,22 (dd, 1H); 7,12 (s br, 1H); 7,07 (dd, 1H); 4,24 (m, 1H); 3,73 (m, 1H); 3,57 (dd, 1H); 3,45 (m, 1H); 3,31 (m, 1H); 2,26 (m, 1H); 2,02 (m, 1H); 1,82 (m, 1H); 1,67(m, 1H).

Exemplo 16

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona.



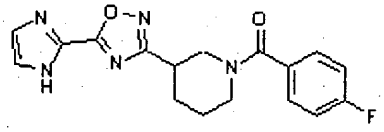
O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1 (C), iniciando de hidrocloreto de 2-((S)-5-piperidin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-1H-indol (preparado como descrito no exemplo 12 (B)). (4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona foi obtida pura após cromatografia de coluna *flash* (sílica gel, eluente: AcOEt : éter de petróleo 3:7).

Produção: 18% (sólido branco); LCMS (RT): 6,99 minutos (Método Q); MS (ES+) forneceu m/z: 391,2 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 11,70 (s, 1H); 7,64 (d, 1H); 7,48 (m, 3H); 7,28-7,18 (m, 3H); 7,12 (m, 1H); 7,07 (dd, 1H); 4,27 (m, 1H); 3,78 (m, 1H); 3,56 (dd, 1H); 3,43 (m, 1H); 3,30 (ddd, 1H); 2,30 (m, 1H); 2,01 (m, 1H); 1,84 (m, 1H); 1,67 (m, 1H).

Exemplo 17

(4-Fluoro-fenil)-{3-[5-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona.



17(A) Éster de terc-butila de ácido 3-[5-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico.

Uma mistura de éster de terc-butila de ácido 3-(N-hidroxicarbamidoil)-piperidina-1-carboxílico (0,25 g, 1,03 mmol, preparado como descrito no exemplo 5 (C)), ácido 1H-imidazol-2-carboxílico (116 mg, 1,03 mmol), HOBT (161 mg, 1,05 mmol), EDCI.HCl (0,3 g, 1,55 mmol) e trietilamina seca (0,29 mL, 2,05 mmol) em DCM seco (10 mL) foi agitada durante 4 horas em temperatura ambiente, sob atmosfera de nitrogênio. A solução

foi então concentrada sob vácuo e o cru foi purificado em sílica gel (eluente: DCM: MeOH 20:1) para fornecer 100 mg de éster de terc-butila de ácido 3-{[(hidroxiimino]-[(1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-metil}-piperidina-1-carboxílico (Produção: 29%; LCMS (RT): 2,54 minutos (Método B); MS (ES+) forneceu m/z: 357,95 (MH+).).

Uma solução de éster de terc-butila de ácido 3-{[(hidroxiimino]-[(1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-metil}-piperidina-1-carboxílico (0,1 g, 0,3 mmol) e DIEA (0,043 mL, 0,3 mmol) em MeCN (4 mL) foi aquecida durante 30 minutos a 150° em um tubo selado sob irradiação de microondas. Sob resfriamento um sólido branco precipitou-se, o qual foi coletado por filtração para fornecer 43 mg do composto título.

Produção: 45% (sólido branco); LCMS (RT): 2,97 minutos (Método B); MS (ES+) forneceu m/z: 320,1(MH+).

17(B) Trifluoroacetato de 3-[5-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina.

Éster de terc-butila de ácido 3-[5-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico (40 mg, 0,125 mmol), preparado como descrito no exemplo 17 (A), foi dissolvido em DCM (1mL) e TFA (1mL) foi adicionado. A solução foi agitada durante 30 minutos e então o solvente foi removido sob vácuo para fornecer o composto título como uma goma incolor, que foi usada sem outra purificação.

Produção: quantitativa (goma incolor); LCMS (RT): 0,65 minutos (Método B); MS (ES+) forneceu m/z: 220,1(MH+).

17(C) (4-Fluoro-fenil)-{3-[1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona.

Cloreto de 4-fluorobenzoíla (16 µL, 0-13 mmol) foi adicionado à uma solução agitada de trifluoroacetato de 3-[5-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina (preparada como descrito no exemplo 19 (B)) e trietilamina (35 µL, 0,25 mmol) em DCM seco (2 mL). A solução foi agitada sob atmosfera de nitrogênio durante 2 horas e então concentrada sob vácuo. Purificação do cru foi realizada por cromatografia *flash* em sílica gel (eluente: DCM : MeOH 20:1). O composto título foi obtido como um sólido branco (35

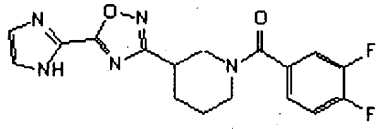
mg).

Produção: 81% (sólido branco amorfo); LCMS (RT): 5,58 minutos (Método Q); MS (ES+) forneceu m/z: 342,1 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 343K), δ (ppm): 8,80 (s br, 1H); 7,47 (dd, 2H); 7,36 (s, 2H); 7,23 (dd, 2H); 4,29 (m, 1H); 3,83 (m, 1H); 3,34 (dd, 1H); 3,25-3,08 (m, 2H); 2,22 (m, 1H); 1,98-1,77 (m, 2H); 1,64 (m, 1H).

Exemplo 18

(3,4-Difluoro-fenil)-{3-[5-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona.



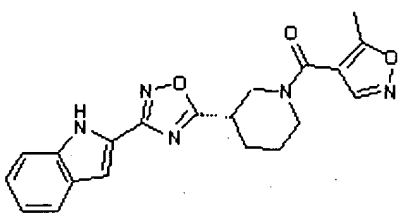
O composto título foi obtido seguindo o procedimento experimental descrito no exemplo 17(C), iniciando de trifluoroacetato de 3-[5-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina (preparado como descrito no exemplo 17(B)) e cloreto de 3,4-difluorobenzoíla. Purificação foi realizada por trituração de éter de dietila para fornecer (3,4-difluoro-fenil)-{3-[5-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona como um sólido branco.

Produção: 60% (sólido branco); ponto de fusão =148,5-148,9°C; LCMS (RT): 6,73 minutos (Método Q); MS (ES+) forneceu m/z: 360,2 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 343K), δ (ppm): 13,51 (s br, 1H); 7,52-7,38 (m, 3H); 7,32-7,20 (m, 2H); 4,21 (m, 1H); 3,79 (m, 1H); 3,45-3,08 (m, 3H); 2,29-2,14 (m, 1H); 2,12-1,46 (m, 3H).

Exemplo 19

{(S)-3-[3-(1H-Indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona.



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 4,

iniciando de hidrocloreto de 2-((S)-5-piperidin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-1H-indol (preparado como descrito no exemplo 12 (B)) e usando ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico como o ácido de escolha.

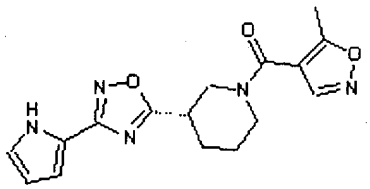
{(S)-3-[3-(1H-Indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona foi obtido puro após cromatografia de coluna *flash* (sílica gel, eluente: DCM).

Produção: 5% (pó branco); ponto de fusão =163-164 °C; LCMS (RT): 6,63 minutos (Método Q); MS (ES+) forneceu m/z: 378,2 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 373K), δ (ppm): 11,48 (s br, 1H); 8,54 (s, 1H); 7,64 (d, 1H); 7,51 (d, 1H); 7,22 (dd, 1H); 7,12 (m, 1H); 7,07 (dd, 1H); 4,27 (dd, 1H); 3,80 (ddd, 1H); 3,63 (dd, 1H); 3,48-3,33 (m, 2H); 2,48 (s, 3H); 2,30 (m, 1H); 2,04 (m, 1H); 1,88 (m, 1H); 1,68 (m, 1H).

Exemplo 20

(5-Metil-isoxazol-4-il)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona.



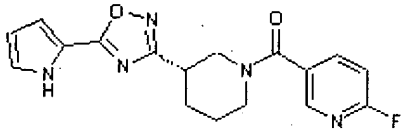
O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 4, iniciando de hidrocloreto de (S)-3-[3-(1H-Pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado como descrito no exemplo 1 (B)) e usando ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico como o ácido de escolha. (5-Metil-isoxazol-4-il)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona foi obtido puro após cromatografia de coluna *flash* (sílica gel, eluente: hexano/acetato de etila 3:7).

Produção: 60% (pó branco); ponto de fusão =125-127°C; $[\alpha]_D^{20}$ = +47,8 (c=0,68, MeOH); LCMS (RT): 6,01 minutos (Método Q); MS (ES+) forneceu m/z: 328,1 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 373K), δ (ppm): 11,32 (s br, 1H); 8,52 (s, 1H); 6,97 (m, 1H); 6,74 (m, 1H); 6,22 (m, 1H); 4,22 (dd, 1H); 3,78 (ddd, 1H); 3,58 (dd, 1H); 3,36 (m, 2H); 2,46 (s, 3H); 2,24 (m, 1H); 2,06-1,79 (m, 2H); 1,66 (m, 1H).

Exemplo 21

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona.



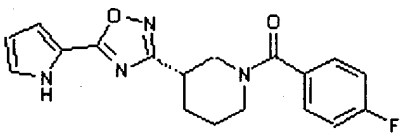
O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 8, iniciando de hidrocloreto de ((S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina (preparado como descrito no exemplo 10 (E)) e usando ácido 6-fluoro-piridina-3-carboxílico como o ácido de escolha. (6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona foi obtido puro após cromatografia de coluna *flash* (sílica gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 1:1).

Produção: 49% (sólido branco); ponto de fusão =147 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = +118,45 (c=1,005, MeOH); LCMS (RT): 6,03 minutos (Método Q); MS (ES+) forneceu m/z: 342,1 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 343K), δ (ppm): 12,05 (s br, 1H); 8,32 (m, 1H); 8,03 (ddd, 1H); 7,21 (ddd, 1H); 7,13 (dd, 1H); 6,96 (dd, 1H); 6,30 (dd, 1H); 4,23 (m, 1H); 3,81 (m, 1H); 3,37 (dd, 1H); 3,26 (ddd, 1H); 3,13 (m, 1H); 2,19 (m, 1H); 1,97-1,76 (m, 2H); 1,66 (m, 1H).

Exemplo 22

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona.



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1(C), iniciando de hidrocloreto de ((S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina (preparado como descrito no exemplo 10 (E)) e usando cloreto de 4-fluorobenzoíla como o agente de acilação.

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona foi obtida pura após cromatografia de coluna *flash* (sílica gel, elu-

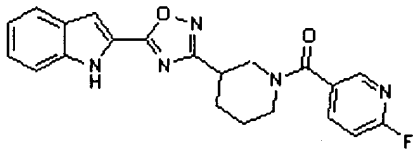
ente: éter de petróleo / acetato de etila 1:1).

Produção: 54% (sólido branco); ponto de fusão =181°C; $[\alpha]_D^{20}$ = +108,05 (c=0,975, MeOH); LCMS (RT): 6,41 minutos (Método Q); MS (ES+) forneceu m/z: 341,2 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 343K), δ (ppm): 12,04 (s br, 1H); 7,47 (dd, 2H); 7,22 (dd, 2H); 7,12 (m, 1H); 6,96 (m, 1H); 6,30 (dd, 1H); 4,26 (m, 1H); 3,83 (m, 1H); 3,31 (dd, 1H); 3,19 (ddd, 1H); 3,08 (m, 1H); 2,19 (m, 1H); 1,95-1,76 (m, 2H); 1,62 (m, 1H).

Exemplo 23

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{3-[5-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona.



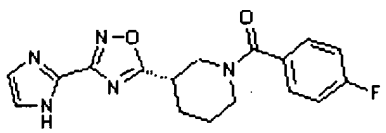
O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 8, iniciando de hidrocloreto de 2-(3-piperidin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-1H-indol (preparado como descrito no exemplo 11 (B)) e usando ácido 6-fluoro-piridina-3-carboxílico como o ácido de escolha.

Produção: 51% (sólido branco); ponto de fusão =163,1-164,3°C; LCMS (RT): 7,52 minutos (Método Q); MS (ES+) forneceu m/z: 392,2 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 343K), δ (ppm): 12,07 (s br, 1H); 8,33 (m, 1H); 8,05 (ddd, 1H); 7,70 (d, 1H); 7,53 (dd, 1H); 7,34 (d, 1H); 7,30 (ddd, 1H); 7,22 (dd, 1H); 7,12 (dd, 1H); 4,28 (m, 1H); 3,83 (m, 1H); 3,43 (dd, 1H); 3,34-3,16 (m, 2H); 2,24 (m, 1H); 1,94 (m, 1H); 1,85 (m, 1H); 1,70 (m, 1H).

Exemplo 24

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona.



24(A) Amida de ácido 1H-imidazol-2-carboxílico.

Uma solução de ácido 1H-imidazol-2-carboxílico (200 mg, 1,78

mmol) e cloreto de tionila (3 mL) foi refluxada durante 2 horas. A mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente e despejada em tolueno (5 mL), o precipitado resultante foi coletado por filtração e então lavado com éter de dietila. O sólido foi dissolvido em NH_4OH conc. (aq) (3 mL) e agitado a 10°C durante 1 hora, em seguida a mistura foi deixada aquecer em RT. Um sólido precipitou-se e foi filtrado, lavado com água e secado em um forno a vácuo a 40°C durante 1 noite para fornecer 72 mg de amida de ácido 1H-imidazol-2-carboxílico.

Produção: 36%; LCMS (RT): 0,62 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 112,0 (MH+).

24(B) N-Hidróxi-1H-imidazol-2-carboxamidina.

Uma solução de amida de ácido 1H-imidazol-2-carboxílico (360 mg, 3,24 mmol) e diclorofosfato de fenila (2 mL) foi aquecida a 170°C durante 8 minutos, em um forno de microondas. A mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente e despejada em água (50 mL). A solução foi resfriada a 0°C e o pH foi ajustado para 11 por adição de NaOH de 10 M. Acetato de etila foi adicionado e as fases foram separadas. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e evaporada em vácuo para fornecer 1H-Imidazol-2-carbonitrilo. Uma solução de 1H-imidazol-2-carbonitrilo e hidroxilamina (50% de sol. em água, 794 µL, 13 mmol) em etanol (15 mL) foi refluxada durante 4 horas. O solvente foi removido e a N-hidróxi-1H-imidazol-2-carboxamidina crua foi usada para a etapa seguinte sem outra purificação.

Produção: quantitativa; LCMS (RT): 0,62 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 127,0 (MH+).

24(C) Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico.

Uma mistura de N-hidróxi-1H-imidazol-2-carboxamidina (3,24 mmol), ácido *S*-1-Boc-piperidina-3-carboxílico (0,743 g, 3,24 mmol), EDCI.HCl (0,932 g, 4,86 mmol) e HOBT (0,438 g, 3,24 mmol) em DCM (10 mL) foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, sob atmosfera de nitrogênio. A mistura foi lavada com $NaHCO_3$ (aq), as fases foram separadas e a camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 e concentrada sob pressão re-

duzida. Purificação do cru por cromatografia *flash* (sílica gel, eluente: DCM/MeOH 98/2) forneceu um sólido que foi dissolvido em CH_3CN (5 mL), trietilamina (450 µL, 3,24 mmol) foi adicionada e a solução resultante foi aquecida a 150°C durante 1 hora, em um forno de microondas. O solvente foi removido e o cru foi purificado por cromatografia *flash* (sílica gel, eluente: DCM/MeOH 98/2) para fornecer éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico (50 mg).

Produção: 5%; LCMS (RT): 3,21 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 342,11 (MH+).

24(D) Hidrocloreto de (S)-3-[3-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina.

A uma solução de éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico (50 mg, 0,157 mmol) em diclorometano (1 mL), 1 mL de HCl de 4N (solução de dioxano) foi adicionado a 0°C e a mistura de reação foi deixada aquecer em temperatura ambiente e agitada durante 2 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para fornecer o composto título como um sólido branco, que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Produção: quantitativa.

24(E) (4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona.

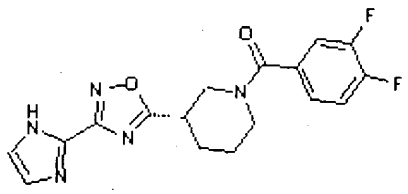
O composto título foi obtido seguindo o procedimento experimental descrito no exemplo 1(C), iniciando de hidrocloreto de (S)-3-[3-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina e usando cloreto de 4-fluorobenzoíla como o agente de acilação. Purificação por HPLC preparativa forneceu (4-fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona como um óleo incolor.

Produção: 12% (óleo incolor); LCMS (RT): 5,34 minutos (Método Q); MS (ES+) forneceu m/z: 342,2 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 343K), δ (ppm): 7,48 (dd, 2H); 7,30 (s, 2H); 7,24 (dd, 2H); 4,27 (m, 1H); 3,79 (m, 1H); 3,51 (dd, 1H); 3,42 (ddd, 1H); 3,26 (ddd, 1H); 2,27 (m, 1H); 2,05-1,78 (m, 2H); 1,66 (m, 1H).

Exemplo 25

(3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona.



O composto título foi obtido seguindo o mesmo procedimento experimental descrito no exemplo 4, iniciando de hidrocloreto de (S)-3-[3-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado como descrito no exemplo 24 (D)) e usando ácido 3,4-difluorobenzóico como o ácido de escolha.

Purificação foi realizada por cromatografia *flash* (sílica gel, eluente: DCM/MeOH 98:2).

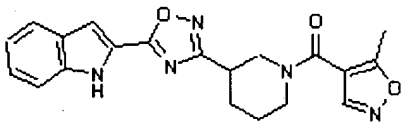
Produção: 19% (pó branco); ponto de fusão =156-157°C; $[\alpha]_D^{20}$ = +90,0 (c=0,50, MeOH).

LCMS (RT): 5,31 minutos (Método Q); MS (ES+) forneceu m/z: 360,2 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 343K), δ (ppm): 12,91 (s br, 1H); 7,53-7,40 (m, 2H); 7,34-7,13 (m, 3H); 4,23 (m, 1H); 3,76 (m, 1H); 3,53 (dd, 1H); 3,43 (ddd, 1H); 3,29 (ddd, 1H); 2,29 (m, 1H); 1,98 (m, 1H); 1,83 (m, 1H); 1,66 (m, 1H).

Exemplo 26

{3-[5-(1H-Indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona.



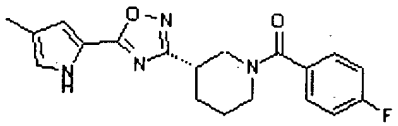
O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 8, iniciando de hidrocloreto de 2-(3-piperidin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-1H-indol (preparado como descrito no exemplo 11 (B)) e usando ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico como o ácido de escolha.

Produção: 97% (sólido branco); ponto de fusão =175,6-177,2°C; LCMS (RT): 8,01 minutos (Método Q); MS (ES+) forneceu m/z: 378,2 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 343K), δ (ppm): 12,08 (s br, 1H); 8,60 (s, 1H); 7,70 (d, 1H); 7,53 (dd, 1H); 7,35 (dd, 1H); 7,30 (ddd, 1H); 7,13 (ddd, 1H); 4,31 (m, 1H); 3,87 (m, 1H); 3,42 (dd, 1H); 3,28 (ddd, 1H); 3,17 (m, 1H); 2,48 (d, 3H); 2,23 (m, 1H); 2,03-1,79 (m, 2H); 1,66 (m, 1H).

Exemplo 27

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona.



27 (A) Éster de terc-butila de ácido (S)-3-carbamoil-piperidina-1-carboxílico.

Trietilamina (1,21mL, 8,72 mmol) e em seguida cloroformiato de etila (0,8 mL, 8,30 mmol) foram adicionados em gotas a 0°C a uma solução de ácido (S)-1-boc-piperidina-3-carboxílico (2 g, 8,72 mmol) em clorofórmio (40 mL), sob atmosfera de nitrogênio. Após agitar 10 minutos a 0°C, NH_3 (gás) foi borbulhado dentro da solução durante 1 hora. A mistura de reação foi então agitada em temperatura ambiente durante 3 horas, 5% de $NaHCO_3$ (aq) foram adicionados e as fases foram separadas. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida para fornecer o composto título, que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Produção: quantitativa; LCMS (RT): 3,31 minutos (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 229,0 (MH+).

27 (B) Éster de terc-butila de ácido (S)-3-ciano-piperidina-1-carboxílico.

Oxicloreto de fósforo (812 µL, 8,72 mmol) foi adicionado em gotas a 0°C a uma solução de éster de terc-butila de ácido (S)-3-carbamoil-piperidina-1-carboxílico (2 g, 8,72 mmol) em piridina (20 mL), sob atmosfera de nitrogênio. Após agitar durante a noite em temperatura ambiente, acetato de etila foi adicionado e a solução foi lavada com 10% de HCl (2 vezes). As fases foram separadas e os orgânicos foram secados sobre sulfato de sódio e evaporados até a secura sob pressão reduzida.

O composto título foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Produção: quantitativa; LCMS (RT): 4,48 minutos (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 211,1 (MH+).

27 (C) (S)-1-(4-Fluoro-benzoil)-piperidina-3-carbonitrilo.

Éster de terc-butila de ácido (S)-3-ciano-piperidina-1-carboxílico (1,5 g, 7,14 mmol), foi dissolvido em dioxano (15 mL) e 10 mL de 4N de HCl (solução de dioxano) foram adicionados em gotas a 0°C. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 5 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para fornecer hidrocloreto de (S)-piperidina-3-carbonitrilo como um sólido branco, que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

A uma suspensão de hidrocloreto de (S)-piperidina-3-carbonitrilo (7,14 mmol) em diclorometano seco (100 mL), trietilamina (3 mL, 21,4 mmol) e cloreto de 4-fluorobenzoíla (930 µL, 7,85 mmol) foram adicionados em gotas a 0°C. A mistura de reação foi deixada aquecer em temperatura ambiente e agitada durante 3 horas sob atmosfera de nitrogênio. A solução foi então tratada com 5% de $NaHCO_3$ (50 mL, duas vezes) e as fases foram separadas. A camada orgânica foi lavada com 1N de HCl (50 mL) e com salmoura (50 mL), em seguida foi secada sobre Na_2SO_4 e evaporada sob pressão reduzida. O cru foi purificado por cromatografia *flash* (sílica gel, gradiente eluente: de éter de petróleo / acetato de etila 7:3 para éter de petróleo / acetato de etila 1:1) para fornecer 1,01 g do composto título.

Produção: 61% (óleo amarelo); LCMS (RT): 3,7 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 233,1 (MH+).

27 (D) (S)-1-(4-Fluoro-benzoil)-N-hidróxi-piperidina-3-carboxamidina.

Uma solução de (S)-1-(4-fluoro-benzoil)-piperidina-3-carbonitrilo (1,01 g, 4,35 mmol) e hidroxilamina aquosa (50% em água, 1,1 mL, 17,4 mmol) em etanol (10 mL) foi refluxada durante 4 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para fornecer o composto título (1,15 g) que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Produção: quantitativa; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 343K), δ (ppm): 8,61 (s br, 1H); 7,44 (dd, 2H); 7,22 (dd, 2H); 5,12 (s br, 2H); 4,00 (m, 2H); 3,17-2,82 (m, 3H);

2,23 (m, 1H); 1,98 (m, 1H); 1,78-1,55 (m, 2H).

27 (E) (4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona.

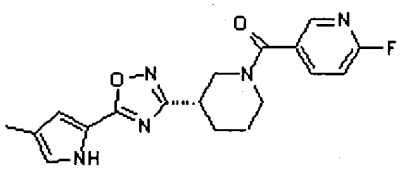
Uma mistura de (S)-1-(4-fluoro-benzoil)-N-hidróxi-piperidina-3-carboxamidina (150 mg, 0,56 mmol), ácido 4-metil-pirrol-2-carboxílico (70 mg, 0,56 mmol), EDCI.HCl (162 mg, 0,85 mmol) e HOBT (85 mg, 0,56 mmol) em dioxano (2 mL) foi agitada a 40°C durante 2 horas, em seguida a 90°C durante 20 horas, então sob refluxo durante 24 horas, sob atmosfera de nitrogênio. A mistura foi diluída com acetato de etila e lavada com 1N de Na_2CO_3 (aq), as fases foram separadas e a camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida. Purificação do cru por cromatografia *flash* (sílica gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 3:2) forneceu um sólido que foi triturado de acetato de etila/éter de dietila 1:1. (4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona foi obtido (20 mg).

Produção: 10% (sólido branco); ponto de fusão =183 °C; LCMS (RT): 6,69 minutos (Método Q); MS (ES+) forneceu m/z: 355,1 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 343K), δ (ppm): 11,61 (s br, 1H); 7,46 (dd, 2H); 7,21 (dd, 2H); 6,89 (m, 1H); 6,76 (m, 1H); 4,24 (m, 1H); 3,84 (m, 1H); 3,31 (dd, 1H); 3,18 (ddd, 1H); 3,05 (m, 1H); 2,18 (m, 1H); 2,09 (s, 3H); 1,95-1,73 (m, 2H); 1,70-1,51 (m, 1H).

Exemplo 28

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona.



28(A) Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico.

Uma mistura de ácido 4-metil-pirrol-2-carboxílico (412 mg, 3,28 mmol), HOAT (448 mg, 3,28 mmol), EDCI.HCl (948 mg, 4,92 mmol) em dioxano seco (12 mL) foi mantida sob agitação a 50°C durante 1 hora, sob at-

mosfera de nitrogênio, em seguida éster de terc-butila de ácido (S)-3-(N-hidroxicarbamimidoil)-piperidina-1-carboxílico (0,8 g, 3,28 mmol), preparado como descrito no exemplo 10(C), foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a 50°C durante 2 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (15 mL) e acetato de etila (15 mL), as fases foram separadas e a camada orgânica foi lavada seqüencialmente com 5% de $NaHCO_3$ (aq) (10 mL, duas vezes) e com salmoura. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e o solvente foi removido sob vácuo para fornecer um resíduo que foi purificado por cromatografia *flash* (sílica gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 1:1) para fornecer 950 mg de um sólido. O sólido foi dissolvido em acetonitrilo (10 mL), peneiras moleculares 4A ativadas foram adicionadas e a mistura foi aquecida a 120°C durante 2 horas em um forno de microondas. Acetato de etila foi adicionado e as peneiras moleculares foram filtradas. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida e o cru foi purificado por cromatografia *flash* (sílica gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 2:1) para fornecer éster de terc-butila de ácido (S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico (464 mg) como um óleo amarelo.

Produção: 43% (óleo amarelo); LCMS (RT): 5,3 minutos (Método E); MS (ES+) forneceu m/z: 333,2 (MH+).

28(B) Hidrocloreto de (S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina.

A uma solução de éster de terc-butila de ácido (S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico (0,46 g, 1,38 mmol) em diclorometano (20 mL), 3,45 mL de HCl de 4N (solução de dioxano) foram adicionados a 0°C e a mistura de reação foi deixada aquecer em temperatura ambiente e agitada durante 3 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para fornecer o composto título como um sólido marrom, que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Produção: quantitativa.

28(C) (6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona.

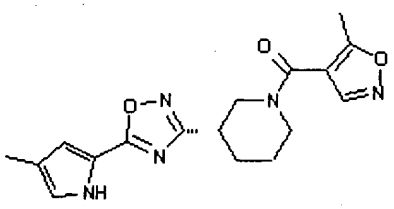
Uma mistura de ácido 6-fluoro-nicotínico (63 mg, 0,44 mmol), HOAT (76 mg, 0,55 mmol), EDCI.HCl (107 mg, 0,55 mmol) e trietilamina (156 µL, 1,11 mmol) em DCM seco (10 mL) foi mantida sob agitação a RT durante 15 minutos, sob atmosfera de nitrogênio, em seguida hidrocloreto de (S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina (0,1 g, 0,37 mmol), foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a RT durante 2 horas. A mistura foi diluída com DCM e foi lavada sequencialmente com 5% de $NaHCO_3$ (aq) (10 mL, duas vezes) e com salmoura. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e o solvente foi removido sob vácuo para fornecer um resíduo que foi purificado por cromatografia *flash* (sílica gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 1,5:1) para fornecer 59 mg de um sólido. O sólido foi então cristalizado de EtOH/iPrOH para fornecer 44 mg de (6-fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona.

Produção: 33% (sólido branco); $[\alpha]_D^{20}$ = +124,5° (c=0,90, MeOH); LCMS (RT): 2,61 minutos (Método N); MS (ES+) forneceu m/z: 356,4 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 353K), δ (ppm): 11,70 (s br, 1H); 8,31 (m, 1H); 8,02 (ddd, 1H); 7,20 (dd, 1H); 6,90 (m, 1H); 6,77 (m, 1H); 4,23 (m, 1H); 3,81 (m, 1H); 3,37 (dd, 1H); 3,26 (ddd, 1H); 3,12 (m, 1H); 2,18 (m, 1H); 2,09 (s, 3H); 1,96-1,76 (m, 2H); 1,65 (m, 1H).

Exemplo 29

(5-Metil-isoxazol-4-il)-{(S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona.



O composto título foi preparado seguindo o procedimento experimental descrito no exemplo 28(C), iniciando de hidrocloreto de (S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina, preparado como descrito no exemplo 28 (B), e usando ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico como o ácido de escolha.

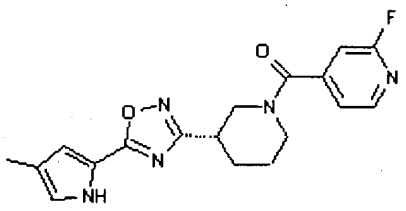
Purificação foi realizada por cromatografia *flash* (sílica gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 1,5:1).

Produção: 36% (sólido branco); $[\alpha]_D^{20}$ = +95,0 (c=1,01; MeOH); LCMS (RT): 2,56 minutos (Método N); MS (ES+) forneceu m/z: 342,4 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 353K), δ (ppm): 11,69 (s br, 1H); 8,57 (m, 1H); 6,90 (m, 1H); 6,77 (m, 1H); 4,24 (m, 1H); 3,85 (m, 1H); 3,36 (dd, 1H); 3,26 (ddd, 1H); 3,07 (m, 1H); 2,47 (d, 3H); 2,18 (m, 1H); 2,09(m, 3H); 1,97-1,77 (m, 2H); 1,63 (m, 1H).

Exemplo 30

(2-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona.



O composto título foi preparado seguindo o procedimento experimental descrito no exemplo 28(C), iniciando de hidrocloreto de (S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina, preparado como descrito no exemplo 28 (B), e usando ácido 2-fluoro-piridina-4-carboxílico como o ácido de escolha.

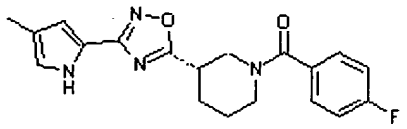
Purificação foi realizada por cromatografia *flash* (sílica gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 2:1).

Produção: 49% (sólido branco); $[\alpha]_D^{20}$ = +100,1 (c=0,82, MeOH); LCMS (RT): 2,64 minutos (Método N); MS (ES+) forneceu m/z: 356,4 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 353K), δ (ppm): 11,69 (s br, 1H); 8,31 (d, 1H); 7,34 (ddd, 1H); 7,16 (m, 1H); 6,90 (m, 1H); 6,77 (m, 1H); 4,60-3,53 (m br, 2H); 3,41-3,07 (m, 3H); 2,18 (m, 1H); 2,10 (s, 3H); 1,96-1,74 (m, 2H); 1,65 (m, 1H).

Exemplo 31

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona.



31(A) Amida de ácido 4-metil-1H-pirrol-2-carboxílico.

Uma solução de ácido 4-metil-pirrol-2-carboxílico (250 mg, 2 mmol) e carbonil-diimidazol (356 mg, 2,2 mmol) em acetonitrilo (10 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas, em seguida NH_4OH conc. (2 mL) foi adicionado e a mistura foi aquecida a 80°C durante 3 horas. O solvente foi removido, o resíduo foi dissolvido em água e tratado com 1N de HCl para ajustar o pH para 1. Acetato de etila foi então adicionado, as fases foram separadas e a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio e evaporada sob vácuo. O resíduo cru foi purificado por cromatografia *flash* (cartucho de sílica gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexano/acetato de etila 0:100) para fornecer 215 mg.

Produção: 87%; LCMS (RT): 2,01 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 125,1 (MH+).

31(B) 4-Metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo.

Uma solução de amida de ácido 4-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (210 mg, 1,7 mmol) em oxicloreto de fósforo (5 mL) foi aquecida a 100°C durante 5 minutos, em seguida a mistura foi resfriada, gelo foi adicionado e NH_4OH conc.foi adicionado para ajustar o pH para 10. Extração com acetato de etila foi realizada, a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio e evaporada sob vácuo. O resíduo cru foi purificado por cromatografia *flash* (cartucho de sílica gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexano/acetato de etila 60:40) para fornecer 180 mg.

Produção: 100%; LCMS (RT): 2,74 minutos (Método B); MS (ES+) forneceu m/z: 107,0 (MH+).

31(C) N-Hidróxi-4-metil-1H-pirrol-2-carboxamidina.

Uma solução de 4-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (180 mg, 1,7 mmol) e hidroxilamina aquosa (50% em água, 460 µL, 7 mmol) em etanol (10 mL) foi refluxada durante 1 hora. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo cru foi purificado por cromatografia *flash* (cartucho de sílica gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexa-

no/acetato de etila 0:100) para fornecer 240 mg.

Produção: 100%; LCMS (RT): 0,63 minutos (Método B); MS (ES+) forneceu m/z: 140,1 (MH+).

31(D) Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico.

Uma mistura de ácido (S)-N-boc-nipecótico (460 mg, 2 mmol), HOAT (272 mg, 2 mmol), EDCI.HCl (480 mg, 2,5 mmol) em DCM seco (10 mL) foi mantida sob agitação a temperatura ambiente durante 10 minutos, sob atmosfera de nitrogênio, em seguida N-hidróxi-4-metil-1H-pirrol-2-carboxamidina (240 mg, 1,7 mmol) foi adicionado e agitação a RT foi mantida durante a noite. O solvente foi removido sob vácuo para fornecer um resíduo que foi purificado por cromatografia *flash* (cartucho de sílica gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexano/acetato de etila 60:40). O sólido desse modo obtido foi dissolvido em acetonitrilo (2 mL) e aquecido em um tubo selado a 80°C durante 2:20 horas, em um forno de microondas. Solvente foi removido e o resíduo cru foi purificado por cromatografia *flash* (cartucho de sílica gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexano/acetato de etila 80:20) para fornecer éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico.

Produção: 12%; LCMS (RT): 5,84 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 333,1 (MH+).

31(E) Trifluoroacetato de (S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina.

A uma solução de éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico (50 mg, 0,15 mmol) em diclorometano (2 mL), 0,5 mL de TFA foi adicionado a 0°C e a mistura de reação foi agitada a 0°C durante 1 hora, no escuro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para fornecer o composto título, que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Produção: quantitativa; LCMS (RT): 2,6 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 233,2 (MH+).

31(F) (4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona.

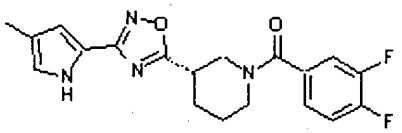
O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1(C), iniciando de trifluoroacetato de (S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina e usando cloreto de 4-fluorobenzoíla como o agente de acilação. O composto final foi purificado por cromatografia *flash* (cartucho de sílica gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexano/acetato de etila 60:40).

Produção: 60% (sólido não totalmente branco); $[\alpha]_D^{20}$ = +114 (c=0,4, MeOH); ponto de fusão = 188-190°C; LCMS (RT): 7,01 minutos (Método C); MS (ES+) forneceu m/z: 355,2 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 343K), δ (ppm): 11,15 (s br, 1H); 7,46 (dd, 2H); 7,23 (dd, 2H); 6,73 (m, 1H); 6,55 (m, 1H); 4,21 (m, 1H); 3,76 (m, 1H); 3,48 (dd, 1H); 3,38-3,19 (m, 2H); 2,23 (m, 1H); 2,07 (s, 3H); 2,01-1,76 (m, 2H); 1,64 (m, 1H).

Exemplo 32

(3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona.



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1(C), iniciando de trifluoroacetato de (S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina, preparado como descrito no exemplo 31 (E), e usando cloreto de 3,4-difluorobenzoíla como o agente de acilação. O composto final foi purificado por cromatografia *flash* (sílica gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexano/acetato de etila 40:60).

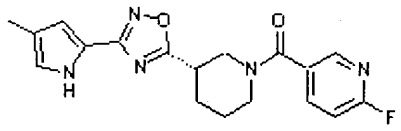
Produção: 77% (sólido branco); $[\alpha]_D^{20}$ = +107 (c=0,5, MeOH); ponto de fusão = 166-167°C; LCMS (RT): 3,02 minutos (Método N); MS (ES+) forneceu m/z: 373,1 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 353K), δ (ppm): 11,09 (s br, 1H); 7,51-7,38 (m, 2H); 7,26 (m, 1H); 6,73 (m, 1H); 6,56 (m, 1H); 4,18 (m, 1H); 3,73 (dt, 1H); 3,51 (dd,

1H); 3,40-3,24 (m, 2H); 2,23 (m, 1H); 2,08 (s, 3H); 2,02-1,75 (m, 2H); 1,65 (m, 1H).

Exemplo 33

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona.

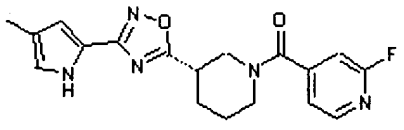


O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 28 (C), iniciando de trifluoroacetato de (S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina, preparado como descrito no exemplo 31 (E), e usando ácido 6-fluoro-nicotínico como o ácido de escolha. O composto final foi purificado por cromatografia *flash* (sílica gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexano/acetato de etila 0:100).

Produção: 93% (sólido branco); $[\alpha]_D^{20}$ = +131 (c=0,5, MeOH); LCMS (RT): 2,58 minutos (Método N); MS (ES+) forneceu m/z: 356,1 (MH+). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 353K), δ (ppm): 11,16 (s br, 1H); 8,31 (m, 1H); 8,02 (ddd, 1H); 7,22 (dd, 1H); 6,74 (m, 1H); 6,56 (m, 1H); 4,21 (m, 1H); 3,76 (m, 1H); 3,54 (dd, 1H); 3,43-3,27 (m, 2H); 2,22 (m, 1H); 2,08 (s, 3H); 2,03-1,75 (m, 2H); 1,66 (m, 1H).

Exemplo 34

(2-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona.



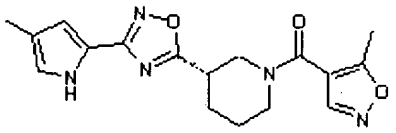
O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 28 (C), iniciando de trifluoroacetato de (S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina, preparado como descrito no exemplo 31 (E), e usando ácido 2-fluoro-isonicotínico como o ácido de escolha. O composto final foi purificado por cromatografia *flash* (sílica gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexano/acetato de etila 1:1).

Produção: 49% (vidro branco); $[\alpha]_D^{20}$ = +113 (c=0,67, MeOH); LCMS (RT): 3,68 minutos (Método P); MS (ES+) forneceu m/z: 356,4 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 353K), δ (ppm): 11,15 (s br, 1H); 8,32 (m, 1H); 7,34 (ddd, 1H); 7,16 (m, 1H); 6,74 (m, 1H); 6,56 (m, 1H); 4,18 (m br, 1H); 3,69 (m br, 1H); 3,53 (dd, 1H); 3,43-3,24 (m, 2H); 2,22 (m, 1H); 2,08 (s, 3H); 2,03-1,75 (m, 2H); 1,67 (m, 1H).

Exemplo 35

(5-Metil-isoxazol-4-il)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona.



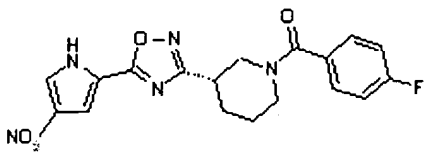
O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 28 (C), iniciando de trifluoroacetato de (S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina, preparado como descrito no exemplo 31 (E), e usando ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico como o ácido de escolha. O composto final foi purificado por cromatografia *flash* (sílica gel, gradiente e-luente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexano/acetato de etila 1:1).

Produção: 68% (goma incolor); $[\alpha]_D^{20}$ = +102,5 (c=0,62, MeOH); LCMS (RT): 2,5 minutos (Método N); MS (ES+) forneceu m/z: 342,3 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 353K), δ (ppm): 11,15 (s br, 1H); 8,58 (m, 1H); 6,74 (m, 1H); 6,56 (m, 1H); 4,22 (m, 1H); 3,78 (dt, 1H); 3,54 (dd, 1H); 3,42-3,27 (m, 2H); 2,46 (d, 3H); 2,22 (m, 1H); 2,08 (m, 3H); 2,03-1,76 (m, 2H); 1,65 (m, 1H).

Exemplo 36

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-nitro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona.



Uma mistura de ácido 4-nitro-pirrol-2-carboxílico (200 mg, 1,28 mmol), EDCI.HCl (370 mg, 1,92 mmol) e HOAT (175 mg, 1,28 mmol) em di-

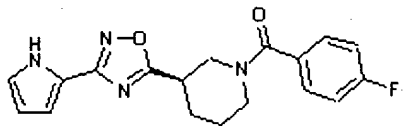
oxano (70 mL) foi agitada a 50°C durante 1 hora, em seguida (S)-1-(4-fluoro-benzoil)-N-hidróxi-piperidina-3-carboxamidina (340 mg, 1,28 mmol), preparada como descrito no exemplo 27 (D), foi adicionada e a mistura foi agitada a 80°C durante a noite, então durante um final de semana em temperatura ambiente e então sob refluxo durante 20 horas. Solvente foi removido. O resíduo foi diluído com acetato de etila e água, as fases foram separadas e a camada orgânica foi lavada com Na_2CO_3 (aq), secada sobre Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida. Purificação do cru por cromatografia *flash* (sílica gel, gradiente eluente: de DCM/MeOH 99:1 para DCM/MeOH 97:3) forneceu um sólido que foi triturado de diisopropiléter.

Produção: 34% (pó branco); $[\alpha]_D^{20}$ = +92,8 (c=0,91 MeOH); ponto de fusão = 157-158°C; LCMS (RT): 6,47 minutos (Método Q); MS (ES+) forneceu m/z: 386,1 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 368K), δ (ppm): 13,10 (s br, 1H); 8,02 (d, 1H); 7,45 (dd, 2H); 7,43 (m, 1H); 7,20 (dd, 2H); 4,26 (m, 1H); 3,82 (m, 1H); 3,38 (dd, 1H); 3,23 (ddd, 1H); 3,14 (m, 1H); 2,27-2,16 (m, 1H); 1,99-1,77 (m, 2H); 1,71-1,55 (m, 1H).

Exemplo 37

(4-Fluoro-fenil)-{(R)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona.



O composto título foi preparado seguindo o procedimento experimental descrito no exemplo 1, iniciando de 1H-pirrol-2-carbonitrilo e usando ácido (R)-N-Boc-nipecótico. Purificação do composto final foi realizada por cromatografia *flash* (sílica gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 7:3 para hexano/acetato de etila 1:1). O óleo incolor resultante foi triturado com diisopropiléter para fornecer (4-fluoro-fenil)-{(R)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona como um sólido branco.

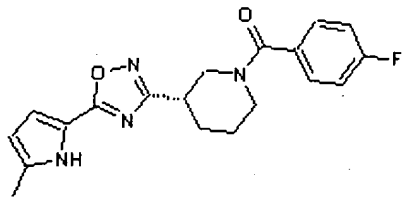
Produção: 47% (pó branco); $[\alpha]_D^{20}$ = -125,7 (c=0,98, MeOH); ponto de fusão = 132-133°C; LCMS (RT): 6,71 minutos (Método C); MS (ES+) forneceu m/z:

341,1 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 11,54 (s br, 1H); 7,46 (dd, 2H); 7,23 (dd, 2H); 6,97 (m, 1H); 6,74 (m, 1H); 6,21 (m, 1H); 4,22 (m, 1H); 3,77 (m, 1H); 3,50 (dd, 1H); 3,39-3,21 (m, 2H); 2,24 (m, 1H); 2,02-1,75 (m, 2H); 1,63 (m, 1H).

Exemplo 38

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(5-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona.



38(A) Ácido 5-metil-1H-pirrol-2-carboxílico.

Uma solução de éster de etila de ácido 5-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (400 mg, 2,61 mmol), preparada como descrito no Curran, T.; Keaney, M.; *J.Org.Chem.*, 61 (25), 1996, 9068-9069, e hidróxido de sódio (520 mg, 13 mmol) em dioxano/água/etanol (10 mL/1 mL/2 mL) foi refluxada durante 3 horas. O solvente foi removido e o cru foi dividido entre água e DCM. 1N de HCl foi adicionado para ajustar o pH para 1 e as fases foram separadas. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e evaporada sob vácuo para fornecer um sólido que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Produção: quantitativa; LCMS (RT): 2,51 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 126,03 (MH+).

38(B) (4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(5-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona.

Uma mistura de ácido 5-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (236 mg, 1,89 mmol), (S)-1-(4-fluoro-benzoil)-N-hidróxi-piperidina-3-carboxamidina (500 mg, 1,89 mmol), preparada como descrito no exemplo 27 (D), EDCI.HCl (543 mg, 2,84 mmol) e HOAT (257 mg, 1,89 mmol) em DCM (15 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, em seguida o solvente foi removido e o resíduo foi dissolvido em dioxano e refluxado durante 24 horas. Solvente foi removido e o resíduo foi diluído com acetato de etila e água, as

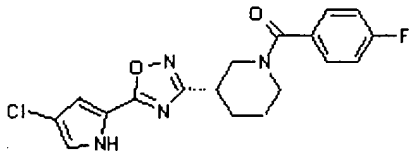
fases foram separadas e a camada orgânica foi lavada com Na_2CO_3 (aq), em seguida com 1N de HCl, secada sobre Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida. Purificação do cru foi realizada por HPLC preparativa.

Produção: 1% (óleo preto); LCMS (RT): 7,41 minutos (Método C); MS (ES+) forneceu m/z: 355,2 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 343K), δ (ppm): 10,86 (s br, 1H); 8,15 (dd,, 2H); 7,44 (dd, 2H); 6,39 (m, 1H); 5,82 (m, 1H); 4,56 (m, 1H); 4,23 (m, 1H); 3,44-3,18 (m, 2H); 3,09 (m, 1H); 2,24 (m, 1H); 2,20 (s, 3H); 1,99-1,80 (m, 2H); 1,61 (m, 1H).

Exemplo 39

{(S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona.



39(A) Ácido 4-cloro-1H-pirrol-2-carboxílico.

Uma mistura de 2,2,2-tricloro-1-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)-etanona (14,12 mmol), preparada como descrito no Belanger; *Tetrahedron Lett.*; 1979; 2505-2508, e 5 mL de 10% de NaOH (aq) em THF (10 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. O solvente foi removido e o cru foi dividido entre água e acetato de etila, em seguida 10% de HCl foram adicionados para ajustar o pH para 5. As fases foram separadas, a camada aquosa foi re-extraída com acetato de etila, os orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de magnésio. Após evaporação, ácido 4-cloro-1H-pirrol-2-carboxílico foi obtido como um sólido, que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Produção: quantitativa; LCMS (RT): 3,3 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 145,9 e 147,9 (MH+).

39(B) Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[5-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico.

Uma mistura de ácido 4-cloro-1H-pirrol-2-carboxílico (769 mg, 5,28 mmol), éster de terc-butila de ácido (S)-3-(N-hidroxicarbamimidoil)-

piperidina-1-carboxílico (4,8 mmol), preparado como descrito no exemplo 10 (C), EDCI.HCl (1,38 g, 7,2 mmol) e HOAT (653 mg, 4,8 mmol) em dioxano (15 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Solvente foi removido e o resíduo foi diluído com acetato de etila e água, as fases foram separadas e a camada orgânica foi lavada com 1M de NaOH (aq), em seguida secada sobre Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida.

O resíduo foi dissolvido em acetonitrilo (2 mL), na presença de poucas peneiras moleculares 4A, e aquecido a 100°C durante 50 minutos, em um tubo selado, em um forno de microondas. O solvente foi removido e o cru foi passado através de uma almofada curta de sílica gel (eluente: éter de petróleo / acetato de etila 2:1) para fornecer éster de terc-butila de ácido (S)-3-[5-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico (250 mg).

Produção: 73% (óleo amarelo); LCMS (RT): 5,42 minutos (Método E); MS (ES+) forneceu m/z: 353,08 (MH+).

39(C) Hidrocloreto de (S)-3-[5-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina.

A uma solução de éster de terc-butila de ácido (S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico (0,25 g, 0,71 mmol) em diclorometano (10 mL), 1,7 mL de 4N de HCl (solução de dioxano) foram adicionados a 0°C e a mistura de reação foi deixada aquecer em temperatura ambiente e agitada durante 3 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para fornecer o composto título, que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Produção: 92%; LCMS (RT): 3,0 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 253,1 (MH+).

39(D) {(S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona.

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1(C), iniciando de hidrocloreto de (S)-3-[5-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina, preparado como descrito no exemplo 39 (C), e usando cloreto de 4-fluorobenzoíla como o agente de acilação. O compos-

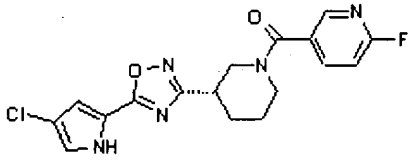
to final foi purificado por cromatografia *flash* (sílica gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 1:2).

Produção: 79% (sólido branco); LCMS (RT): 3,00 minutos (Método N); MS (ES+) forneceu m/z: 375,2 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 353K), δ (ppm): 7,46 (dd, 2H); 7,22 (dd, 2H); 7,20 (m, 1H); 6,94 (d, 1H); 4,25 (m, 1H); 3,83 (m, 1H); 3,33 (dd, 1H); 3,20 (ddd, 1H); 3,09 (m, 1H); 2,19 (m, 1H); 1,96-1,76 (m, 2H); 1,62 (m, 1H).

Exemplo 40

{(S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(6-fluoro-piridin-3-il)-metanona.



O composto título foi preparado seguindo o procedimento experimental descrito no exemplo 28(C), iniciando de hidrocloreto de (S)-3-[5-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina, preparado como descrito no exemplo 39 (C), e usando ácido 6-fluoro-nicotínico como o ácido de escolha.

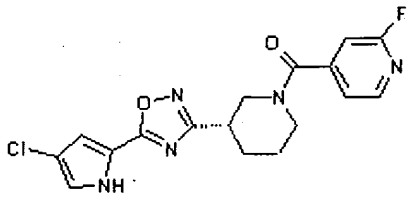
Purificação foi realizada por cromatografia *flash* (sílica gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 1:2).

Produção: 82% (sólido branco); $[\alpha]_D^{20}$ = +109,8 (c=1,08, MeOH); LCMS (RT): 2,69 minutos (Método N); MS (ES+) forneceu m/z: 376,3 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 353K), δ (ppm): 12,37 (s br, 1H); 8,31 (m, 1H); 8,02 (ddd, 1H); 7,23-7,18 (m, 2H); 6,94 (d, 1H); 4,24 (m, 1H); 3,81 (m, 1H); 3,38 (dd, 1H); 3,27 (ddd, 1H); 3,14 (m, 1H); 2,20 (m, 1H); 1,98-1,76 (m, 2H); 1,66 (m, 1H).

Exemplo 41

{(S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(2-fluoro-piridin-4-il)-metanona.



O composto título foi preparado seguindo o procedimento experimental descrito no exemplo 28(C), iniciando de hidrocloreto de (S)-3-[5-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina, preparado como descrito no exemplo 39 (C), e usando ácido 2-fluoro-piridina-4-carboxílico como o ácido de escolha.

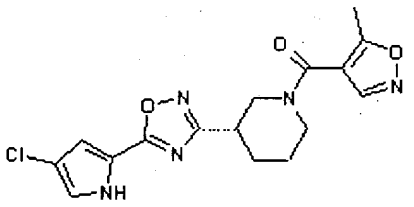
Purificação foi realizada por cromatografia *flash* (sílica gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 1:2).

Produção: 86% (sólido branco); $[\alpha]_D^{20}$ = +94,5 (c=0,92, MeOH); LCMS (RT): 2,69 minutos (Método N); MS (ES+) forneceu m/z: 376,2 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 373K), δ (ppm): 12,24 (s br, 1H); 8,31 (m, 1H); 7,32 (ddd, 1H); 7,18 (d, 1H); 7,13 (m, 1H); 6,93 (d, 1H); 4,19 (m, 1H); 3,74 (m, 1H); 3,39 (dd, 1H); 3,26 (ddd, 1H); 3,15 (m, 1H); 2,20 (m, 1H); 1,98-1,76 (m, 2H); 1,67 (m, 1H).

Exemplo 42

{(S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona.



O composto título foi preparado seguindo o procedimento experimental descrito no exemplo 28(C), iniciando de hidrocloreto de (S)-3-[5-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina, preparado como descrito no exemplo 39 (C), e usando ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico como o ácido de escolha.

Purificação foi realizada por cromatografia *flash* (sílica gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 1:2).

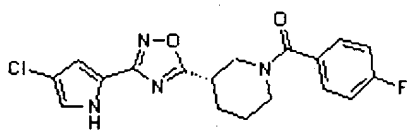
Produção: 91% (sólido branco); $[\alpha]_D^{20}$ = +90,2 (c = 1,05, MeOH); LCMS (RT):

2,63 minutos (Método N); MS (ES+) forneceu m/z: 362,2 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 373K), δ (ppm): 12,27 (s br, 1H); 8,53 (m, 1H); 7,18 (d, 1H); 6,94 (d, 1H); 4,25 (m, 1H); 3,84 (m, 1H); 3,39 (dd, 1H); 3,28 (ddd, 1H); 3,10 (m, 1H); 2,47 (d, 3H); 2,20 (m, 1H); 1,98-1,79 (m, 2H); 1,64 (m, 1H).

Exemplo 43

{(S)-3-[3-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona.



43(A) Amida de ácido 4-cloro-1H-pirrol-2-carboxílico.

Uma solução de 2,2,2-tricloro-1-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)-etanona (7,6 mmol), preparada como descrito no Belanger; *Tetrahedron Lett.*; 1979; 2505-2508, e NH_4OH conc. (15 mL) em acetonitrilo (15 mL) foi refluxada durante 10 minutos. O solvente foi removido e o cru foi dividido entre água e acetato de etila, a camada orgânica foi então secada sobre sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida. O cru foi purificado por cromatografia *flash* (sílica gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 4:6).

Produção: 100%; LCMS (RT): 2,37 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 145,17 (MH+).

43(B) 4-Cloro-1H-pirrol-2-carbonitrilo.

Uma solução de amida de ácido 4-cloro-1H-pirrol-2-carboxílico (570 mg, 3,94 mmol) e oxicloreto de fósforo (370 µL, 3,94 mmol) em piridina (10 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, em seguida a mistura foi diluída com acetato de etila e lavada com 10% de HCl (duas vezes). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida para fornecer um cru que foi purificado por cromatografia *flash* (sílica gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 9:1).

Produção: 22%; LCMS (RT): 3,97 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 127,13 (MH+).

43(C) 4-Cloro-N-hidróxi-1H-pirrol-2-carboxamidina.

O composto foi preparado seguindo o mesmo procedimento ex-

perimental descrito no exemplo 31 (C), iniciando de 4-cloro-1H-pirrol-2-carbonitrilo.

Produção: 100%; LCMS (RT): 0,71 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 160,21 (MH+).

43(D) Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico.

Uma mistura de ácido (S)-N-Boc-nipecótico (199 mg, 0,87 mmol), 4-cloro-N-hidróxi-1H-pirrol-2-carboxamidina (0,87 mmol), HOAT (119 mg, 0,87 mmol), EDCI.HCl (250 mg, 1,305 mmol) em dioxano seco (10 mL) foi aquecida a 80°C durante 16 horas, sob atmosfera de nitrogênio. O solvente foi removido sob vácuo, o resíduo foi dividido entre água e acetato de etila, as fases foram separadas. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio para fornecer um resíduo que foi purificado por cromatografia *flash* (sílica gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 8:2).

Produção: 20%; LCMS (RT): 6,03 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 353,0 (MH+).

43(E) Hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina.

A uma solução de éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico (60 mg, 0,17 mmol) em diclorometano (2 mL), 1,0 mL de 4N de HCl (solução de dioxano) foi adicionado a 0°C e a mistura de reação foi deixada aquecer em temperatura ambiente e agitada durante 1 hora. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para fornecer o composto título, que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Produção: quantitativa; LCMS (RT): 2,68 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 253,28 (MH+).

43(F) {(S)-3-[3-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona.

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1(C), iniciando de hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina, preparado como descrito no exemplo 43 (E),

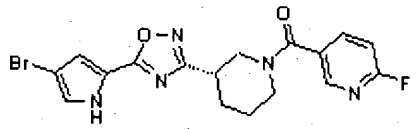
e usando cloreto de 4-fluorobenzoíla como o agente de acilação. O composto final foi purificado por HPLC preparativa.

Produção: 31% (sólido rosa); $[\alpha]_D^{20}$ = +114,1 (c=0,80, CH_3OH); LCMS (RT): 6,01 minutos (Método R); MS (ES+) forneceu m/z: 375,1 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 353K), δ (ppm): 11,83 (s br, 1H); 7,45 (dd, 2H); 7,22 (dd, 2H); 7,03 (dd, 1H); 6,69 (dd, 1H); 4,22 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,51 (dd, 1H); 3,41-3,19 (m, 2H); 2,24 (m, 1H); 2,04-1,75 (m, 2H); 1,64 (m, 1H).

Exemplo 44

{(S)-3-[5-(4-Bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(6-fluoro-piridin-3-il)-metanona.



44 (A) (S)-1-(6-Fluoro-piridina-3-carbonil)-N-hidróxi-piperidina-3-carboxamidina.

Éster de terc-butila de ácido (S)-3-ciano-piperidina-1-carboxílico (2,33 g, 11,1 mmol), preparado como descrito no exemplo 27 (B), foi dissolvido em DCM (15 mL) e 9 mL de HCl de 4N (solução de dioxano) foram adicionados em gotas a 0°C. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 1,5 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para fornecer hidrocloreto de (S)-piperidina-3-carbonitrilo como um sólido branco, que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Uma mistura de hidrocloreto de (S)-piperidina-3-carbonitrilo (11,1 mmol), ácido 6-fluoro-nicotínico (1,6 g, 11,1 mmol), HOBT (2,24 g, 16,6 mmol), EDCI.HCl (2,13 g, 11,1 mmol) e trietilamina (3,1 mL, 22,2 mmol) em DCM seco (20 mL) foi mantida sob agitação a RT durante a noite, sob atmosfera de nitrogênio. A mistura foi diluída com DCM e foi lavada sequencialmente com 5% de Na_2CO_3 (aq) (10 mL, duas vezes) e com salmoura. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e o solvente foi removido sob vácuo para fornecer um resíduo que foi purificado por cromatografia *flash* (sílica gel, eluente: DCM/MeOH 98:2) para fornecer 1,36 g de (S)-1-(6-fluoro-piridina-3-carbonil)-piperidina-3-carbonitrilo.

Uma solução de (S)-1-(6-fluoro-piridina-3-carbonil)-piperidina-3-carbonitrilo (150 mg, 0,64 mmol) e hidroxilamina aquosa (50% em água, 160 uL, 2,6 mmol) em etanol (5 mL) foi refluxada durante 4 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para fornecer o composto título que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Produção: quantitativa; HPLC (RT): 1,48 minutos (Método F).

44 (B) Ácido 4-bromo-1H-pirrol-2-carboxílico.

Uma solução de 1-(4-bromo-1H-pirrol-2-il)-2,2,2-tricloro-etanona (4,7 mmol), preparada como descrito no Belanger; *Tetrahedron Lett.*; 1979; 2505-2508, e 1 mL de 10% de NaOH (aq) em THF (5 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. O solvente foi removido e o cru foi dividido entre água e acetato de etila, em seguida 10% de HCl foram adicionados para ajustar o pH para 5. As fases foram separadas, a camada aquosa foi re-extraída com acetato de etila, os orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de magnésio. Após evaporação, ácido 4-bromo-1H-pirrol-2-carboxílico foi obtido como um sólido, que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Produção: 64%; LCMS (RT): 2,74 minutos (Método B); MS (ES+) forneceu m/z: 191 e 193.

44 (C) {(S)-3-[5-(4-Bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(6-fluoro-piridin-3-il)-metanona.

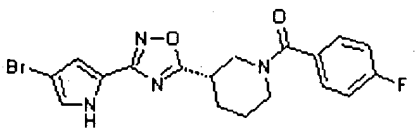
Uma solução de ácido 4-bromo-1H-pirrol-2-carboxílico (134 mg, 0,704 mmol), (S)-1-(6-fluoro-piridina-3-carbonil)-N-hidróxi-piperidina-3-carboxamidina (0,64 mmol), EDC (184 mg, 0,96 mmol), HOAT (87 mg, 0,64 mmol) em dioxano (5 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido, o cru foi diluído com DCM e lavado com 1N de NaOH, a camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida para fornecer um sólido que foi purificado por cromatografia *flash* (sílica gel, eluente: DCM/MeOH 9:1). O sólido obtido após esta purificação foi dissolvido em acetonitrilo e aquecido a 110°C durante 6 horas, em um tubo selado, em um forno de microondas, em seguida outro ciclo de aquecimento foi realizado (6 horas, 130°C, microondas). O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o cru foi purificado por HPLC preparativa.

Produção: 11% (óleo amarelo); $[\alpha]_D^{20}$ = +95,19 (c=1,2, CH_3OH); LCMS (RT): 2,80 minutos (Método N); MS (ES+) forneceu m/z: 420,0 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 353K), δ (ppm): 12,36 (s br, 1H); 8,30 (m, 1H); 8,01 (ddd, 1H); 7,22 (d, 1H); 7,19 (dd, 1H); 6,99 (d, 1H); 4,23 (m, 1H); 3,80 (m, 1H); 3,39 (dd, 1H); 3,27 (ddd, 1H); 3,14 (m, 1H); 2,20 (m, 1H); 1,98-1,76 (m, 2H); 1,66 (m, 1H).

Exemplo 45

{(S)-3-[3-(4-Bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona.



45 (A) Hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina.

O composto foi preparado iniciando de 1-(4-bromo-1H-pirrol-2-il)-2,2,2-tricloro-etanona (preparada como descrito no Belanger; *Tetrahedron Lett.*; 1979; 2505-2508) de acordo com os procedimentos experimentais descritos nos exemplos 43 (A), 43 (B), 43 (C), 43 (D) e 43 (E).

LCMS (RT): 2,93 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 297,17 (MH+).

45 (B) {(S)-3-[3-(4-Bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona.

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1(C), iniciando de hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina, preparado como descrito no exemplo 45 (A), e usando cloreto de 4-fluorobenzoíla como o agente de acilação. O composto final foi purificado por cromatografia *flash* (sílica gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 7:3) e em seguida por HPLC preparativa.

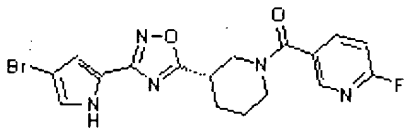
Produção: 26% (sólido branco); $[\alpha]_D^{20}$ = +123,3 (c=0,73, CH_3OH); LCMS (RT): 6,08 minutos (Método R); MS (ES+) forneceu m/z: 419,1 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 353K), δ (ppm): 11,89 (s br, 1H); 7,45 (dd, 2H); 7,22 (dd, 2H); 7,06 (d, 1H); 6,75 (d, 1H); 4,22 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,51 (dd, 1H);

3,41-3,21 (m, 2H); 2,24 (m, 1H); 2,04-1,76 (m, 2H); 1,63 (m, 1H).

Exemplo 46

{(S)-3-[3-(4-Bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(6-fluoro-piridin-3-il)-metanona.



O composto título foi preparado seguindo o procedimento experimental descrito no exemplo 28(C), iniciando de hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina, preparado como descrito no exemplo 45 (A), e usando ácido 6-fluoro-nicotínico como o ácido de escolha.

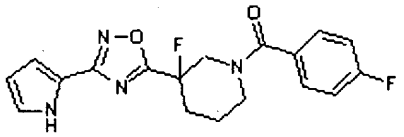
O composto final foi purificado por cromatografia *flash* (sílica gel, eluente: DCM/MeOH 99:1) e em seguida por HPLC preparativa.

Produção: 30% (sólido gomoso branco); LCMS (RT): 2,72 minutos (Método N); MS (ES+) forneceu m/z: 419,9 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 353K), δ (ppm): 11,91 (s br, 1H); 8,30 (m, 1H); 8,01 (dd, 1H); 7,21 (dd, 1H); 7,06 (dd, 1H); 6,75 (dd, 1H); 4,23 (m, 1H); 3,76 (m, 1H); 3,55 (dd, 1H); 3,45-3,27 (m, 2H); 2,25 (m, 1H); 2,05-1,76 (m, 2H); 1,67 (m, 1H).

Exemplo 47

(4-Fluoro-fenil)-{3-fluoro-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona.



47 (A) Éster de etila de ácido 1-(4-fluoro-benzoil)-piperidina-3-carboxílico.

À uma solução resfriada de nipecotato de etila (0,5 mL, 3,21 mmol) em DCM seco (10 mL), cloreto de 4-fluorobenzoíla (380 µL, 3,21 mmol) e em seguida trietilamina (496 µL, 3,54 mmol) foram lentamente adicionados. Após agitar 2 horas em temperatura ambiente, solvente foi removido e o resíduo foi tratado com água e acetato de etila. As fases foram se-

paradas, a camada orgânica foi lavada com 1N de NaOH (duas vezes), com 1N de HCl (duas vezes), e então com salmoura. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida para fornecer 881 mg de um óleo que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Produção: 98% (óleo); LCMS (RT): 4,57 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 280,3 (MH+).

47 (B) Éster de etila de ácido 3-fluoro-1-(4-fluoro-benzoil)-piperidina-3-carboxílico.

LHMDS (1N de solução em THF, 3,5 mL, 3,48 mmol) foi lentamente adicionado a uma solução de éster de etila de ácido 1-(4-fluoro-benzoil)-piperidina-3-carboxílico (881 mg, 3,16 mmol) em THF seco (20 mL), resfriado a -78°C, sob atmosfera de nitrogênio. A solução foi agitada a -78°C durante 1 hora, em seguida uma solução de N-fluoro-dibenzenosulfonimida (997 mg, 3,16 mmol) em THF seco (10 mL) foi lentamente adicionada. Após agitar 3 horas a -78°C, a mistura foi deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada em temperatura ambiente durante a noite. 1N de HCl foi lentamente gotejado a 0°C. Solvente foi removido e o resíduo foi tratado com 1N de HCl e acetato de etila. As fases foram separadas e os orgânicos foram lavados com 1N de HCl (3 vezes) e com salmoura, em seguida a camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e evaporada sob vácuo para fornecer um óleo cru. O óleo foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Produção: quantitativa (óleo); LCMS (RT): 4,59 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 298,2 (MH+).

47 (C) Ácido 3-fluoro-1-(4-fluoro-benzoil)-piperidina-3-carboxílico.

Uma solução de éster de etila de ácido 3-fluoro-1-(4-fluoro-benzoil)-piperidina-3-carboxílico (3,16 mmol) e NaOH (126 mg, 3,16 mmol) em água (10 mL) e etanol (10 mL) foi refluxada durante 3 horas. Solvente foi removido. A camada aquosa de resíduo foi diluída com água, lavada duas vezes com DCM e então acidificada com 6N de HCl para ajustar o pH para 1. A camada aquosa foi extraída com DCM. Os orgânicos foram lavados

com água, secados sobre sulfato de sódio e evaporados sob pressão reduzida para fornecer 1,3g de sólido amarelo.

Produção: quantitativa; LCMS (RT): 3,34 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 270,26 (MH+).

47 (D) (4-Fluoro-fenil)-{3-fluoro-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona.

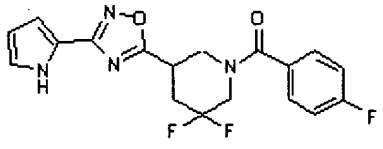
Uma solução de ácido 3-fluoro-1-(4-fluoro-benzoil)-piperidina-3-carboxílico (450 mg, 1,67 mmol), N-hidróxi-1H-pirrol-2-carboxamidina (209 mg, 1,67 mmol), preparada como descrito no exemplo 1(A), HOBT (225 mg, 1,67 mmol), EDCI.HCl (480 mg, 2,5 mmol) e trietilamina (470 µL, 3,34 mmol) em dioxano (25 mL) foi agitada a RT durante 2 horas, em seguida foi refluxada durante 3 horas. Solvente foi removido, o resíduo cru foi purificado por cromatografia *flash* (sílica gel, eluente: DCM/acetato de etila 20:1) para fornecer 135 mg de (4-fluoro-fenil)-{3-fluoro-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona.

Produção: 23% (sólido branco); ponto de fusão = 114,8-118°C; LCMS (RT): 2,82 minutos (Método N); MS (ES+) forneceu m/z: 359,1 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 353K), δ (ppm): 11,60 (s br, 1H); 7,46 (dd, 2H); 7,25 (dd, 2H); 7,01 (ddd, 1H); 6,79 (ddd, 1H); 6,24 (ddd, 1H); 4,42 (m, 1H); 4,02-3,78 (m, 2H); 3,27 (m, 1H); 2,47-2,24 (m, 2H); 1,96-1,74 (m, 2H).

Exemplo 48

{3,3-Difluoro-5-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona.



48 (A) Éster de etila de ácido 5-hidróxi-piperidina-3-carboxílico.

Uma solução de ácido 5-hidróxi-piperidina-3-carboxílico (900 mg, 6,2 mmol) e H_2SO_4 (1,5 mL) em etanol absoluto (80 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o éster de etila de ácido 5-hidróxi-piperidina-3-carboxílico cru foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

Produção: 100%; LCMS (RT): 0,63 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 174,32 (MH+).

48 (B) Éster de etila de ácido 1-(4-fluoro-benzoil)-5-hidróxi-piperidina-3-carboxílico.

Uma mistura de éster de etila de ácido 5-hidróxi-piperidina-3-carboxílico (1,08 g, 6,2 mmol), ácido 4-fluorobenzóico (870 mg, 6,2 mmol), HOAt (850 mg, 6,2 mmol), EDCI.HCl (1,78 g, 9,3 mmol) e trietilamina (8,7 mL, 62 mmol) em DCM seco (70 mL) foi mantida sob agitação em temperatura ambiente durante 3 dias, sob atmosfera de nitrogênio. A camada orgânica foi lavada com 2N de HCl (1x40 mL), 5% de Na_2CO_3 (aq) (1x40 mL), salmoura (1x40 mL) e em seguida foi secada sobre Na_2SO_4. O solvente foi removido sob vácuo para fornecer éster de etila de ácido 1-(4-fluoro-benzoil)-5-hidróxi-piperidina-3-carboxílico que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

Produção: 100%; LCMS (RT): 2,69 minutos (Método B); MS (ES+) forneceu m/z: 296,24 (MH+).

48 (C) Éster de etila de ácido 1-(4-fluoro-benzoil)-5-oxo-piperidina-3-carboxílico.

Uma solução de DMSO (120 µL, 1,65 mmol) em DCM seco (15 mL) foi resfriada a -78°C sob atmosfera de nitrogênio. Cloreto de oxalila (140 µL, 1,5 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada a -78°C durante 15 minutos, em seguida éster de etila de ácido 1-(4-fluoro-benzoil)-5-hidróxi-piperidina-3-carboxílico (300 mg, 1,02 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada a -78°C durante 3 horas, em seguida trietilamina (425 µL, 3,05 mmol) foi adicionada. Agitação a -78°C foi mantida durante 30 minutos, em seguida a reação foi deixada aquecer para temperatura ambiente. DCM (30 mL) foi adicionado e a solução foi lavada com 5% de solução de ácido cítrico (2x40 mL), então solvente foi removido sob pressão reduzida e o éster de etila de ácido 1-(4-fluoro-benzoil)-5-oxo-piperidina-3-carboxílico cru foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

Produção: 63%; LCMS (RT): 2,72 minutos (Método B); MS (ES+) forneceu m/z: 294,24 (MH+).

48 (D) Éster de etila de ácido 5,5-difluoro-1-(4-fluoro-benzoil)-piperidina-3-carboxílico.

Uma solução de éster de etila de ácido 1-(4-fluoro-benzoil)-5-oxo-piperidina-3-carboxílico (189 mg, 0,64 mmol) em DCM seco (15 mL) foi resfriada a -78°C sob atmosfera de nitrogênio. DAST (700 µL, 5,2 mmol) foi adicionado, a reação foi deixada aquecer para temperatura ambiente, então agitação foi mantida durante a noite. DCM (30 mL) foi adicionado e a solução foi lavada com 5% de $NaHCO_3$ (aq) (2x40 mL). A camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4, em seguida solvente foi removido sob pressão reduzida e o éster de etila de ácido 5,5-difluoro-1-(4-fluoro-benzoil)-piperidina-3-carboxílico cru foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

Produção: 96%; LCMS (RT): 3,29 minutos (Método B); MS (ES+) forneceu m/z: 316,22 (MH+).

48 (E) Ácido 5,5-difluoro-1-(4-fluoro-benzoil)-piperidina-3-carboxílico.

Uma solução de éster de etila de ácido 5,5-difluoro-1-(4-fluoro-benzoil)-piperidina-3-carboxílico (194 mg, 0,61 mmol) e NaOH (50 mg, 1,22 mmol) em dioxano/H_2O 10/1 (33 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas, em seguida o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo cru foi dissolvido em H_2O, em seguida 5% de HCl foram adicionados para ajustar o pH para 2. A fase aquosa foi extraída com AcOEt (3x10 mL), em seguida as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O ácido 5,5-difluoro-1-(4-fluoro-benzoil)-piperidina-3-carboxílico cru foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

Produção: 95%; LCMS (RT): 2,81 minutos (Método B); MS (ES+) forneceu m/z: 288,18 (MH+).

48 (F) {3,3-Difluoro-5-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona.

Uma solução de 1H-pirrol-2-carbonitrilo (4,6 mL, 54,3 mmol) e hidroxilamina (50% de sol. aq., 13,3 mL, 217,2 mmol) em etanol (150 mL) foi refluxada durante 4 horas, em seguida o solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer N-Hidróxi-1H-pirrol-2-carboxamidina. Uma mistura de

ácido 5,5-difluoro-1-(4-fluoro-benzoil)-piperidina-3-carboxílico (167 mg, 0,58 mmol), HOAT (80 mg, 0,58 mmol) e EDCI.HCl (165 mg, 0,87 mmol) em dioxano (60 mL) foi agitada a 50°C durante 2 horas, em seguida N-hidróxi-1H-pirrol-2-carboxamidina (80 mg, 0,58 mmol) foi adicionada e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 dias, em seguida a 80°C durante a noite.

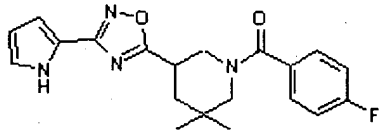
O solvente foi removido sob pressão reduzida, em seguida o cru foi dividido entre AcOEt e H_2O. As duas camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com 5% de Na_2CO_3 (aq) (2x10 mL), com salmoura (1x10 mL) e em seguida foi secada sobre Na_2SO_4. O solvente foi removido sob pressão reduzida, em seguida o cru foi purificado por cromatografia *flash* (sílica gel, eluente: hexano/acetato de etila 70:30) e por HPLC preparativa.

Produção: 14% (pó branco); LCMS (RT): 2,9 minutos (Método N); MS (ES+) forneceu m/z: 377,0 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 353K), δ (ppm): 11,48 (s br, 1H); 7,54 (dd, 2H); 7,28 (dd, 2H); 6,96 (ddd, 1H); 6,75 (ddd, 1H); 6,22 (ddd, 1H); 4,40 (m, 1H); 4,15 (m, 1H); 3,77-3,50 (m, 3H); 2,80-2,56 (m, 2H).

Exemplo 49

{3,3-Dimetil-5-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona.



49 (A) Éster de terc-butila de ácido 3,3-dimetil-4-oxo-piperidina-1-carboxílico.

Uma solução de éster de terc-butila de ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico (500 mg, 4,2 mmol) em THF seco (10 mL) foi resfriada para 10°C sob atmosfera de nitrogênio. NaH (403 mg, 9,2 mmol) e CH_3I (664 µL, 10,5 mmol) foram adicionadas e a mistura foi agitada a 10°C durante 30 minutos. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o cru foi dividido entre éter de dietila e salmoura. As duas camadas foram separadas e a camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4. O solvente foi removido sob pressão reduzida

e o éster de terc-butila de ácido 3,3-dimetil-4-oxo-piperidina-1-carboxílico cru foi usado na etapa seguinte sem outra purificação

Produção: 73%; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): 1,05 (s, 6H), 1,45 (s, 9H), 2,50 (t, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,75 (t, 2H).

49 (B) Éster de 3-metila de éster de 1-terc-butila de ácido 5,5-dimetil-4-oxo-piperidina-1,3-dicarboxílico.

Uma solução de éster de terc-butila de ácido 3,3-dimetil-4-oxo-piperidina-1-carboxílico (1,8 g, 7,9 mmol) em THF seco (30 mL) foi resfriada para -78°C sob atmosfera de nitrogênio. LHMDS (1M em THF, 9,5 mL, 9,5 mmol) foi adicionado, agitação foi mantida a -78°C durante 1 hora, em seguida $CNCO_2Me$ (752 µL, 9,5 mmol) foi lentamente adicionado. A mistura foi agitada a -78°C durante 10 minutos, em seguida H_2O (30 mL) foi adicionado. A reação foi deixada aquecer para temperatura ambiente. THF foi removido sob pressão reduzida, em seguida a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3x30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4, então o solvente foi removido sob pressão reduzida e o éster de 3-metila de éster de 1-terc-butila de ácido 5,5-dimetil-4-oxo-piperidina-1,3-dicarboxílico cru foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

Produção: 100%; LCMS (RT): 6,39 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 286,2 (MH+).

49 (C) Éster de metila de ácido 1-(4-fluoro-benzoil)-5,5-dimetil-4-oxo-piperidina-3-carboxílico.

Uma solução de éster de 3-metila de éster de 1-terc-butila de ácido 5,5-dimetil-4-oxo-piperidina-1,3-dicarboxílico (200 mg, 0,70 mmol) em DCM (5 mL) foi resfriada a 0°C. HCl (4M em dioxano, 1,5 mL, 6 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o cru foi dissolvido em DCM (5 mL). Trietilamina (293 µL, 2,1 mmol) e cloreto de 4-fluorobenzoíla (99 µL, 0,84 mmol) foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A camada orgânica foi lavada com 1M de HCl (2x5 mL), com $NaHCO_3$ (2x5 mL), em seguida foi secada sobre Na_2SO_4. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o cru foi purificado por cromato-

grafia *flash* (sílica gel, eluente: hexano/acetato de etila 10:1) para produção de éster de metila de ácido 1-(4-fluoro-benzoil)-5,5-dimetil-4-oxo-piperidina-3-carboxílico.

Produção: 21%; LCMS (RT): 5,28 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 308,16 (MH+).

49 (D) Éster de metila de ácido 1-(4-fluoro-benzoil)-4-hidróxi-5,5-dimetil-piperidina-3-carboxílico.

A uma solução de éster de metila de ácido 1-(4-fluoro-benzoil)-5,5-dimetil-4-oxo-piperidina-3-carboxílico (80 mg, 0,26 mmol) em MeOH (1 mL), $NaBH_4$ (10 mg, 0,26 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 minutos, em seguida acetona (5 mL) foi adicionada. O solvente foi removido sob pressão reduzida, o cru foi dissolvido em acetato de etila e lavado com 1M de HCl (2x5 mL). O éster de metila de ácido 1-(4-fluoro-benzoil)-4-hidróxi-5,5-dimetil-piperidina-3-carboxílico cru foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

Produção: 100%; LCMS (RT): 3,73 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 310,29 (MH+).

49 (E) Éster de metila de ácido 1-(4-fluoro-benzoil)-5,5-dimetil-1,2,5,6-tetraidro-piridina-3-carboxílico.

Uma solução de éster de metila de ácido 1-(4-fluoro-benzoil)-4-hidróxi-5,5-dimetil-piperidina-3-carboxílico (280 mg, 0,91 mmol) em DCM (10 mL) foi resfriada a 0°C, em seguida trietilamina (380 µL, 2,73 mmol) e MsCl (106 µL, 1,37 mmol) foram adicionados. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas, em seguida a solução foi lavada com H_2O (2x10 mL) e secada sobre Na_2SO_4. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o cru foi dissolvido em tolueno (5 mL). DBU (272 µL, 1,82 mmol) foi adicionado e a mistura foi aquecida a 80°C durante 30 minutos. A solução foi diluída com DCM e lavada com 1M de HCl (2x15 mL). A camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4, em seguida o solvente foi removido sob pressão reduzida. O cru foi purificado por cromatografia *flash* (sílica gel, eluente: DCM/Metanol 100:1) para produção de éster de metila de ácido 1-(4-fluoro-benzoil)-5,5-dimetil-1,2,5,6-tetraidro-piridina-3-carboxílico.

Produção: 48%; LCMS (RT): 4,86 minutos (Método D) MS (ES+) forneceu m/z: 292,24 (MH+).

49 (F) Éster de metila de ácido 1-(4-fluoro-benzoil)-5,5-dimetil-piperidina-3-carboxílico.

A uma suspensão de 10% de Pd/C (20 mg) em EtOH (10 mL), éster de metila de ácido 1-(4-fluoro-benzoil)-5,5-dimetil-1,2,5,6-tetraidro-piridina-3-carboxílico (125 mg, 0,43 mmol) foi adicionado. A mistura foi hidrogenada (2,81 kg/cm^2, temperatura ambiente) durante a noite. A mistura foi então filtrada sobre uma almofada de celita, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o cru foi purificado por cromatografia *flash* (sílica gel, eluente: hexano/acetato de etila 80:20) para produção de éster de metila de ácido 1-(4-fluoro-benzoil)-5,5-dimetil-piperidina-3-carboxílico.

Produção: 37%; LCMS (RT): 4,88 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 294,25 (MH+).

49 (G) 1-(4-fluoro-benzoil)-5,5-dimetil-piperidina-3-carboxilato de lítio.

A uma solução de éster de metila de ácido 1-(4-fluoro-benzoil)-5,5-dimetil-piperidina-3-carboxílico (43 mg, 0,15 mmol) em THF/MeOH 1:1 (5 mL), LiOH (4 mg, 0,15 mmol) e H_2O (100 µL) foram adicionados. A mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, em seguida o solvente foi removido sob pressão reduzida e o 1-(4-fluoro-benzoil)-5,5-dimetil-piperidina-3-carboxilato de lítio cru foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

Produção: 100%; LCMS (RT): 4,02 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 280,26 (MH+).

49 (H) {3,3-Dimetil-5-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona.

Uma mistura de 1-(4-fluoro-benzoil)-5,5-dimetil-piperidina-3-carboxilato de lítio (42 mg, 0,15 mmol), HOAT (20 mg, 0,15 mmol) e EDCI.HCl (43 mg, 0,23 mmol) em dioxano (2 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos. N-Hidróxi-1H-pirrol-2-carboxamidina (19 mg, 0,15 mmol, preparada como descrito no exemplo 1(A)) e trietilamina (41 µL, 0,30 mmol) foram adicionadas. A mistura foi agitada durante 3 dias em tem-

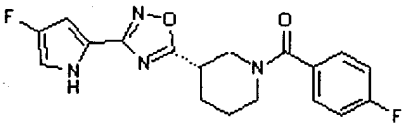
peratura ambiente, em seguida a 80°C durante 4 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida, em seguida o cru foi dissolvido em DCM e lavado com 5% de Na_2CO_3 (aq) (2x5 mL). A camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4, em seguida o solvente foi removido sob pressão reduzida e o cru foi purificado por cromatografia *flash* (sílica gel; eluente: DCM/metanol 98:2).

Produção: 60% (sólido branco); LCMS (RT): 3,09 minutos (Método N); MS (ES+) forneceu m/z: 369,2 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 353K), δ (ppm): 11,42 (s br, 1H); 7,50 (dd, 2H); 7,25 (dd, 2H); 6,96 (dd, 1H); 6,73 (dd, 1H); 6,21 (dd, 1H); 4,47 (m, 1H); 3,71 (m, 1H); 3,46 (m, 1H); 3,21-3,04 (m, 2H); 2,00 (m, 1H); 1,74 (dd, 1H); 0,99 (s, 3H); 0,96 (s, 3H).

Exemplo 50

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona.



50(A) Éster de metila de ácido (S)-4-oxo-*N*-Boc-pirrolidina-2-carboxílico.

Uma solução de DMSO (1,38 mL, 19,5 mmol) em DCM seco (30 mL) foi resfriada para -78°C e cloreto de oxalila (1,65 mL, 18 mmol) foi adicionado. Após agitar a -78°C sob N_2 durante 15 minutos, éster de metila de prolina de *N*-Boc-*trans*-4-hidróxi (3,07g, 12,5 mmol) foi adicionado e a solução resultante agitada durante 4 horas a -50°C sob N_2. Trietilamina (5 mL, 36 mmol) foi adicionada, e a solução deixada aquecer lentamente para temperatura ambiente, em seguida agitada durante a noite. A solução foi diluída com aprox. 50 mL de DCM, então lavada duas vezes com 10% de solução aquosa de ácido cítrico, em seguida com água e com salmoura. A solução foi secada sobre sulfato de sódio e o solvente removido para fornecer o produto como um óleo amarelo pálido.

Produção: 100%; LCMS (RT): 3,53min (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 244 (MH+).

50(B) Éster de metila de ácido (S)-4,4-difluoro-*N*-Boc-pirrolidina-2-carboxílico.

Uma solução de éster de metila de ácido (S)-4-oxo-*N*-Boc-pirrolidina-2-carboxílico (1 g, 4,1 mmol) em DCM seco (10 mL) foi resfriada para -78°C sob N_2, e então trifluoreto de súlfur de dietilamino (1,95 mL, 16 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada a -78°C durante 10 minutos, em seguida deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada sob N_2 durante 2 horas. Gelo foi adicionado e a solução foi então basificada com 5% de $NaHCO_3$ (aq) e extraída três vezes com DCM. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com 5% de solução de $NaHCO_3$ (aq), água e salmoura, secados sobre sulfato de sódio e o solvente removido para fornecer o requerido produto como um óleo amarelo.

Produção: 99%; LCMS (RT): 5,03 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 266 (MH+).

50(C) Trifluoroacetato de éster de metila de ácido (S)-4,4-difluoropirrolidina-2-carboxílico.

Éster de metila de ácido (S)-4,4-difluoro-*N*-Boc-pirrolidina-2-carboxílico (1,08 g, 4,07 mmol) foi dissolvido em TFA (5 mL) e agitado sob N_2 durante 30 minutos. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo dissolvido em MeOH, carregado sobre uma coluna de permuta de íon SCX, lavado com MeOH e DCM, em seguida eluído com 5% de NH_3 em MeOH. O solvente foi removido para fornecer o produto como um óleo marrom pálido.

Produção: 77%; LCMS (RT): 0,63 minutos (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 166 (MH+).

50(D) Éster de metila de ácido (S)-4,4-difluoro-*N*-tosil-pirrolidina-2-carboxílico.

Cloreto de tosila (667 mg, 3,5 mmol) e trietilamina (550 µL, 4 mmol) foram adicionados a uma solução de trifluoroacetato de éster de metila de ácido (S)-4,4-difluoropirrolidina-2-carboxílico (520 mg, 3,15 mmol) em DCM e a mistura resultante foi agitada durante dois dias. A solução foi lavada duas vezes com 10% de solução de ácido cítrico, em seguida com 5% de

solução de $NaHCO_3$ e com salmoura, secada e o solvente removido. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (cartucho de sílica gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexano/acetato de etila 70:30) para fornecer o produto como um óleo incolor que solidificou-se em repouso.

Produção: 76%; LCMS (RT): 5,2 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 320 (MH+).

50(E) Éster de metila de ácido 4-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico.

Sódio (830 mg, 35 mmol) foi dissolvido em MeOH seco (10 mL) sob N_2 e então adicionado a uma solução de éster de metila de ácido (S)-4,4-difluoro-*N*-tosil-pirrolidina-2-carboxílico (765 mg, 2,4 mmol) em MeOH seco (10 mL). A solução foi agitada sob N_2 durante 2 horas e então o solvente foi removido sob vácuo. 10% de solução aquosa de ácido cítrico (30 mL) foram adicionados e a solução extraída três vezes com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram secadas sobre sulfato de sódio e o solvente removido. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (cartucho de sílica gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexano/acetato de etila 75:25) para fornecer o produto como um sólido branco.

Produção: 77%; LCMS (RT): 3,7 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 112 $[M\text{-}OMe]^+$

50(F) Ácido 4-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico.

Éster de metila de ácido 4-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico (264 mg, 1,85 mmol) e NaOH (75 mg, 1,9 mmol) foram dissolvidos em 1:1 dioxano/água (10 mL) e agitados durante a noite. O solvente foi removido, 10% de solução aquosa de ácido cítrico (20 mL) adicionados e a solução extraída três vezes com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados sobre sulfato de sódio e o solvente removido para fornecer o produto como um sólido branco.

Produção: 97% LCMS (RT): 2,7 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 130 (MH+).

50(G) Amida de ácido 4-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico.

Diimidazol de carbonila (340 mg, 2,1 mmol) foi adicionado a uma

solução de ácido 4-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico (230 mg, 1,78 mmol) em MeCN (10 mL) e agitado durante 90 minutos. Solução de NH_4OH concentrada (2 mL) foi adicionada e a mistura resultante refluxada durante 90 minutos. O solvente foi removido, 10% de solução de ácido cítrico (10 mL) foram adicionados e a solução extraída três vezes com EtOAc. Os extratos orgânicos foram combinados, secados sobre sulfato de sódio e o solvente removido para fornecer o produto como um sólido branco.

Produção: 100% LCMS (RT): 2,1 minutos (Método G); MS (ES+) forneceu m/z: 129 (MH+).

50(H) 4-Fluoro-1H-pirrol-2-carbonitrilo.

Uma solução de amida de ácido 4-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico (210 mg, 1,7 mmol) em oxicloreto de fósforo (5 mL) foi aquecida a 100°C durante 5 minutos, resfriada, gelo foi adicionado, basificado com solução de NH_4OH conc., em seguida extraído três vezes com EtOAc. Os extratos orgânicos foram combinados, secados e o solvente removido para fornecer o produto como um óleo marrom pálido

Produção: 90% LCMS (RT): 3,5 minutos (Método G); MS (ES+) forneceu m/z: 111 (MH+).

50(I) 4-Fluoro-*N*-hidróxi-1H-pirrol-2-carboxamidina.

50% de solução de hidroxilamina em água (1,2 mL, 20 mmol) foram adicionados a uma solução de 4-fluoro-1H-pirrol-2-carbonitrilo (176 mg, 1,6 mmol) em etanol (3 mL) e aquecidos sob refluxo durante 1 hora. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo purificado por cromatografia *flash* (cartucho de sílica gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexano/acetato de etila 0:100) para fornecer o produto como um sólido branco.

Produção: 95% LCMS (RT): 1,4 minutos (Método G); MS (ES+) forneceu m/z: 144 (MH+).

50(J) Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico.

Uma mistura de ácido (S)-N-Boc-nipecótico (229 mg, 1 mmol), HOAT (163 mg, 1,2 mmol), EDCI.HCl (230 mg, 1,2 mmol) em DCM seco (10

mL) foi agitada sob N_2 durante 10 minutos, em seguida 4-fluoro-*N*-hidróxi-1H-pirrol-2-carboxamidina (131 mg, 0,92 mmol) foi adicionado e a solução agitada durante a noite. A solução foi lavada com água, 10% de solução de ácido cítrico e 5% de solução de $NaHCO_3$, secada sobre sulfato de sódio e o solvente removido para fornecer um resíduo que foi purificado por cromatografia *flash* (cartucho de sílica gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexano/acetato de etila 80:20). O sólido desse modo obtido foi dissolvido em acetonitrilo (2 mL) e aquecido em um tubo selado a 75°C durante 90 minutos em um reator de microondas. O solvente foi removido e o resíduo cru foi purificado por cromatografia *flash* (cartucho de sílica gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexano/acetato de etila 80:20) para fornecer o produto como um sólido branco.

Produção: 64%; LCMS (RT): 5,8 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 337 (MH+).

50(K) Sal de trifluoroacetato de (S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina.

Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico (200 mg, 0,59 mmol) foi dissolvido em DCM (5 mL) e ácido trifluoroacético (2 mL) adicionado. A solução foi agitada durante 30 minutos e então o solvente removido e secado sob vácuo elevado.

Produção: 100%; LCMS (RT): 2,6 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 237 (MH+).

50(L) (4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona.

Sal de trifluoroacetato de (S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (104 mg, 0,3 mmol) foi dissolvido em DCM (5 mL) e cloreto de 4-fluoro-benzoíla (49 µL, 0,4 mmol) foi adicionado seguido por trietilamina (125 µL, 0,9 mmol). A solução foi agitada durante 1hora, em seguida lavada com 0,1 M de solução de HCl, com 0,1 M de NaOH e o solvente removido. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (cartucho de sílica gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexa-

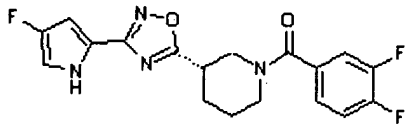
no/acetato de etila 30:70) para fornecer o produto como um sólido branco.

Produção: 68%; $[\alpha]_D^{20}$ = +116,6 (c=0,5, MeOH); ponto de fusão = 146,5-147,2°C; LCMS (RT): 2,84 minutos (Método N); MS (ES+) forneceu m/z: 359,1 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 353K), δ (ppm): 11,38 (s br, 1H); 7,46 (dd, 2H); 7,42 (dd, 2H); 6,83 (m, 1H); 6,53 (m, 1H); 4,22 (dd, 1H); 3,76 (dt, 1H); 3,50 (dd, 1H); 3,40-3,21 (m, 2H); 2,24 (m, 1H); 2,03-1,76 (m, 2H); 1,64 (m, 1H).

Exemplo 51

(3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona.



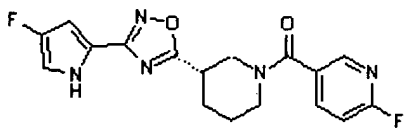
Sal de trifluoroacetato de (S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (104 mg, 0,3 mmol) (preparado como descrito no exemplo 50(K)) foi dissolvido em DCM (5 mL) e cloreto de 3,4-difluorobenzoíla (50 µL, 0,4 mmol) foi adicionado seguido por trietilamina (125 µL, 0,9 mmol). A solução foi agitada durante 1 hora, em seguida lavada com 0,1 M de solução de HCl, com 0,1 M de NaOH e então o solvente foi removido. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (cartucho de sílica gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexano/acetato de etila 30:70) para fornecer o produto como um sólido branco.

Produção: 63%; $[\alpha]_D^{20}$ = +111,2 (c=0,5, MeOH); ponto de fusão = 147,5-148,2°C; LCMS (RT): 2,91 minutos (Método N); MS (ES+) forneceu m/z: 377,0 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 353K), δ (ppm): 11,39 (s br, 1H); 7,50-7,39 (m, 2H); 7,25 (m, 1H); 6,84 (m, 1H); 6,53 (m, 1H); 4,20 (dd, 1H); 3,74 (dt, 1H); 3,51 (dd, 1H); 3,42-3,23 (m, 2H); 2,23 (m, 1H); 2,02-1,75 (m, 2H); 1,65 (m, 1H).

Exemplo 52

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona.



52(A) Sal de hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina.

Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico (120 mg, 0,36 mmol) (preparado como descrito no exemplo 50(J)) foi dissolvido em DCM (1 mL) e 4M de HCl em dioxano (2 mL) adicionados. A solução foi agitada durante 30 minutos em temperatura ambiente e então o solvente removido e secado sob vácuo elevado.

Produção: 100%; LCMS (RT): 2,6 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 237 (MH+).

52(B) (6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona.

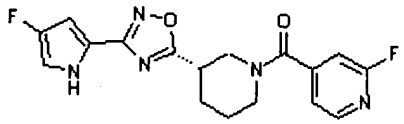
Uma mistura de ácido 6-fluoro nicotínico (56 mg, 0,4 mmol), HOAT (68 mg, 0,5 mmol), EDCI.HCl (96 mg, 0,5 mmol) em DCM seco (10 mL) foi agitada sob N_2 durante 10 minutos em temperatura ambiente, em seguida sal de hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (98 mg, 0,36 mmol) e trietilamina (83 µL, 0,6 mmol) foram adicionadas e a solução agitada durante 1 hora em temperatura ambiente. A solução foi lavada com água e com 0,2 M de solução de NaOH, secada e o solvente removido para fornecer um resíduo que foi purificado por cromatografia *flash* (cartucho de sílica gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexano/acetato de etila 30:70) para fornecer o produto como uma goma incolor.

Produção: 77%; $[\alpha]_D^{20}$ = +72 (c = 0,3, MeOH); LCMS (RT): 3,27 minutos (Método P); MS (ES+) forneceu m/z: 360,1 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 353K), δ (ppm): 11,45 (s br, 1H); 8,31 (m, 1H); 8,02 (ddd, 1H); 7,22 (dd, 1H); 6,85 (dd, 1H); 6,54 (d, 1H); 4,23 (m, 1H); 3,77 (m, 1H); 3,55 (dd, 1H); 3,46 - 3,26 (m, 2H); 2,23 (m, 1H); 2,04 - 1,75 (m, 2H); 1,67 (m, 1H).

Exemplo 53

(2-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona.



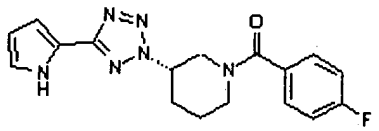
Uma mistura de ácido 2-fluoroisonicotínico (42 mg, 0,3 mmol), HOAT (41 mg, 0,3 mmol), EDCI.HCl (58 mg, 0,3 mmol) em DCM seco (10 mL) foi agitada em temperatura ambiente sob N_2 durante 10 minutos, em seguida sal de hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (63 mg, 0,23 mmol) (preparado como descrito no exemplo 52(A)) e trietilamina (83 µL, 0,6 mmol) foram adicionados e a solução agitada durante a noite em temperatura ambiente. A solução foi lavada com água e com 0,2M de solução de NaOH, secada e o solvente removido para fornecer um resíduo que foi purificado por cromatografia *flash* (cartucho de sílica gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexano/acetato de etila 0:100) para fornecer o produto como uma goma incolor.

Produção: 73%; $[\alpha]_D^{20}$ = +110 (c=0,7, MeOH); LCMS (RT): 2,50 minutos (Método N); MS (ES+) forneceu m/z: 360,3 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 353K), δ (ppm): 11,44 (s br, 1H); 8,32 (d, 1H); 7,33 (ddd, 1H); 7,15 (m, 1H); 6,86 (dd, 1H); 6,54 (d, 1H); 4,18 (m, 1H); 3,71 (m, 1H); 3,53 (dd, 1H); 3,45 - 3,22 (m, 2H); 2,22 (m, 1H); 2,04 - 1,75 (m, 2H); 1,67 (m, 1H).

Exemplo 54

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-tetrazol-2-il]-piperidin-1-il}-metanona.



54(A) (4-Fluoro-fenil)-((R)-3-hidróxi-piperidin-1-il)-metanona

Uma mistura de hidrocloreto de piperidina de (R)-3-hidróxi (0,2 g, 1,45 mmol), 4-fluoro benzóico ácido (0,204 g, 1,45 mmol), EDC.HCl (0,42 g, 2,18 mmol), HOBT (0,196 g, 1,45 mmol), trietilamina (320 µL, 4,36 mmol) em diclorometano (10 mL) foi agitada sob atmosfera de nitrogênio durante a noi-

te em temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com diclorometano (20 mL) e lavada subseqüentemente com 0,1 N de HCl (2 vezes), com 0,1N de NaOH (2 vezes) e então com salmoura. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida para fornecer um óleo amarelo pálido (275 mg), que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Produção: 85%; $[\alpha]_D^{20}$ = -8,7 (c=0,615, $CHCl_3$); LCMS (RT): 3,1 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 224,0 (MH+).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ(ppm): 7,43 (dd, 2H); 7,08 (dd, 2H); 4,00 - 3,14 (m br, 5H); 2,27 (s br, 1H); 1,98 - 1,76 (m, 2H); 1,74 - 1,55 (m, 2H).

54(B) 5-(1H-Pirrol-2-il)-2H-tetrazol

2-Cianopirrol (300 µL, 3,55 mmol), azida de sódio (275 mg, 4,25 mmol) e cloreto de amônio (134 mg, 4,25 mmol) foram dissolvidos em DMF (1 mL) e aquecido em um tubo selado em um reator de microondas durante 20 minutos a 120°C, em seguida durante 25 minutos a 160°C e então durante 5 minutos a 180°C. Após resfriamento, o tubo foi aberto para liberar a pressão gerada durante a reação e água foi adicionada. A solução foi lavada com EtOAc, acidificada para cerca de pH 3 com 1M de HCl e em seguida extraída três vezes com DCM. Os extratos orgânicos combinados foram secados e o solvente removido para fornecer o produto como um sólido branco.

Produção: 57%; LCMS (RT): 1,8 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 136 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO); δ(ppm): 11,92 (s br, 1H); 7,01 (d, 1H); 6,79 (d, 1H); 6,24 (dd, 1H).

54(C) (4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-tetrazol-2-il]-piperidin-1-il}-metanona.

Diisopropilazadicarboxilato (DIAD, 141 µL, 0,72 mmol) foram adicionados em gotas a 0°C com agitação a uma mistura de 5-(1H-pirrol-2-il)-2H-tetrazol (95 mg, 0,7 mmol), (4-fluoro-fenil)-((R)-3-hidróxi-piperidin-1-il)-metanona (100 mg, 0,36 mmol) e trifenilfosfina sustentada por sólido (PS-PPh_3, ex Argonaut Technologies, carga 2,4 mmol/g, 420 mg, 1 mmol) em

diclorometano (4 mL). A mistura foi aquecida em um tubo selado em um reator de microondas a 100°C durante 30 minutos. A resina foi filtrada e lavada com DCM e MeOH. As soluções combinadas foram concentradas sob vácuo e o resíduo purificado por cromatografia *flash* (cartucho de sílica gel, gradiente eluente: de DCM/MeOH 100:0 a DCM/MeOH 98:2). O material cru desse modo recuperado foi então dissolvido em tolueno e passado através de cartucho de sílica gel (Isolute *Flash* II 2 g, eluído com hexano, em seguida com hexano/éter de dietila 75:25, em seguida com hexano/éter de dietila 60:40, em seguida com DCM/MeOH 98:2).

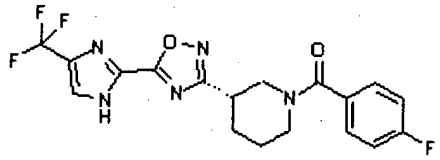
O composto título foi obtido puro como uma goma incolor.

Produção: 30%; LCMS (RT): 6,28 minutos (Método Q); MS (ES+) forneceu m/z: 341,2 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 368K), δ (ppm): 11,31 (s br, 1H); 7,45 (dd, 2H); 7,19 (dd, 2H); 6,93 (m, 1H); 6,70 (m, 1H); 6,21 (m, 1H); 4,99 (dddd, 1H); 4,31 (dd, 1H); 3,77 (dd, 1H); 3,71 (m, 1H); 3,42 (ddd, 1H); 2,47 - 2,23 (m, 2H); 2,03 - 1,90 (m, 1H); 1,73 (m, 1H).

Exemplo 55

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona.



55(A) Éster de etila de ácido 4-trifluorometil-1H-imidazol-2-carboxílico.

3,3-Dibromo-1,1,1-trifluoropropanona (1g, 3,7 mmol) foram adicionados a uma solução de triidrato de acetato de sódio (1g, 7,4 mmol) em água (5 mL) e a mistura refluxada durante 30 minutos. Após resfriamento, uma solução de glioxalato de etila (590 µL, 3 mmol) e solução de amônio concentrada (500 µL) em MeOH (2 mL) foram adicionados e a mistura agitada durante 24 horas em temperatura ambiente. O pH foi ajustado para cerca de 8 e a solução extraída três vezes com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram secados e o solvente removido para fornecer o produto como um sólido branco.

Produção: 69%; LCMS (RT): 3,31 minutos (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 209 (MH+).

55(B) Sal de sódio de ácido 4-trifluorometil-1H-imidazol-2-carboxílico.

Éster de etila de ácido 4-trifluorometil-1H-imidazol-2-carboxílico (245 mg, 1,18 mmol) foi dissolvido em 5M de solução de NaOH (235 µL, 1,18 mmol) e aquecido durante 12 horas a 70°C. O solvente foi removido por destilação azeotrópica com tolueno para fornecer o produto como um sólido branco.

Produção: 100%; LCMS (RT): 2,32 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 181 (MH+).

55(C) Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[5-(4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico.

Ácido 4-trifluorometil-1H-imidazol-2-carboxílico (417 mg, 2,06 mmol) e éster de terc-butila de ácido (S)-3-(N-hidroxicarbamimidoil)-piperidina-1-carboxílico (500 mg, 2,06 mmol) (preparado como descrito no exemplo 10(C)), foram dissolvidos em dioxano (5 mL). HOAt (561 mg, 4,12 mmol) foram adicionados com agitação, seguido por EDC.HCl (593 mg, 3,1 mmol). A solução foi aquecida a 70°C durante 9 h, resfriada, água foi adicionada e a solução foi extraída três vezes com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram secados e o solvente removido. O sólido desse modo obtido foi dissolvido em acetonitrilo (2 mL) e aquecido em um tubo selado a 80°C durante 1 hora em um reator de microondas. O solvente foi removido, o resíduo dissolvido in EtOAc e lavado duas vezes com 5% solução de ácido cítrico, com 1M de NaOH e com salmoura e o solvente removido. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (Biotage sílica gel, eluído com EtOAc/hexano 10:90) para fornecer o requerido produto.

Produção: 10%; LCMS (RT): 4,18 minutos (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 389 (MH+).

55(D) Sal de hidrocloreto de (S)-3-[5-(4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina.

Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[5-(4-Trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico (83 mg, 0,214

mmol) foi dissolvido em uma mistura de 2:1 de DCM/ MeOH (3 mL) e 4M de HCl em dioxano (1 mL) foram adicionados a 0°C. A solução foi agitada sob N_2 durante 2 horas em temperatura ambiente, em seguida o solvente foi removido para fornecer o produto como um sólido branco.

Produção: 100%; LCMS (RT): 2,80 minutos (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 289 (MH+).

55(E) (4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona.

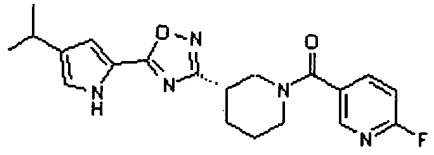
Sal de hidrocloreto de (S)-3-[5-(4-Trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina (70 mg, 0,214 mmol) foi suspenso em DCM seco (7 mL) a 0°C e trietilamina (63 µL, 0,45 mmol) adicionada, seguido por cloreto de 4-fluorobenzoíla (25 µL, 0,214 mmol). A mistura foi agitada sob N_2 em temperatura ambiente durante 3 horas, em seguida lavada com água, 5% solução de ácido cítrico e salmoura, secada e o solvente removido. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto título.

Produção: 13%; LCMS (RT): 2,76 minutos (Método N); MS (ES+) forneceu m/z: 410,1 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 353K), δ (ppm): 7,97 (m, 1H); 7,47 (dd, 2H); 7,21 (dd, 2H); 4,28 (m, 1H); 3,83 (m, 1H); 3,38 (dd, 1H); 3,29 - 3,12 (m, 2H); 2,24 (m, 1H); 2,00 - 1,76 (m, 2H); 1,65 (m, 1H).

Exemplo 56

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(4-isopropil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona.



56 (A) 3-Metil-2-metileno-butiraldeído

O composto foi preparado como descrito no *Tetrahedron*, 1996, 1231-1234.

Produção: 37%; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 9,54 (s, 1H), 6,23 (d, 1H), 5,94 (s, 1H), 2,81 (m, 1H), 1,09 (d, 1H).

56 (B) Éster de metila de ácido (tolueno-4-sulfonilamino)-acético

A uma solução de ácido (tolueno-4-sulfonilamino)-acético (2 g, 8,72 mmol) em metanol (60 mL), H_2SO_4 concentrado (1,5 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas em seguida o solvente foi removido sob pressão reduzida. O cru foi dissolvido em DCM (20 mL) e a fase orgânica foi lavada com H_2O (1x20 mL), 5% de Na_2CO_3 (aq) (1x20 mL) e salmoura (1x20 mL). A camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O éster de metila de ácido (tolueno-4-sulfonilamino)-acético cru foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

Produção: 98%; LCMS (RT): 3,47 minutos (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 244,03 (MH+).

56 (C) Éster de metila de ácido 3-hidróxi-4-isopropil-1-(tolueno-4-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico.

A uma solução de 3-metil-2-metileno-butiraldeído (850 mg, 8,72 mmol) e éster de metila de ácido (tolueno-4-sulfonilamino)-acético (2,09 g, 8,59 mmol) em THF (60 mL), DBU (2,90 mL, 19,18 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, em seguida o solvente foi removido sob pressão reduzida e o cru foi dissolvido in éter de dietila (50 mL). A camada orgânica foi lavada com 1N de HCl (1x50 mL), 5% de $NaHCO_3$ (aq) (1x50 mL) e H_2O (1x50 mL), em seguida ela foi secada sobre Na_2SO_4 e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O éster de metila de ácido 3-hidróxi-4-isopropil-1-(tolueno-4-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico cru foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

Produção: 99%; LCMS (RT): 3,94 minutos (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 341,00 (MH+).

56 (D) Éster de metila de ácido 4-isopropil-1-(tolueno-4-sulfonil)-4,5-diidro-1H-pirrol-2-carboxílico.

Uma solução de éster de metila de ácido 3-hidróxi-4-isopropil-1-(tolueno-4-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico (2,89 g, 8,46 mmol) em piridina (30 mL) foi resfriada a 0°C. $POCl_3$ (2 mL) foi adicionado em gotas durante 5 minutos e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 dias. A

mistura foi despejada em gelo e diluída com dietiléter. As duas camadas foram separadas e a fase orgânica foi lavada com HCl a 5% (2x20 mL), 5% de $NaHCO_3$ (aq) (2x20 mL) e salmoura (1x20 mL). A camada orgânica foi seca-da sobre Na_2SO_4 em seguida o solvente foi removido sob pressão reduzida para produzir o éster de metila de ácido 4-isopropil-1-(tolueno-4-sulfonil)-4,5-diidro-1H-pirrol-2-carboxílico cru, que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

Produção: 68%; LCMS (RT): 4,35 minutos (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 324,03 (MH+).

56 (E) Éster de metila de ácido 4-isopropil-1H-pirrol-2-carboxílico.

A uma solução de ácido 4-isopropil-1-(tolueno-4-sulfonil)-4,5-diidro-1H-pirrol-2-carboxílico (1,86 g, 5,75 mmol) em tolueno (100 mL), DBU (1,72 mL, 11,50 mmol) foi adicionado. A mistura foi refluxada durante 4 horas, em seguida foi resfriada para temperatura ambiente e diluída com éter de dietila. A camada orgânica foi lavada com 10% HCl (2x100 mL), 5% de $NaHCO_3$ (aq) (2x100 mL) e salmoura (1x100 mL), em seguida ela foi secada sobre Na_2SO_4 e o solvente foi removido sob pressão reduzida para produzir o éster de metila de ácido 4-isopropil-1H-pirrol-2-carboxílico cru que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

Produção: 65%; LCMS (RT): 3,94 minutos (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 168,05 (MH+).

56 (F) Ácido 4-isopropil-1H-pirrol-2-carboxílico.

Uma mistura de éster de metila de ácido 4-isopropil-1H-pirrol-2-carboxílico (530 mg, 3,17 mmol) e NaOH (400 mg, 9,51 mmol) em dioxano/H_2O 10/1 (110 mL) foi refluxada durante 4 horas, em seguida agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo cru foi dissolvido em H_2O, em seguida 5% de HCl foram adicionados para ajustar o pH para 2. A fase aquosa foi extraída com AcOEt (3x30 mL), em seguida as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 e o solvente foi removido sob pressão reduzida. 4-isopropil-1H-pirrol-2-carboxílico ácido foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

Produção: 97%; LCMS (RT): 1,16 minutos (Método H); MS (ES+) forneceu m/z: 154,14 (MH+).

56 (G) Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[5-(4-isopropil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico.

Uma mistura de ácido 4-isopropil-1H-pirrol-2-carboxílico (200 mg, 1,31 mmol), HOAT (180 mg, 1,31 mmol), EDCI.HCl (380 mg, 1,96 mmol) em dioxano (30 mL) foi agitada a 50°C durante 2 horas, em seguida éster de terc-butila de ácido (S)-3-(N-hidroxicarbamimidoil)-piperidina-1-carboxílico (320 mg, 1,31 mmol, preparada como descrito no exemplo 10 (C)) foi adicionado. A mistura foi agitada durante a noite a 80°C, em seguida em temperatura ambiente durante 24 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida, o cru foi dissolvido em acetato de etila e a camada orgânica foi lavada com 5% de Na_2CO_3 (aq) (2x30 mL) e com salmoura (1x30 mL). a fase orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O cru foi dissolvido em CH_3CN, trietilamina (182 µL, 1,3 mmol) foram adicionados e a mistura foi aquecida a 130°C durante 5 horas, em um tubo selado, em forno de microondas. O solvente foi removido e o cru foi purificado através de um cartucho de sílica gel (eluente: hexano/acetato de etila 80:20) para produção de éster de terc-butila de ácido (S)-3-[5-(4-isopropil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico.

Produção: 100%; LCMS (RT): 4,72 minutos (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 261,14 (MH+).

56 (H) (6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(4-isopropil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

Uma solução de éster de terc-butila de ácido (S)-3-[5-(4-isopropil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico (500 mg, 1,31 mmol) em DCM (60 mL) foi resfriada a 0°C, em seguida HCl (4M em dioxano, 2 mL, 8 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 horas, em seguida o solvente foi removido sob pressão reduzida. O cru foi dissolvido em DCM (50 mL), em seguida ácido 6-fluoro-nicotínico (185 mg, 1,31 mmol), HOAT (180 mg, 1,31 mmol), EDCI.HCl (380 mg, 1,96 mmol) e trietilamina (580 µL, 3,93 mmol) foram adicionadas. A mis-

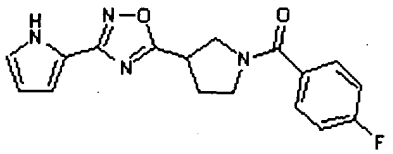
tura foi agitada durante 3 dias em temperatura ambiente em seguida o solvente foi removido sob pressão reduzida. O cru foi dissolvido em acetato de etila e a camada orgânica foi lavada com 5% de Na_2CO_3 (aq) (2x20 mL) e salmoura (1x20 mL). A fase orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O cru foi purificado por cromatografia *flash* (sílica gel, eluente: hexano/acetato de etila 50:50) para produção de (6-fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(4-isopropil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona.

Produção: 26% (óleo marrom); $[\alpha_D]$= +90,8 (c=0,93, CH_3OH); LCMS (RT): 4,23 minutos (Método N); MS (ES+) forneceu m/z: 384,1 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 353K), δ (ppm): 11,71 (s br, 1H); 8,30 (m, 1H); 8,02 (ddd, 1H); 7,20 (dd, 1H); 6,92 (m, 1H); 6,84 (m, 1H); 4,23 (m, 1H); 3,81 (m, 1H); 3,38 (dd, 1H); 3,27 (ddd, 1H); 3,16 - 3,06 (m, 1H); 2,84 (septeto, 1H); 2,19 (m, 1H); 1,97 - 1,75 (m, 2H); 1,66 (m, 1H); 1,21 (d, 6H).

Exemplo 57

(4-Fluoro-fenil)-{3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-pirrolidin-1-il}-metanona.



57(A) Éster de terc-butila de ácido 3-[3-(1H-Pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-pirrolidina-1-carboxílico

A uma solução de 1H-pirrol-2-carbonitrilo (0,110 mL, 1,3 mmol) em EtOH (2 mL), hidroxilamina (50% em peso solução aquosa, 0,318 mL, 5,2 mmol) foi adicionada em temperatura ambiente e a solução foi agitada sob refluxo durante 2 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer N-hidróxi-1H-pirrol-2-carboxamidina que foi usado imediatamente para a etapa seguinte.

Uma mistura de N-hidróxi-1H-pirrol-2-carboxamidina (290 mg, 2,32 mmol), ácido Boc-1-pirrolidina-3-carboxílico (0,5 g, 2,32 mmol), EDCI.HCl (0,668 g, 3,48 mmol) e HOBT (0,358 g, 2,32 mmol) e trietilamina (977 µL, 6,96 mmol) em dioxano (40 mL) foi agitada durante 9 horas sob refluxo,

sob atmosfera de nitrogênio. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (20 mL) e acetato de etila (20 mL), as fases foram separadas e a camada orgânica foi lavada seqüencialmente com água (20 mL x 2 vezes) e com de 1N de NaOH (20 mL x 2 vezes), em seguida com 5% solução de ácido cítrico. A camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida. 647 mg de éster de terc-butila de ácido 3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-pirrolidina-1-carboxílico foram obtidos.

Produção: 92%; LCMS (RT): 7,8 minutos (Método F); MS (ES+) forneceu m/z: 305,3 (MH+).

57(B) 5-Pirrolidin-3-il-3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazole hidrocloreto

3-[3-(1H-Pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-pirrolidina-1-carboxílico éster de terc-butila de ácido (0,64 g, 2,10 mmol) foi dissolvido em DCM (8 mL) e MeOH (0,5 mL) e 8 mL de 4N HCl (solução de dioxano) foram adicionados em gotas a 0°C. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para fornecer 497 mg (Produção: 98%) de hidrocloreto de 5-pirrolidin-3-il-3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol como um sólido branco.

Produção: 98%; LCMS (RT): 2,33 minutos (Método F); MS (ES+) forneceu m/z: 205,3 (MH+).

57(C) (4-Fluoro-fenil)-{3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-pirrolidin-1-il}-metanona.

A uma suspensão de hidrocloreto de 5-pirrolidin-3-il-3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol (500 mg, 2,08 mmol) em diclorometano seco (20 mL), trietilamina (0,614 mL, 4,37 mmol) e cloreto de 4-fluorobenzoíla (0,246 mL, 2,08 mmol) foram adicionados em gotas a 0°C. A mistura de reação foi deixada aquecer em temperatura ambiente e agitada sob atmosfera de nitrogênio durante a noite. A solução foi então tratada com de 1N de NaOH (10 mL) e as fases foram separadas. A camada orgânica foi lavada com água (5 mL) e com salmoura (5 mL), em seguida foi secada sobre Na_2SO_4 e evaporada sob pressão reduzida. O cru foi purificado por cromatografia *flash* (sílica gel, eluente gradiente: de éter de petróleo / acetato de etila 6:4 para éter de pe-

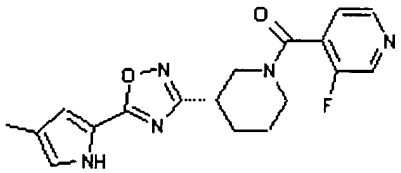
tróleo / acetato de etila 1:1) para fornecer 213 mg do composto título.

Produção: 33% (sólido gomoso bege); LCMS (RT): 5,56 minutos (Método R); MS (ES+) forneceu m/z: 327,2 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 353K), δ (ppm): 11,46 (s br, 1H); 7,60 (dd, 2H); 7,23 (dd, 2H); 6,97 (m, 1H); 6,75 (m, 1H); 6,22 (dd, 1H); 4,01 - 3,79 (m, 3H); 3,71 - 3,57 (m, 2H); 2,44 (m, 1H); 2,29 (m, 1H).

Exemplo 58

(3-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona.



O composto título foi preparado seguindo o procedimento experimental descrito no exemplo 28(C), iniciando de hidrocloreto (S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina, preparada como descrito no exemplo 28 (B), e usando 3-fluoro-piridina-4-carboxílico ácido como o ácido de escolha.

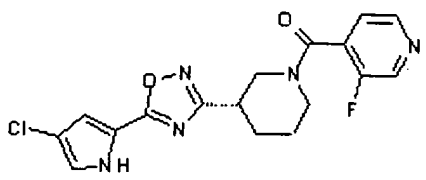
Purificação foi realizada por cromatografia *flash* (sílica gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 1:2).

Produção: 98% (sólido amorfo branco); $[\alpha]_D^{20}$ = +101,8 (c = 0,94; MeOH); LCMS (RT): 1,91 minutos (Método S); MS (ES+) forneceu m/z: 356,1 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 373 K), δ (ppm): 11,57 (s br 1H); 8,61 (s 1H); 8,50 (dd 1H); 7,43 (dd 1H); 6,89 (s 1H); 6,67 (s 1H); 4,45 (m br 1H); 3,95 (m br 1H); 3,38 (m 1H); 3,30 (m 1H); 3,06 (m 1H); 2,20 (m 1H); 2,11 (s 3H); 1,99 - 1,79 (m 2H); 1,63 (m 1H).

Exemplo 59

{(S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(3-fluoro-piridin-4-il)-metanona.



O composto título foi preparado seguindo o procedimento experimental descrito no exemplo 28(C), iniciando de hidrocloreto de (S)-3-[5-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina, preparada como descrito no exemplo 39 (C), e usando ácido 3-fluoro-piridina-4-carboxílico como o ácido de escolha.

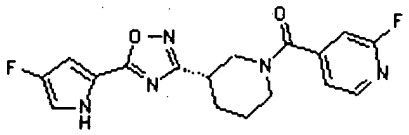
Purificação foi realizada por cromatografia *flash* (sílica gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 2:8) e em seguida por HPLC preparativa.

Produção: 18%; LCMS (RT): 2,01 minutos (Método S); MS (ES+) forneceu m/z: 376,1 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 373K), δ (ppm): 12,26 (s br 1H); 8,61 (s 1H); 8,50 (d 1H); 7,43 (dd 1H); 7,18 (d 1H); 6,93 (s 1H); 4,51 (m br 1H); 3,87 (m br 1H); 3,46 (m 1H); 3,27 (m 1H); 3,10 (m 1H); 2,21 (m 1H); 2,00 - 1,80 (m 2H); 1,64 (m 1H).

Exemplo 60

(2-Fluoro-piridin-4-il)-{(s)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona.



60(A) Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico.

Uma mistura de ácido 4-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico (300 mg, 2,33 mmol), preparada como descrito no exemplo 50(F), éster de terc-butila de ácido (S)-3-(N-hidroxicarbamimidoil)-piperidina-1-carboxílico (567 mg, 2,33 mmol), preparada como descrito no exemplo 10 (C), EDCI.HCl (672 mg, 3,5 mmol) e HOBT (315 mg, 2,33 mmol) em dioxano (10 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, em seguida a 80°C durante 24 horas, na presença de peneiras moleculares 3A ativadas. As peneiras moleculares foram filtradas, em seguida o solvente foi removido. Purificação do cru foi realizada por cromatografia *flash* (sílica gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 8:2).

Produção: 38%; LCMS (RT): 5,91 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 337,0 (MH+).

60(B) Hidrocloreto de (S)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina.

Uma solução de éster de terc-butila de ácido (S)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico (77 mg, 0,23 mmol) em DCM (3 mL) foi resfriada a 0°C, em seguida 4M de HCl em dioxano (1 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas em seguida o solvente foi removido sob pressão reduzida.

Produção: quantitativa.

60(C) (2-Fluoro-piridin-4-il)-{(s)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona.

O composto título foi preparado seguindo o procedimento experimental descrito no exemplo 28(C), iniciando de hidrocloreto de (S)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina, preparada como descrito no exemplo 60 (B), e usando ácido 2-fluoro-piridina-4-carboxílico como o ácido de escolha.

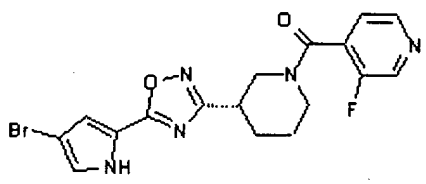
Purificação foi realizada por cromatografia *flash* (sílica gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 4:6).

Produção: 61% (sólido branco); LCMS (RT): 1,97 minutos (Método S); MS (ES+) forneceu m/z: 360,0 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 353K), δ (ppm): 11,97 (s br 1H); 8,32 (d 1H); 7,34 (m 1H); 7,16 (m 1H); 7,04 (dd 1H); 6,78 (m 1H); 4,24 (m br 1H); 3,76 (m br 1H); 3,46 - 3,05 (m 3H); 2,19 (m 1H); 1,96 - 1,76 (m 2H); 1,66 (m 1H).

Exemplo 61

{(S)-3-[5-(4-Bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(3-fluoro-piridin-4-il)-metanona.



61(A) Hidrocloreto de(S)-3-[5-(4-Bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-

3-il]-piperidina.

O composto título foi preparado seguindo o procedimento experimental descrito no exemplo 28(A) e 28(B), iniciando de ácido 4-bromo-1H-pirrol-2-carboxílico, preparado como descrito no exemplo 44 (B).

Produção: 38%; LCMS (RT): 2,65 minutos (Método E); MS (ES+) forneceu m/z: 297,03 e 299,03.

61(B) {(S)-3-[5-(4-Bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(3-fluoro-piridin-4-il)-metanona.

O composto título foi preparado seguindo o procedimento experimental descrito no exemplo 28(C), iniciando de hidrocloreto de (S)-3-[5-(4-bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina, preparado como descrito no exemplo 61 (A), e usando ácido 3-fluoro-piridina-4-carboxílico como o ácido de escolha.

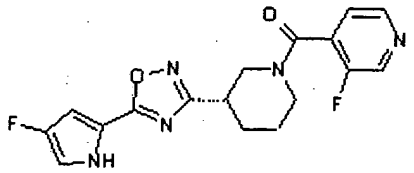
Purificação foi realizada por cromatografia *flash* (sílica gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 1:2).

Produção: 79%; LCMS (RT): 3,12 minutos (Método P); MS (ES+) forneceu m/z: 419,9 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 373K), δ (ppm): 12,34 (s br, 1H); 8,61 (s, 1H); 8,50 (m, 1H); 7,44 (dd, 1H); 7,22 (d, 1H); 6,99 (s, 1H); 4,98 - 3,86 (m br, 2H); 3,41 (m, 1H); 3,27 (m, 1H); 3,10 (m, 1H); 2,21 (m, 1H); 2,01 - 1,80 (m, 2H); 1,65 (m, 1H).

Exemplo 62

(3-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona.



O composto título foi preparado seguindo o procedimento experimental descrito no exemplo 28(C), iniciando de hidrocloreto de (S)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina, preparado como descrito no exemplo 60 (B), e usando ácido 3-fluoro-piridina-4-carboxílico como o

ácido de escolha.

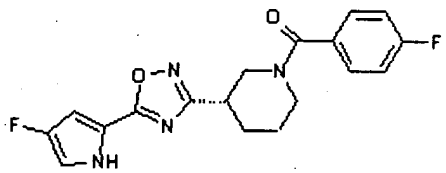
Purificação foi realizada por cromatografia *flash* (sílica gel, eluente: DCM/MeOH 99:1).

Produção: 64%; LCMS (RT): 1,83 minutos (Método S); MS (ES+) forneceu m/z: 360,1 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 373K), δ (ppm): 11,87 (s br, 1H); 8,62 (s, 1H); 8,51 (m, 1H); 7,43 (dd, 1H); 7,01 (m, 1H); 6,76 (s br, 1H); 4,75 - 4,20 (m br, 2H); 3,41 (m, 1H); 3,28 (m, 1H); 3,10 (m, 1H); 2,20 (m, 1H); 2,01 - 1,79 (m, 2H); 1,64 (m, 1H).

Exemplo 63

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona.



O composto título foi preparado seguindo o procedimento experimental descrito no exemplo 1(C), iniciando de hidrocloreto de (S)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina, preparada como descrito no exemplo 60 (B), e usando cloreto de 4-fluorobenzoíla como o agente de acilação.

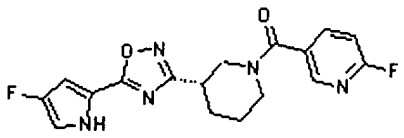
Purificação foi realizada por cromatografia *flash* (sílica gel, eluente: DCM/MeOH 98:2).

Produção: 31%; LCMS (RT): 2,21 minutos (Método S); MS (ES+) forneceu m/z: 359,1 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 353K), δ (ppm): 12,01 (s br 1H); 7,47 (dd 2H); 7,23 (dd 2H); 7,04 (m 1H); 6,68 (m 1H); 4,25 (m 1H); 3,83(m 1H); 3,33 (dd 1H); 3,20 (ddd 1H); 3,09(m 1H); 2,20 (m 1H); 1,96 - 1,77 (m 2H); 1,64 (m 1H).

Exemplo 64

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona.



O composto título foi preparado seguindo o procedimento experimental descrito no exemplo 28(C), iniciando de hidrocloreto de (S)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina, preparada como descrito no exemplo 60 (B), e usando ácido 2-fluoro-piridina-5-carboxílico como o ácido de escolha.

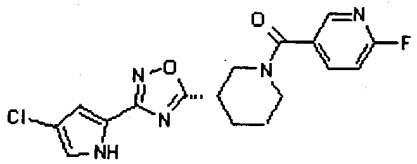
Purificação foi realizada por cromatografia *flash* (sílica gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 4:6) e em seguida por uma segunda coluna de cromatografia *flash* (sílica gel, eluente: DCM).

Produção: 7% (sólido branco gomoso); LCMS (RT): 1,99 minutos (Método S); MS (ES+) forneceu m/z: 360,1 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 353K), δ (ppm): 11,99 (s br 1H); 8,31 (m 1H); 8,02 (ddd 1H); 7,21 (ddd 1H); 7,05 (dd 1H); 6,78 (m 1H); 4,24 (m 1H); 3,80 (m 1H); 3,38 (dd 1H); 3,27 (ddd 1H); 3,13 (m 1H); 2,20 (m 1H); 1,97 - 1,77 (m 2H); 1,76 (m 1H).

Exemplo 65

{(S)-3-[3-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(6-fluoro-piridin-3-il)-metanona.



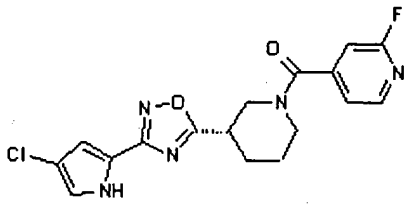
O composto título foi preparado seguindo o procedimento experimental descrito no exemplo 28(C), iniciando de hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina, preparada como descrito no exemplo 43 (E), e usando ácido 2-fluoro-piridina-5-carboxílico como o ácido de escolha.

Purificação foi realizada por cromatografia *flash* (sílica gel, eluente: DCM/MeOH 40:1). Produção: 56% (sólido amorfo branco); $[\alpha_D]$= +125,0 (c = 0,98; MeOH); LCMS (RT): 2,12 minutos (Método S); MS (ES+) forneceu m/z: 376,1 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 353K), δ (ppm): 11,88 (s br 1H); 8,13 (m 1H); 8,02 (ddd 1H); 7,22 (dd 1H); 7,04 (d 1H); 6,70 (d 1H); 4,23 (m 1H); 3,76 (m 1H); 3,55 (dd 1H); 3,41 (ddd 1H); 3,33 (ddd 1H); 2,25 (m 1H); 1,97 (m 1H); 1,82 (m 1H); 1,68 (m 1H).

Exemplo 66

{(S)-3-[3-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(2-fluoro-piridin-4-il)-metanona.



O composto título foi preparado seguindo o procedimento experimental descrito no exemplo 28(C), iniciando de hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina, preparada como descrito no exemplo 43 (E), e usando ácido 2-fluoro-piridina-4-carboxílico como o ácido de escolha.

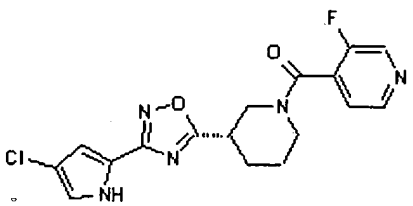
Purificação foi realizada por cromatografia *flash* (sílica gel, eluente: DCM/MeOH 40:1) e em seguida por uma coluna sucessiva de cromatografia *flash* (sílica gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 2:1).

Produção: 66% (sólido amorfo branco); [α_D]= +120,6 (c = 0,79; MeOH); LCMS (RT): 2,12 minutos (Método S); MS (ES+) forneceu m/z: 376,1 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 353K), δ (ppm): 11,90 (s br 1H); 8,33 (d 1H); 7,34 (m 1H); 7,16 (m 1H); 7,04 (d 1H); 6,70 (d 1H); 4,16 (m br 1H); 3,70 (m br 1H); 3,54 (dd 1H); 3,41 (m 1H); 3,30 (m 1H); 2,25 (m 1H); 1,96(m 1H); 1,82 (m 1H); 1,67 (m 1H).

Exemplo 67

{(S)-3-[3-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(3-fluoro-piridin-4-il)-metanona.



O composto título foi preparado seguindo o procedimento experimental descrito no exemplo 28(C), iniciando de hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina, preparada como descrito no exemplo 43 (E), e usando ácido 3-fluoro-piridina-4-carboxílico como o ácido de escolha.

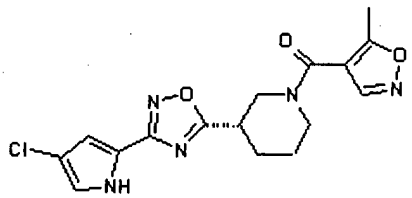
Purificação foi realizada por cromatografia *flash* (sílica gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 2:1).

Produção: 84% (sólido amorfo branco); $[\alpha_D]$= +107,7 (c = 1,09; MeOH); LCMS (RT): 2,00 minutos (Método S); MS (ES+) forneceu m/z: 376,1 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 353K), δ (ppm): 11,90 (s br 1H); 8,65 (s 1H); 8,52 (dd 1H); 7,44 (dd 1H); 7,04 (d 1H); 6,70 (m br 1H); 4,51 (m br 1H); 4,07 (m br 1H); 3,57 (dd 1H); 3,38 (m 2H); 2,25 (m 1H); 1,99(m 1H); 1,83(m 1H); 1,66 (m 1H).

Exemplo 68

{(S)-3-[3-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona.



O composto título foi preparado seguindo o procedimento experimental descrito no exemplo 28(C), iniciando de hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina, preparada como descrito no exemplo 43 (E), e usando ácido 5-metil-isoxazole-4-carboxílico como o ácido de escolha.

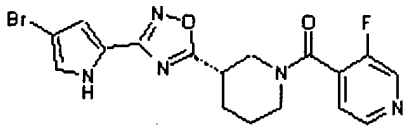
Purificação foi realizada por cromatografia *flash* (sílica gel, eluente: DCM/MeOH 40:1).

Produção: 38% (sólido amorfo branco); $[\alpha_D]$= +95,1 (c = 0,54; MeOH); LCMS (RT): 2,09 minutos (Método S); MS (ES+) forneceu m/z: 362,1 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 373K), δ (ppm): 11,77 (s br 1H); 8,54 (s 1H); 7,02 (m 1H); 6,70 (m 1H); 4,23 (dd 1H); 3,79 (dd 1H); 3,57 (dd 1H); 3,37 (m 2H); 2,47 (d 3H); 2,25 (m 1H); 1,97(m 1H); 1,85 (m 1H); 1,66 (m 1H).

Exemplo 69

{(S)-3-[3-(4-Bromo-1h-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(3-fluoro-piridin-4-il)-metanona



O composto título foi preparado seguindo o procedimento experimental descrito no exemplo 28(C), iniciando de hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina, preparada como descrito no exemplo 45 (A), e usando ácido 3-fluoro-piridina-4-carboxílico como o ácido de escolha.

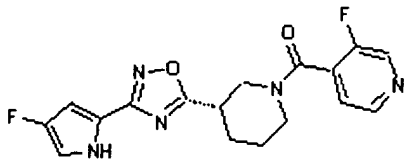
Purificação foi realizada por cromatografia *flash* (sílica gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexano/acetato de etila 0:100).

Produção: 60% (sólido amorfo branco); $[\alpha_D]$= +100,3 (c= 0,525, MeOH); LCMS (RT): 5,20 minutos (Método T); MS (ES+) forneceu m/z: 419,9 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 353K), δ (ppm): 11,97 (s br 1H); 8,64 (s 1H); 8,52 (dd 1H); 7,45 (dd 1H); 7,08 (m 1H); 6,76 (m br 1H); 4,51 (s br 1H); 4,06 (m br 1H); 3,57 (dd 1H); 3,37 (m 2H); 2,25 (m 1H); 1,99 (m 1H); 1,81 (m 1H); 1,64 (m 1H).

Exemplo 70

(3-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona.



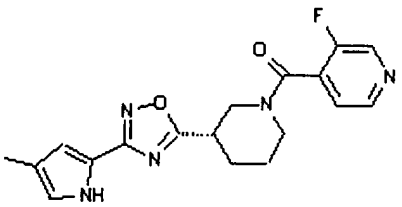
O composto título foi preparado seguindo o procedimento experimental descrito no exemplo 28(C), iniciando de sal de hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina, preparada como descrito no exemplo 52 (A), e usando ácido 3-fluoro-piridina-4-carboxílico como o ácido de escolha.

Produção: 40% (sólido branco); LCMS (RT): 1,83 minutos (Método S); MS (ES+) forneceu m/z: 360,1 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 353K), δ (ppm): 11,46 (s br 1H); 8,64 (s 1H); 8,52 (dd 1H); 7,45 (dd 1H); 6,86 (m 1H); 6,54 (m br 1H); 4,49 (m br 1H); 4,07 (m br 1H); 3,56 (dd 1H); 3,34 (m 2H); 2,25 (m 1H); 1,99 (m 1H); 1,82 (m 1H); 1,64 (m 1H).

Exemplo 71

(3-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona.



O composto título foi preparado seguindo o procedimento experimental descrito no exemplo 28(C), iniciando de trifluoroacetato de (S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina, preparada como descrito no exemplo 31 (E), e usando ácido 3-fluoro-piridina-4-carboxílico como o ácido de escolha.

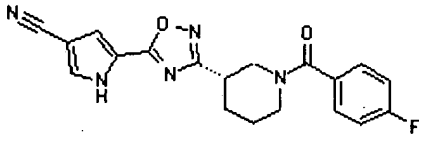
Purificação foi realizada por cromatografia *flash* (sílica gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 2:1).

Produção: 65% (sólido amorfo branco); $[\alpha_D]$= +112,1 (c = 0,80; MeOH); LCMS (RT): 1,89 minutos (Método S); MS (ES+) forneceu m/z: 356,1 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 353K), δ (ppm): 11,16 (s br 1H); 8,65 (s 1H); 8,52 (dd 1H); 7,45 (dd 1H); 6,74 (s 1H); 6,57 (m br 1H); 4,51 (m br 1H); 4,06 (m br 1H); 3,56 (dd 1H); 3,34 (m br 2H); 2,24 (m 1H); 2,08 (s 3H); 1,98(m 1H); 1,82 (m 1H); 1,64 (m 1H).

Exemplo 72

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-ciano-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona.



72(A) 5-(2,2,2-Tricloro-acetil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo.

Uma solução de 2,2,2-tricloro-1-(1H-pirrol-2-il)-etanona (1,5 g, 7

mmol) (preparada como descrito no Belanger; *Tetrahedron Lett.*; 1979; 2505-2508) em MeCN (15 mL) foi resfriada para 0°C e isocianato de clorossulfonila (1,32 mL, 15 mmol) foi adicionado. A solução foi deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada durante 3 horas sob N_2, em seguida DMF (5 mL) foi adicionado e a solução agitada durante a noite. Água foi adicionada e a solução extraída três vezes com DCM. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução de $NaHCO_3$ a 5% e o solvente removido. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (cartucho de sílica gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexano/acetato de etila 40:60) para fornecer o produto como um sólido amarelo pálido.

Produção: 85%; LCMS (RT): 5,0 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 237 (MH+).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ(ppm): 9,72 (s br, 1H); 7,10 (s, 1H); 7,09 (s, 1H).

72(B) (4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-ciano-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona.

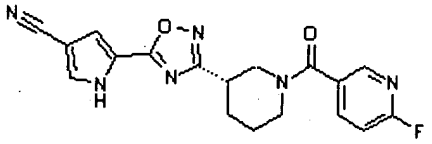
5-(2,2,2-Tricloro-acetil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (150 mg, 0,63 mmol), (S)-1-(4-fluoro-benzoil)-N-hidróxi-piperidina-3-carboxamidina (167 mg, 0,63 mmol) (preparada como descrito no exemplo 27(D)), e trietilamina (100 µL, 0,72 mmol) foram dissolvidos em MeCN e aquecidos em um tubo selado em um reator de microondas durante 15 minutos a 100°C, em seguida 1 hora a 100°C, em seguida 30 minutos a 120°C. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (cartucho de sílica gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexano/acetato de etila 20:80) para fornecer o produto como uma goma incolor que foi então recristalizado from DCM/hexano para fornecer o produto como um sólido branco.

Produção: 26%; ponto de fusão = 204,8 - 205,6°C; [α_D] = +87 (c=0,42, MeOH); LCMS (RT): 2,62 minutos (Método S); MS (ES+) forneceu m/z: 366,3 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 353K), δ (ppm): 13,06 (s br, 1H); 7,87 (d, 1H); 7,46 (dd, 2H); 7,37 (d, 1H); 7,23 (dd, 2H); 4,27 (m, 1H); 3,83 (m, 1H); 3,34 (dd, 1H); 3,21 (ddd, 1H); 3,13 (ddd, 1H); 2,21 (m, 1H); 1,97 - 1,77 (m, 2H); 1,62 (m, 1H).

Exemplo 73

5-{3-[(S)-1-(6-Fluoro-piridina-3-carbonil)-piperidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-1H-pirrol-3-carbonitrilo.



73(A) Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[5-(4-ciano-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico.

Uma solução de 5-(2,2,2-tricloro-acetil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (750 mg, 4,19 mmol) (preparada como descrito no Belanger; *Tetrahedron Lett.*; 1979; 2505-2508), éster de terc-butila de ácido (S)-3-(N-hidroxicarbamimidoil)-piperidina-1-carboxílico (730 mg, 4,11 mmol) (preparada como descrito no exemplo 10(C)), e trietilamina (500 µL, 7,2 mmol) em MeCN (40 mL) foi refluxada durante 3 horas em seguida o solvente removido. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (cartucho de sílica gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexano/acetato de etila 40:60) para fornecer um sólido branco. Este intermediário foi dissolvido em MeCN (2 mL) e aquecido em um tubo selado em um reator de microondas a 100°C durante 30 minutos, em seguida a 120°C durante 1 hora. A solução foi passada através um cartucho SCX cartridge (eluindo com MeOH), em seguida o solvente foi removido. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (cartucho de sílica gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexano/acetato de etila 50:50) para fornecer o produto como um sólido branco.

Produção: 21%; LCMS (RT): 2,46 minutos (Método I); MS (ES+) forneceu m/z: 344 (MH+).

73(B) Sal de hidrocloreto de (S)-3-[5-(4-Ciano-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina.

Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[5-(4-ciano-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico (300 mg, 0,9 mmol) foi dissolvido em 4M de HCl em dioxano (3 mL) e agitada em temperatura ambiente sob N_2 durante 90 minutos. O solvente foi removido e o resíduo secado sob vácuo elevado para

fornecer o produto como um sólido branco.

Produção: 100%; LCMS (RT): 1,15 minutos (Método I); MS (ES+) forneceu m/z: 244 (MH+).

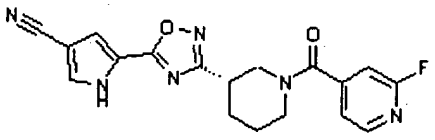
73(C) 5-{3-[(S)-1-(6-Fluoro-piridina-3-carbonil)-piperidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-1H-pirrol-3-carbonitrilo.

Uma mistura de ácido 6-fluoro nicotínico (50 mg, 0,35 mmol), HOAT (55 mg, 0,4 mmol), EDCI.HCl (77 mg, 0,4 mmol) em DCM seco (10 mL) foi agitada em temperatura ambiente sob N_2 durante 10 minutos, em seguida sal de hidrocloreto de (S)-3-[5-(4-ciano-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina (81 mg, 0,3 mmol) e trietilamina (110 µL, 0,8 mmol) foram adicionadas e a solução agitada durante a noite em temperatura ambiente. A solução foi lavada com água e solução de 0,2M de NaOH, secada e o solvente removido para fornecer um resíduo que foi purificado por cromatografia *flash* (cartucho de sílica gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexano/acetato de etila 30:70) para fornecer o produto como uma goma incolor.

Produção: 38%; LCMS (RT): 4,14 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 367,1 (MH+).

Exemplo 74

5-{3-[(S)-1-(2-Fluoro-piridina-4-carbonil)-piperidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-1H-pirrol-3-carbonitrilo.

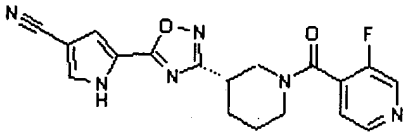


Uma mistura de ácido de 2-fluoro isonicotínico (50 mg, 0,35 mmol), HOAT (55 mg, 0,4 mmol), EDCI.HCl (77 mg, 0,4 mmol) em DCM seco (10 mL) foi agitada em temperatura ambiente sob N_2 durante 10 minutos, em seguida sal de hidrocloreto de (S)-3-[5-(4-ciano-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina (81 mg, 0,3 mmol) (preparado como descrito no exemplo 73(B)) e trietilamina (110 µL, 0,8 mmol) foram adicionados e a solução agitada durante a noite em temperatura ambiente. A solução foi lavada com água e solução de 0,2 M de NaOH, secada e o solvente removido

para fornecer um resíduo que foi purificado por cromatografia *flash* (cartucho de sílica gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexano/acetato de etila 30:70) para fornecer o produto como uma goma incolor. Produção: 91%; LCMS (RT): 4,16 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 367,1 (MH+).

Exemplo 75

5-{3-[(S)-1-(3-Fluoro-piridina-4-carbonil)-piperidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-1H-pirrol-3-carbonitrilo.

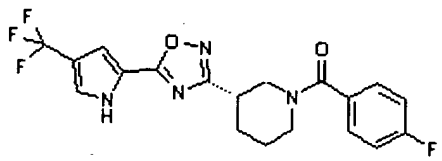


Uma mistura de ácido 3-fluoro isonicotínico (50 mg, 0,35 mmol), HOAT (55 mg, 0,4 mmol), EDCI.HCl (77 mg, 0,4 mmol) em DCM seco (10 mL) foi agitada em temperatura ambiente sob N_2 durante 10 minutos, em seguida sal de hidrocloreto de (S)-3-[5-(4-ciano-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina (81 mg, 0,3 mmol) (preparado como descrito no exemplo 73(B)) e trietilamina (110 µL, 0,8 mmol) foram adicionadas e a solução agitada durante a noite. A solução foi lavada com água e 0,2 M solução de NaOH, secada e o solvente removido para fornecer um resíduo que foi purificado por cromatografia *flash* (cartucho de sílica gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexano/acetato de etila 30:70) para fornecer o produto como uma goma incolor.

Produção: 61%; LCMS (RT): 3,91 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 367,1 (MH+).

Exemplo 76

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona.



76(A) Éster de 1-terc-butila de éster de 2-bentila de ácido 4-trifluorometil-pirrol-1,2-dicarboxílico.

O composto título foi preparado de acordo com os procedimentos reportados em X. Qui, F. Qing, *J. Org Chem.* 2002, 67, 7162-7164; e X. Qui, F. Qing, *J. Org. Chem.* 2003, 68, 3614-3617.

76(B) Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[5-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico.

Éster de 1-terc-butila de éster de 2-benzila de ácido 4-trifluorometil-pirrol-1,2-dicarboxílico (498 mg, 1,35 mmol) foi suspenso em 4M de HCl em dioxano (4 ml) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 6 horas. Em seguida o solvente foi removido fornecendo um sólido amarelo pálido, que foi dissolvido em EtOH (15 ml) e hidrogenolizado a 1,40 Kg/cm^2, em temperatura ambiente, na presença de 10% de Pd/C (40 mg) durante 2 horas. O catalisador foi filtrado e o filtrado foi concentrado até a secura fornecendo 220 mg de um sólido não totalmente branco. Uma mistura deste produto (163 mg, 0,91 mmol), HOAT (149 mg, 1,1 mmol), EDCI.HCl (211 mg, 1,1 mmol) em DCM seco (20 mL) foi mantida sob agitação em temperatura ambiente duante 30 minutos sob atmosfera de nitrogênio. Em seguida, éster de terc-butila de ácido (S)-3-(N-hidroxicarbamimidoil)-piperidina-1-carboxílico (204 mg, 0,84 mmol) (preparada como descrito no exemplo 10(C)) foram adicionados e a agitação em RT foi mantida durante a noite. A mistura de reação foi diluída com DCM e lavada com água, em seguida com ácido cítrico a 5% (aq) e solução saturada de $NaHCO_3$ (aq). A camada orgânica foi separada, secada sobre Na_2SO_4 e concentrada até a secura fornecendo um sólido bege (261 mg). Este sólido (250 mg) foi suspenso em CH_3CN (3 ml) e aquecido a 100°C sob irradiação de microondas durante 3 horas, em um tubo selado. Em seguida, a solução foi concentrada em vácuo e o resíduo purificado por cromatografia *flash* (sílica gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 60:40) fornecendo 192 mg de um sólido branco.

Produção: 55% (durante 4 etapas); LCMS (RT): 8,2 minutos (Método M); MS (ES+) forneceu m/z: 409,0 (M+23), 287,0 (M-99).

76(C) Hidrocloreto de 3-[5-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina.

Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[5-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-

il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico (192 mg, 0,5 mmol) foi dissolvido em 4M de HCl em dioxano (2 mL), e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para fornecer o composto título, que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Produção: quantitativa; LCMS (RT): 1,39 minutos (Método L); MS (ES+) forneceu m/z: 287,0 (M+1).

76(D) (4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona.

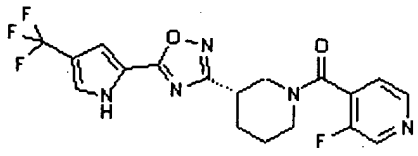
Uma mistura de hidrocloreto de 3-[5-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina (73 mg, 0,22 mmol), cloreto de 4-fluorobenzoíla (26 µl, 0,22 mmol) e trietilamina (68 µl, 0,48 mmol) em DCM (7 ml), foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (sílica gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 60:40) fornecendo 71 mg de um sólido branco.

Produção: 79% (sólido branco); $[\alpha]_D^{20}$ = +94,3 (c=1,0, MeOH); ponto de fusão = 183,5°C; LCMS (RT): 2,49 minutos (Método S); MS (ES+) forneceu m/z: 408,9 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 353K), δ (ppm): 12,83 (s br, 1H); 7,62 (m, 1H); 7,47 (dd, 2H); 7,22 (dd, 2H); 7,21 (m, 1H); 4,28 (m, 1H); 3,83 (m, 1H); 3,35 (dd, 1H); 3,22 (ddd, 1H); 3,13 (ddd, 1H); 2,21 (m, 1H); 1,97 - 1,78 (m, 2H); 1,63 (m, 1H).

Exemplo 77

(3-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[5-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona.



Uma mistura de ácido 3-fluoro-isonicotínico (43 mg, 0,30 mmol), HOAT (50 mg, 0,37 mmol), EDCI.HCl (71 mg, 0,37 mmol) em DCM seco (8 mL) foi mantida sob agitação em temperatura ambiente durante 2 horas sob

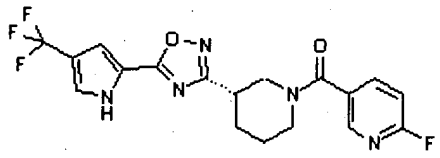
atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi adicionada a uma solução de hidrocloreto de 3-[5-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina (93 mg, 0,28 mmol), preparada como descrito no exemplo 76(C), e trietilamina (50 µL, 0,37 mmol) em DCM (2 mL) e a solução foi mantida sob agitação em temperatura ambiente durante a noite. Em seguida a mistura de reação foi diluída com DCM e lavada com água. A camada orgânica foi separada, secada sobre Na_2SO_4 e concentrada. Purificação por cromatografia *flash* do cru (sílica gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 15: 85) forneceu 66 mg de uma espuma branca.

Produção: 57% (espuma branca); $[\alpha]_D^{20}$ = +76,4 (c=0,5, MeOH); LCMS (RT): 2,15 minutos (Método S); MS (ES+) forneceu m/z: 410,1 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 373 K), δ (ppm): 12,70 (s br, 1H); 8,61 (s, 1H); 8,50 (dd, 1H); 7,59 (m, 1H); 7,43 (dd, 1H); 7,19 (s br, 1H); 4,86 - 3,65 (m br, 2H); 3,42 (m, 1H); 3,28 (m, 1H); 3,13 (m, 1H); 2,22 (m, 1H); 2,01 - 1,80 (m, 2H); 1,65 (m, 1H).

Exemplo 78

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona.



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 77, iniciando de hidrocloreto de 3-[5-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina (93 mg, 0,28 mmol), preparada como descrito no exemplo 76(C), e usando ácido 6-fluoro-nicotínico (43 mg, 0,30 mmol) como o ácido de escolha. O composto final foi purificado por cromatografia *flash* (sílica gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 30:70).

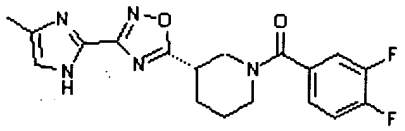
Produção: 38% (sólido não totalmente branco); $[\alpha]_D^{20}$ = +124,0 (c=0,5, MeOH); ponto de fusão = 165,7°C; LCMS (RT): 2,26 minutos (Método S); MS (ES+) forneceu m/z: 410,1 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 353K), δ (ppm): 12,80 (s br, 1H); 8,31 (ddd, 1H); 8,03 (ddd, 1H); 7,62 (m, 1H); 7,22 (m, 1H); 7,21 (ddd, 1H); 4,26 (m, 1H); 3,81 (m,

1H); 3,41 (dd, 1H); 3,28 (ddd, 1H); 3,17 (ddd, 1H); 2,22 (m, 1H); 2,00 - 1,78 (m, 2H); 1,68 (m, 1H).

Exemplo 79

(3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona.



79(A) N-Hidróxi-4-metil-1H-imidazol-2-carboxamidina

Uma solução de 4-metil-1H-imidazol-2-carbonitrilo (83 mg, 0,776 mmol), preparada de acordo com *Helvetica Chimica Acta*, 2005, *88,* 2454-2469, e NH_2OH (50% água, 0,191 ml, 3,104 mmol) em etanol absoluto (2 ml) foi aquecida ao refluxo durante 1,5 horas. O solvente foi evaporado para fornecer 110 mg de sólido amorfo que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

Produção: quantitativa; LC-MS (RT): 0,31 minutos (Método H), MS (ES+) forneceu m/z: 140,9 (MH+).

79(B) Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(4-metil-1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico.

HOBT (118 mg, 0,776 mmol) e EDC (222 mg, 1,164 mmol) foram adicionadas a uma solução agitada de ácido (S)-N-Boc-nipecótico (177 mg, 0,776 mmol) em dioxano (1,5 ml) em temperatura ambiente. Após 1 hora, uma solução de N-hidróxi-4-metil-1H-imidazol-2-carboxamidina (0,776 mmol) em dioxano (3 ml) foram adicionados e a mistura agitada em RT durante 24 horas. Acetato de etila foi adicionado e a mistura foi lavada com 5% $NaHCO_3$ (aq); a fase orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 e concentrada. O cru foi purificado por cromatografia *flash* (cartucho de sílica gel, eluente: acetato de etila/éter de petróleo 2:1) para fornecer 240 mg de produto puro.

Uma mistura do produto obtido (240 mg, 0,683 mmol) e peneiras moleculares (4A, 50 mg) em acetonitrilo (3 ml) foi aquecida a 130°C durante 3 horas em um tubo selado, sob irradiação de microondas. As peneiras moleculares foram filtradas e a solução foi concentrada. O cru foi purificado por

cromatografia *flash* (cartucho de sílica gel, eluente: acetato de etila/éter de petróleo 2:1) para fornecer 152 mg de composto título (transparent viscous oil).

Produção: 67%; LC-MS (RT): 1,05 minutos (Método H), MS (ES+) forneceu m/z: 334,0 (MH+).

79(C) Diidrocloreto de (S)-3-[3-(4-metil-1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina.

Uma mistura de éster de terc-butila de ácido S)-3-[3-(4-metil-1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico (152 mg, 0,456 mmol) e HCl (solução de 4M de dioxano, 0,57 ml) em diclorometano (3 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 20 horas. O solvente foi evaporado para fornecer um sólido branco (140 mg) que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

Produção: quantitativa; LC-MS (RT): 0,32 minutos (Método H), MS (ES+) forneceu m/z: 234,1 (MH+).

79(D) (3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona.

Uma mistura de cloreto de 3,4-difluoro-benzoíla (0,057 ml, 0,456 mmol) em 2 mL de diclorometano foram adicionados a uma solução agitada de diidrocloreto de (S)-3-[3-(4-metil-1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (140 mg, 0,456 mmol) e trietilamina (0,255 ml, 1,824 mmol) em 2 mL de diclorometano a 0°C. Após 30 minutos o solvente foi evaporado, o resíduo foi dividido entre acetato de etila e 5% $NaHCO_3$ (aq). A fase aquosa foi separada e extraída duas vezes com acetato de etila; as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 e concentrada. O cru foi purificado por cromatografia *flash* (cartucho de sílica gel, eluente: diclorometano/metanol 20/0,8) para fornecer 118 mg de composto título (sólido amorfo).

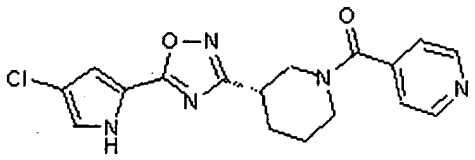
Produção: 69%. LCMS (RT): 1,92 minutos (Método N); MS (ES+) forneceu m/z: 374,3 (MH+).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 353 K), δ (ppm): 12,58 (s br, 1H); 7,53 - 7,40 (m, 2H); 7,28 (m, 1H); 6,93 (s, 1H); 4,22 (m, 1H); 3,76 (m, 1H); 3,53 (dd, 1H); 3,42

(ddd, 1H); 3,29 (ddd, 1H); 2,27 (m, 1H); 2,24 (s, 3H); 1,98 (m, 1H); 1,83 (m, 1H); 1,66 (m, 1H).

Exemplo 80

{(S)-3-[5-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-piridin-4-il-metanona

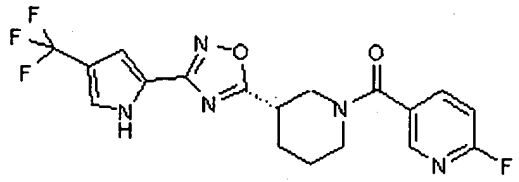


O composto título foi preparado seguindo o procedimento experimental descrito no exemplo 28(C), iniciando de hidrocloreto de (S)-3-[5-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina, preparada como descrito no exemplo 39 (C), e usando isonicotínico ácido como o ácido de escolha. Purificação foi realizada por cromatografia *flash* (sílica gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 2:8 + 1%NH_4OH).

Produção: 38% (sólido branco gomoso); LCMS (RT): 1,62 minutos (Método S); MS (ES+) forneceu m/z: 358,1 (MH+).

Exemplo 81

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[3-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona.



81(A) Amida de ácido 4-trifluorometil-1H-pirrol-2- carboxílico.

Diimidazol de carbonila (379 mg, 2,34 mmol) foram adicionados a uma solução de ácido 4-trifluorometil-1H-pirrol-2-carboxílico (350 mg, 1,95 mmol) em MeCN (10 mL) e agitada durante 90 minutos. Solução de NH_4OH concentrada (2 mL) foram adicionados e a mistura resultante refluxada durante 90 minutos. O solvente foi removido, 10% solução de ácido cítrico (10 mL) foram adicionados e a solução extraída três vezes com EtOAc. Os extratos orgânicos foram combinados, secados sobre sulfato de sódio e o solvente removido para fornecer o produto como um xarope.

Produção: 100% LCMS (RT): 1,29 minutos (Método L); MS (ES+) forneceu m/z: 178,9 (MH+).

81(B) 4-Trifluorometil-*N*-hidróxi-1H-pirrol-2-carboxamidina.

Uma solução de amida de ácido 4-trifluorometil-1H-pirrol-2-carboxílico (347 mg, 1,95 mmol) em oxicloreto de fósforo (5 mL) foi aquecida a 100°C durante 5 minutos, resfriada, gelo foi adicionado, basificado com solução de NH_4OH conc., em seguida extraído três vezes com EtOAc. Os extratos orgânicos foram combinados, secados e o solvente removido para fornecer um óleo marrom pálido. Este produto foi tratado com 50% de solução de hidroxilamina em água (1,2 mL, 20 mmol) e aquecido sob refluxo durante 1 hora. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo purificado por cromatografia *flash* (cartucho de sílica gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexano/acetato de etila 0:100) para fornecer o produto como um xarope.

Produção: 42% LCMS (RT): 0,93 minutos (Método L); MS (ES+) forneceu m/z: 193,9 (MH+).

81(C) Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico.

Uma mistura de ácido (S)-N-Boc-nipecótico (206 mg, 0,90 mmol), HOAT (147 mg, 1,08 mmol), EDCI.HCl (207 mg, 1,08 mmol) em DCM seco (15 mL) foi agitada sob N_2 durante 45 minutos, em seguida 4-trifluorometil-*N*-hidróxi-1H-pirrol-2-carboxamidina (160 mg, 0,83 mmol) foi adicionado e a solução agitada 3 horas. A solução foi lavada com água, 10% de solução de ácido cítrico e 5% de solução de $NaHCO_3$, secada sobre sulfato de sódio e o solvente removido para fornecer um resíduo que foi purificado por cromatografia *flash* (cartucho de sílica gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexano/acetato de etila 80:20). O sólido desse modo obtido foi dissolvido em acetonitrilo (2 mL) e aquecido em um tubo selado a 80°C durante 75 minutos em um reator de microondas. O solvente foi removido e o resíduo cru foi purificado por cromatografia *flash* (sílica gel, éter de petróleo / acetato de etila 70:30) para fornecer o produto como um xarope.

Produção: 43 %; LCMS (RT): 2,66 minutos (Método L); MS (ES+) forneceu m/z: 408,9 (MNa+).

81(D) Sal de hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina.

Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico (140 mg, 0,36 mmol) foi dissolvido em 4M de HCl em dioxano (2 mL), e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para fornecer o composto título, que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Produção: quantitativa; LCMS (RT): 1,38 minutos (Método L); MS (ES+) forneceu m/z: 286,9 (M+1).

81(E) (4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-Trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona.

Uma mistura de ácido 6-Fluoro-nicotínico (37 mg, 0,26 mmol), HOAT (38 mg, 0,28 mmol), EDCI.HCl (55 mg, 0,28 mmol) em DCM seco (8 mL) foi mantida sob agitação a temperatura ambiente durante 1,5 horas sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi adicionada a uma solução de sal de hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (77 mg, 0,24 mmol) e trietilamina (73 uL, 0,54 mmol) em DCM (2 mL) e a solução foi mantida sob agitação a temperatura ambiente durante a noite. Em seguida a mistura de reação foi diluída com DCM e lavada com água. A camada orgânica foi separada, secada sobre Na_2SO_4 e concentrada. Purificação por cromatografia *flash* do cru (sílica gel, éter de petróleo / acetato de etila 50: 50) forneceu 72 mg de um sólido gomoso.

Produção: 73%; LCMS (RT): 2,12 minutos (Método L); MS (ES+) forneceu m/z: 409,8 (MH+), 431,9 (M-Na+).

FARMACOLOGIA:

Os compostos fornecidos na presente invenção são moduladores alostéricos positivos de mGluR5. Como tal, estes compostos não pare-

cem ligar-se ao sítio de reconhecimento de glutamato ortostérico, e não ativam o mGluR5 sozinhos. Em vez disso, a resposta de mGluR5 a uma concentração de glutamato ou agonista de mGluR5 é aumentada quando os compstos de fórmula I estão presentes. Os compostos de fórmula I são supostos ter seu efeito sobre mGluR5 em virtude de sua capacidade de realçar a função do receptor.

EXEMPLO A

Ensaio de mGluR5 sobre os astrócitos corticais cultivados em rato

Sob exposição a fatores de crescimento (fator de crescimento de fibroblasto básico, fator de crescimento epidérmico), os astrócitos cultivados em rato expressam transcrições de mGluR acopladas ao grupo I -Gq c, a saber mGluR5, porém nenhuma das variantes de união de mGluR1, e como uma conseqüência, uma expressão funcional de receptores de mGluR5 (Miller e outro (1995) J. Neurosci. 15:6103-9): A estimulação de receptores de mGluR5 com agonista seletivo CHPG e o bloqueio total da hidrólise de fosfoinositídeo (PI) induzida por glutamato e subseqüente mobilização de cálcio intracelular com antagonista específico como MPEP confirmam a única expressão de receptores de mGluR5 nesta preparação.

Esta preparação foi estabelecida e usada a fim de avaliar as propriedades dos compostos da presente invenção para aumentar a mobilização de Ca^{2+} induzida por glutamato sem mostrar qualquer atividade significante quando aplicada na ausência de glutamato.

Culura de astrócitos corticais primários:

Culturas gliais primárias foram preparadas de córtices de embriões de 16 a 19 dias de idade de Sprague-Dawley usando uma modificação de métodos descritos por Mc Carthy e de Vellis (1980) J. Cell Biol. 85:890-902 e Miller e outro (1995) J. Neurosci. 15 (9):6103-9. Os córtices foram dissecados e em seguida dissociados por trituração em um tampão estéril contendo 5,36 mM de KCl, 0,44 mM de $NaHCO_3$, 4,17 mM de KH_2PO_4, 137 mM de NaCl, 0,34 mM de NaH_2PO_4, 1 g/L de glicose. O homogeneizado celular resultante foi colocado sobre frascos T175 pre-revestidos com poli-D-lisina (BIOCOAT, Becton Dickinson Biosciences, Erembodegem, Belgium) em Du-

belcco's Modified Eagle's Medium (D-MEM GlutaMAX™ I, Invitrogen, Basel, Suíça) tamponado com 25 mM de HEPES e 22,7 mM de $NaHCO_3$, e suplementado com 4,5 g/L glicose, 1 mM de piruvato e 15 % de soro bovino fetal (FBS, Invitrogen, Basel, Switzerland), penicillina e estreptomicina e incubado a 37°C com 5% de CO_2. Para subseqüente semeadura, a suplementação de FBS foi reduzida para 10 %. Após 12 dias, as células foram sub-semeadas por tripsinização sobre placas de 384 cavidades pré-revestidas com poli-D-lisina em um uma densidade de 20.000 células por cavidade em tampão de cultura.

Cultura de astrócitos corticais primários:

Culturas gliais primárias foram preparadas de córtices de embriões de 16 a 19 dias de idade de Sprague-Dawley usando uma modificação de métodos descritos por Mc Carthy e de Vellis (1980) J. Cell Biol. 85:890-902 e Miller e outro (1995) J. Neurosci. 15 (9):6103-9. Os córtices foram dissecados e em seguida dissociados por trituração em um tampão estéril contendo 5,36 mM de KCl, 0,44 mM de $NaHCO_3$, 4,17 mM de KH_2PO_4, 137 mM de NaCl, 0,34 mM de NaH_2PO_4, 1 g/L de glicose. O homogeneizado celular resultante foi colocado sobre frascos T175 pre-revestidos com poli-D-lisina (BIOCOAT, Becton Dickinson Biosciences, Erembodegem, Belgium) em Dubelcco's Modified Eagle's Medium (D-MEM GlutaMAX™ I, Invitrogen, Basel, Suíça) tamponado com 25 mM de HEPES e 22,7 mM de $NaHCO_3$, e suplementado com 4,5g/L glicose, 1 mM de piruvato e 15 % de soro bovino fetal (FBS, Invitrogen, Basel, Switzerland), penicillina e estreptomicina e incubado a 37°C com 5% de CO_2. Para subseqüente semeadura, a suplementação de FBS foi reduzida para 10 %. Após 12 dias, as células foram sub-semeadas por tripsinização sobre placas de 384 cavidades pré-revestidas com poli-D-lisina em um uma densidade de 20.000 células por cavidade em tampão de cultura.

Ensaio de mobilização de Ca^{2+} usando astrócitos corticais de rato:

Após um dia de incubação, as células foram lavadas com com tampão de ensaio contendo: 142 mM de NaCl, 6 mM de KCl, 1 mM de Mg_2SO_4, 1 mM de $CaCl_2$, 20 mM de HEPES, 1 g/L de glicose, 0,125 mM de

sulfinpirazona, pH 7,4. Após 60 minutos de carga com 4 μM de Fluo-4 (TefLabs, Austin, TX), as células foram lavadas três vezes com 50 μl de Tampão de PBS e ressuspensas em 45 μl de Tampão de ensaio. As placas foram então transferidas para uma Leitora de Placa de Imageamento Fluorométrico (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA) para a avaliação de fluxo de cálcio intracelular. Após monitorar a fluorescência de linha de base durante 10 s, uma solução contendo 10 μM de composto representativo da presente invenção diluído em Tampão de Ensaio (15 μl de diluições de 4X) foi adicionada à placa celular na ausência ou na presença de 300 nM de glutamato. Sob estas condições experimentais, esta concentração induz menos do que 20 % da resposta máxima de glutamato e foi a concentração usada para detectar as propriedades de modulador alostérico positivo dos compostos da presente invenção. A concentração de DMSO final no ensaio foi de 0,3 %. Em cada experiência, a fluorescência foi então monitorada como uma função de tempo durante 3 minutos e os dados analisados empregando-se os Microsoft Excel e GraphPad Prism. Cada ponto de dados foi também avaliado duas vezes.

Os resultados na Figura 1 representam o efeito de 10 μM de Exemplo # 1 em culturas celulares expressando mGluR5 cortical primário na ausência ou na presença de 300 nM glutamato. Os dados são expressos como a percentagem de resposta máxima observada com 30 μM de glutamato aplicados às células. Cada gráfico de barra é a média e S.E.M de pontos de dados duplicados e é representativo de três experimentos independentes.

Os resultados mostrados no Exemplo A demonstram que os compostos descritos na presente invenção não têm um efeito *per se* sobre mGluR5. Em vez disso, quando os compostos são adicionados juntamente com um agonista de mGluR5 tal como glutamato, o efeito avaliado é significantemente potenciado em comparação ao efeito do agonista sozinho na mesma concentração. Estes dados indicam que os compostos da presente invenção são moduladores alostérios positivos de receptores de mGluR5 em preparações nativas.

EXEMPLO B

Ensaio mGluR5 sobre HEK expressando mGluR5 de rato

Cultura Celular

Expressão funcional positiva de células de HEK-293 estavelmente expressando receptor mGluR5 de rato foi determinada avaliando-se as mudanças em Ca^{2+} intracelular usando uma Leitora de Placa de Imageamento Fluorométrico (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA) em resposta ao glutamato ou agonistas e antagonistas de mGluR5 conhecidos seletivos. Produtos RT-PCR de mGluR5 de rato em células HEK-293 foram seqüenciados e descobertos serem 100% idênticos à seqüência de referência Genbank de mGluR5 de rato (NM_017012). As células HEK-293 expressando rmGluR5 foram mantidas em meios contendo DMEM, Soro Bovino Fetal dializado (10 %), Glutamax™ (2 mM), Penicilina (100 unidades/ml), Estreptomicina (100 µg/ml), Geneticina (100 µg/ml) e Higromicina-B (40 µg/ml) a 37°C / 5% de CO2.

Ensaio de mobilização de Ca^{2+} com base em célula fluorescente

Após um dia de incubação, as céluas foram lavadas com tampão de ensaio contendo: 142 mM de NaCl, 6 mM de KCl, 1 mM de Mg_2SO_4, 1 mM de $CaCl_2$, 20 mM de HEPES, 1 g/L de glicose, 0,125 mM de sulfinpirazona, pH 7,4. Após 60 minutos de carga com 4 uM de Fluo-4 (TefLabs, Austin, TX), as células foram lavadas três vezes com 50 µl de tampão de PBS e ressuspensas em 45 µl de Tampão de ensaio. As placas foram então transferidas para uma Leitora de Placa de Imageamento Fluorométrico (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA) para a avaliação de fluxo de cálcio intracelular. Após monitorar a fluorescência de linha de base durante 10 segundos, concentrações crescentes de composto representativo (de 0,01 a 60 µM) da presente invenção diluídas em Tampão de Ensaio (15 µl de diluições de 4X) foram adicionadas à célula. A concentração de DMSO no ensaio foi de 0,3 %. Em cada experiência, fluorescência foi então monitorada como uma função de tempo durante 3 minutos e os dados analisados usando Microsoft Excel e GraphPad Prism. Cada ponto de dados foi também avaliado duas vezes.

Sob estas condições experimentais, esta linhagem de célula mGluR5 de rato de HEK é capaz de diretamente detectar moduladores alostéricos positivos sem a necessidade de co-adição de glutamato de agonista de mGluR5. Desse modo, DFB, CPPHA e CDPPB, moduladores alostéricos positivos de referência publicados que são inativos em cultura de astrócitos corticais na ausência de glutamato adicionado (Liu e outro (2006) Eur. J. Pharmacol. 536:262-268; Zhang e outro (2005); J. Pharmacol. Exp. Ther. 315:1212-1219) estão ativando, neste sistema, receptores de mGluR5 de rato.

As curvas de resposta de concentração de compostos representativos da presente invenção foram geradas empregando-se o *software* Prism GraphPad software (Graph Pad Inc, San Diego, USA). As curvas foram ajustadas para uma equação logítica de quatro-parâmetros:

(Y=Base + (Topo-Base)/(1+10^((LogEC_{50}-X)*Inclinação Hill)

A Tabela 1 abaixo representa o EC_{50} médio obtido de pelo menos três experiências independentes de moléculas selecionadas realizadas em duplicata.

Tabela 1:

EXEMPLO	Fluxo* de Ca++	EXEMPLO	Fluxo* de Ca++	EXEMPLO	Fluxo* de Ca++
1	+++	25	++	49	++
2	+++	26	++	50	+++
3	+++	27	+++	51	+++
4	++	28	+++	52	+++
5	+++	29	+++	53	+++
6	+++	30	+++	54	+++
7	+++	31	+++	55	++
8	++	32	+++	57	++
9	++	33	+++	58	+++
10	+++	34	+++	60	+++
11	++	35	+++	64	++

12	++	36	+++	65	++
13	+	37	++	66	++
14	+	38	++	67	++
15	+	39	+++	68	++
16	++	40	+++	69	++
17	++	41	+++	70	++
18	++	42	+++	71	++
19	++	43	+++	72	++
20	+	44	+++	76	+
21	+++	44	+	77	++
22	+++	45	+++	79	++
23	++	46	+++		
24	++	47	++		

*Legenda da Tabela :

(+) : EC_{50} > 10 μM

(++): 1 μM < EC_{50} <10 μM

(+++): EC_{50} <1 μM

EXEMPLO C

Ensaio de ligação de mGluR5

A atividade de compostos da invenção foi examinada seguindo uma técnica de ligação de radioligando usando cérebro de rato total e 2-metil-6-(feniletinil)-piridina ([^{3}H]-MPEP) tritiado como um ligando seguindo métodos similares àqueles descritos em Gasparini e outro (2002) Bioorg. Med. Chem. Lett. 12:407-409 and in Anderson e outro (2002) J. Pharmacol. Exp. Ther. 303 (3) 1044-1051.

Preparação de Membrana :

Córtices foram dissecados de cérebros de 200 - 300 g de ratos Sprague-Dawley (Charles River Laboratories, L'Arbresle, France). Os tecidos foram homogeneizados em 10 volumes (vol/peso) de 50 mM de HEPES-NaOH gelado (pH 7,4) usando um rompedor Polytron (Kinematica AG, Luzern, Suíça) e centrifugados durante 30 minutos a 40.000 g. (4°C). O sobrenadante foi descartado e a pélete lavada duas vezes por ressuspensão em

10 volumes de 50 mM de HEPES-NaOH. As Membranas foram então coletadas por centrifugação e lavadas antes da ressuspensão final em 10 volumes de 20 mM de HEPES-NaOH, pH 7,4. A concentração de proteína foi determinada pelo método Bradford (ensaio de proteína Bio-Rad, Reinach, Suíça) com albumina de soro bovino como padrão.

Experimentos de ligação de [^{3}H]-MPEP :

As membranas foram descongeladas e ressuspensas em tampão de ligação contendo 20 mM de HEPES-NaOH, 3 mM de $MgCl_2$, 3 mM de $CaCl_2$, 100 mM de NaCl, pH 7,4. Estudos de competição foram realizados por incubação durante 1 hora a 4°C: 3 nM de [^{3}H]-MPEP (39 Ci/mmol, Tocris, Cookson Ltd, Bristol, U.K.), 50 µg de membrana e uma faixa de concentração de 0,003 nM - 30 µM de compostos, durante um volume de reação total de 300 µl. A ligação não-específica foi definida usando 30 µM de MPEP. A reação foi terminada por filtração rápica em placas filtrantes de fibra de vidro (placas filtrantes GF/B de 96-cavidades Unifilter, Perkin-Elmer, Schwerzenbach, Suíça) usando 4 x 400 µl de tampão gelado usando coletora celular (Filtermate, Perkin-Elmer, Downers Grove, USA). A radioatividade foi determinada por espectrometria de cintilação líquida usando uma leitora de placa de 96 cavidades (TopCount, Perkin-Elmer, Downers Grove, USA).

Análise de Dados :

As curvas de inibição foram geradas usando o programa Prism GraphPad (Graph Pad Software Inc, San Diego, USA). As determinações de IC_{50} foram feitas de dados obtidos de curvas de resposta de concentração de 8 pontos usando uma análise de regressão não linear. A média de IC_{50} obtida de pelo menos três experimentos independentes de moléculas selecionadas realizados em duplicata foi calculada.

Os compostos deste pedido têm valores de IC_{50} na faixa de menos do que 100 µM. Exemplo # 1 tem valor de IC_{50} menor do que 30 µM.

Os resultados mostrados nos Exemplos A, B e C demonstram que os compostos descritos na presente invenção são moduladores alostéricos positivos de receptores de mGluR5 de rato. Estes compostos são ativos em sistemas nativos e são capazes de inibir a ligação do [^{3}H]-MPEP modu-

lador alostérico de mGluR5 de protótipo conhecido ligar-se remotamente ao sítio de ligação de glutamato nos domínios de transmembrane de receptores de mGluR5 (Malherbe e outro (2003) Mol. Pharmacol. 64(4):823-32)

Desse modo, os moduladores alostérios positivos fornecidos na presente invenção são supostos aumentar a eficácia de glutamato ou agonistas de mGluR5 em receptor de mGluR5. Portanto, estes moduladores alostéricos positivos são supostos serem úteis para o tratamento de vários distúrbios neurológicos e psiquiátricos associados com disfunção de glutamato descritos para serem tratados aqui e outros que podem ser tratados por tais moduladores alostéricos positivos.

EXEMPLO D

Modelo de anfetamina de schizophrenia

Aumentos induzidos por anfetamina em deambulação locomotora são bem conhecidos e são amplamente usados como um modelo dos sintomas positivos de esquizofrenia. Este modelo é baseado na evidência de que a anfetamina aumenta os comportamentos motores e pode induzir um estado psicótico em humanos (Yui e outro, (2000) Ann. N.Y. Acad. Sci. 914:1-12). Além disso, é bem conhecido que aumentos induzidos por anfetaminaem atividade locomotora são bloqueados por fármacos antipsicóticos que são eficazes no tratamento de esquizofrenia (Arnt (1995) Eur. J. Pharmacol. 283:55-62). Estes resultados demonstram que a ativação locomotora induzida por anfetamina é um modelo útil para avaliação de compostos que podem ser úteis no tratamento de esquizofrenia.

Objetivos: Os presentes estudos foram realizados de acordo com as políticas de cuidado e uso animal de Addex Pharmaceuticals e as leis e diretrizes da Suíça que regulam o cuidado e uso de animais. Camundongos C57BL6/j machos (20-30 g), 7 semanas de idade no momento da liberação foram alojados por grupo em uma facilidade com temperatura e umidade controladas em um ciclo de 12 horas de luz/escuro durante pelo menos 7 dias antes do uso. Os camundongos tiveram acesso ao alimento e água *ad libitum* exceto durante experimentos de atividade locomotora.

Avaliação de atividade locomotora (deambulatória): Os efeitos de compostos

sobre ativação locomotora induzida por anfetamina em camundongos foram testados. A atividade locomotora de camundongos foi testada em caixas plásticas brancas de 35 X 35 cm^2 com paredes de 40 cm de altura. A atividade locomotora (deambulações) foi monitorada por um sistema de *video-tracking* (VideoTrack, Viewpoint, Champagne au Mont d'Or, France) que registrou os movimentos deambulatórios de camundongos. Os camundongos eram virgens ao aparato antes do teste. Nos dias de teste, os compostos (10, 30, 50 ou 100 mg/kg i.p. (intraperitoneal)) ou veículo foram administrados 120 minutos antes da anfetamina (3,0 mg/kg s.c.) ou injeção de salina. Os camundongos foram colocados nas caixas locomotoras imediatamente após anfetamina ou injeção de veículo de salina e sua atividade locomotora, definida como a distância viajada em centímetros (cm), foi medida durante 60 minutos.

Administração de composto: Os compostos foram preparados como uma microssuspensão em água estéril (60% de volume final) e Labrafil M1944 CS (óleo de semente de damasco - Gattefossé, Saint Priest, France) (40% de volume final) e administrados em um volume de 10 ml/kg. Os camundongos tratados com composto-veículo receberam o volume equivalente de solução de veículo i.p. na ausência de composto adicionado. Sulfato de D-anfetamina (Amino AG, Neuenhof, Suíça) foi dissolvido em saline e administrado em uma dose de 3,0 mg/kg s.c. em um volume de 10 ml/kg. Os camundongos tratados com veículo-D-anfetamina receberam um volume equivalente de veículo de salina injetado s.c.

Análises Estatísticas: As análises estatísticas foram realizadas empregando-se um software estatístico GraphPad PRISM (GraphPad, San Diego, CA, USA). Os dados foram analisados empregando-se análise de uma direção de variação (ANOVA) seguida por comparações múltiplas corrigidas por Bonferroni *post-hoc*, onde apropriado. O nível de significância foi estabelecido em $p<0,05$.

Efeito de compostos sobre a atividade locomotora induzida por anfetamina em camundongos.

Compostos representativos da invenção significantemente atenuaram o aumento em atividade locomotora induzida por anfetamina.

atenuaram o aumento em atividade locomotora induzida por anfetamina.

Os compostos da presente invenção são moduladores alostéricos de receptores mGluR5, eles são úteis para a produção de medicações, especialmente para a prevenção ou tratamento de distúrbios do sistema nervoso central bem como outros distúrbios modulados por este receptor.

Os compostos da invenção podem ser administrados ou sozinhos, ou em combinação com outros agentes farmacêuticos eficazes no tratamento de condições mencionadas acima.

EXEMPLOS DE FORMULAÇÃO

Exemplos típicos de receitas para a formulação da invenção são como segue:

1) Comprimidos

Composto do exemplo 1 5 a 50 mg
Fosfato de di-cálcio 20 mg
Lactose 30 mg
Talco 10 mg
Estearato de magnésio 5 mg
Amido de batata ad 200 mg

Neste exemplo, o composto do exemplo 1 pode ser substituído pela mesma quantidade de qualquer dos exemplos 1 a 81 descritos.

2) Suspensão

Uma suspensão aquosa é preparada para a administrção oral de modo que cada 1 mililitro contenha 1 a 5 mg de um dos exemplos descritos, 50 mg de carboximetil celulose de sódio, 1 mg de benzoato de sódio, 500 mg de sorbitol e água ad 1 ml.

3) Injetável

Uma composição parenteral é preparada agitando 1,5 % em peso de ingrediente ativo da invenção em 10% por volume de propileno glicol e água.

4) Ungüento

Composto do exemplo 1 5 a 1000 mg
Álcool Estearílico 3 g

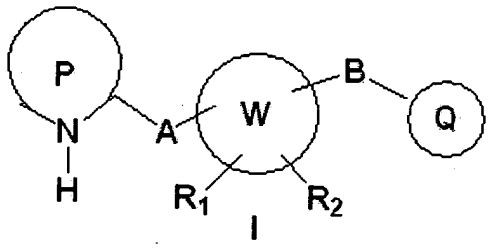
Lanolina	5 g
Petróleo branco	15 g
Água	ad 100 g

Neste exemplo, o composto 1 pode ser substituído pela mesma quantidade de qualquer dos exemplos 1 a 81 descritos.

Variações razoáveis não devem ser consideradas como um afastamento do escopo da invenção. Será óbvio que a invenção desse modo descrita pode ser variada de muitas maneiras por aqueles versados na técnica .

REIVINDICAÇÕES

1. Composto que se adapta à formula geral I:



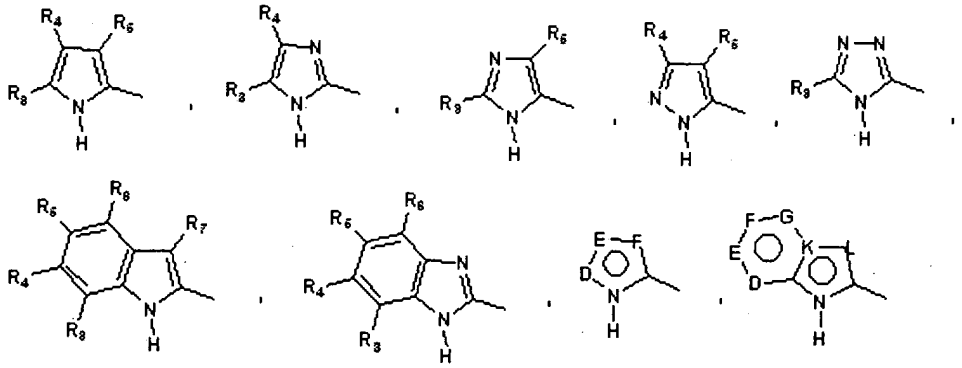
I

em que

W representa anel de (C_4-C_7)cicloalquila, (C_3-C_7)heterocicloalquila, (C_3-C_7)heterocicloalquil-(C_1-C_3)alquila ou (C_3-C_7)heterocicloalquenila;

R_1 e R_2 representa independentemente hidrogênio, -(C_1-C_6)alquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, arilalquila, heteroarilalquila, hidróxi, amino, aminoalquila, hidroxialquila, -(C_1-C_6)alcóxi ou R_1 e R_2 juntos podem formar um anel de (C3-C7)cicloalquila, uma ligação carbonila C=O ou uma ligação dupla de carbono;

P representa um anel (C5-C7)heterocicloalquila, (C5-C7)heterocicloalquenila ou um grupo heteroarila de fórmula



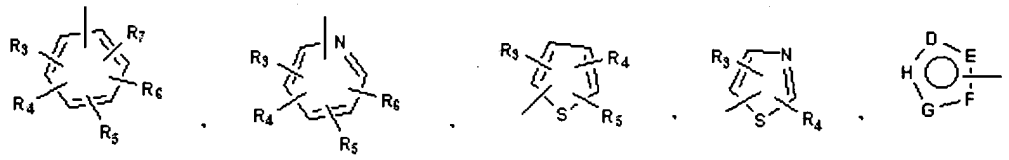
R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são substituintes de hidrogênio, halogênio, -NO_2, -(C_1-C_6)alquila, -(C_3-C_6)cicloalquila, -(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, arila, -OR_8, -NR_8R_9, -$C(=NR_{10})NR_8R_9$, -NR_8COR_9, $NR_8CO_2R_9$, $NR_8SO_2R_9$, -$NR_{10}CO$ NR_8R_9, -SR_8, -$S(=O)R_8$, -$S(=O)_2R_8$, -$S(=O)_2NR_8R_9$, -$C(=O)R_8$, -$C(O)$-O-R_8, -$C(=O)NR_8R_9$, -$C(=NR_8)R_9$, or

$C(=NOR_8)R_9$; em que opcionalmente dois substituintes são combinados com os átomos intermediários para formar uma heterocicloalquila bicíclica, anel arila ou heteroarila; em que cada anel é opcionalmente também substituído com 1 a 5 grupos halogênios, -CN, -$(C_1$-$C_6)$alquila, -O-$(C_0$-$C_6)$alquila, -O-$(C_3$-$C_7)$cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -O-$(-C_1$-$C_3)$alquilarila, -O-$(C_1$-$C_3)$alquilheteroarila, -N$((-C_0$-$C_6)$alquil$)((C_0$-$C_3)$alquilarila) ou -N$((C_0$-$C_6)$alquil$)((C_0$-C_3-$)$alquilheteroarila) independentes;

R_8, R_9, R_{10} cada independentemente é hidrogênio, $(C_1$-$C_6)$alquila, $(C_3$-$C_6)$cicloalquila, $(C_3$-$C_7)$cicloalquilalquila, $(C_2$-$C_6)$alquenila, $(C_2$-$C_6)$alquinila, halo-$(C_1$-$C_6)$alquila, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes de halogênios, -CN, -$(C_1$-$C_6)$alquila, -O-$(C_0$-$C_6)$alquila, -O-$(C_3$-$C_7)$cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -N$(C_0$-C_6-alquil$)_2$,-N$((C_0$-$C_6)$alquil$)((C_3$-C_7-$)$cicloalquil) ou -N$((C_0$-$C_6)$alquil$)$(arila) independentes;

D, E, F, G, K e L em P independentemente representam -$C(R_3)$=, -$C(R_3)$=$C(R_4)$-,-C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -$N(R_3)$- ou -S-;

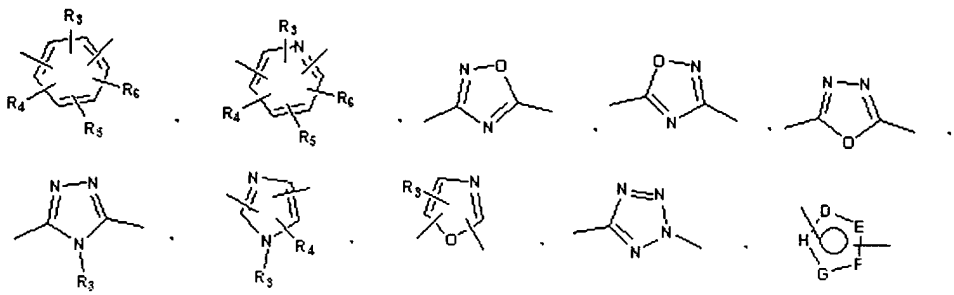
Q denota um grupo cicloalquila, arila ou heteroarila de fórmula



R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são como acima definido;

D, E, F, G e H em Q independentemente representam -$C(R_3)$=, -$C(R_3)$=$C(R_4)$-,-C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -$N(R_3)$- ou -S-;

A é azo -N=N-, etila, etenila, etinila, -$NR_8C(=O)$-, -$NR_8C(=O)$-O-, -$NR_8C(=O)$-NR_9, $NR_8S(=O)_2$-, -$C(=O)NR_8$-, -O-$C(=O)NR_8$-, -S-, -S(=O)-, -$S(=O)_2$-, -$S(=O)_2NR_8$-, -C(=O)-O-, -O-C(=O)-, -$C(=NR_8)NR_9$-, $C(=NOR_8)NR_9$-, -$NR_8C(=NOR_9)$-, =N-O-, -O-N=CH- ou um grupo arila ou heteroarila de fórmula



R_3, R_4, R_5 e R_6 independentemente são como acima definido;

D, E, F, G e H em A independentemente representam -C(R_3)=, -C(R_3)=C(R_4)-,-C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R_3)- ou -S-;

R_3, R_4, R_5 e R_6 independentemente são como acima definido;

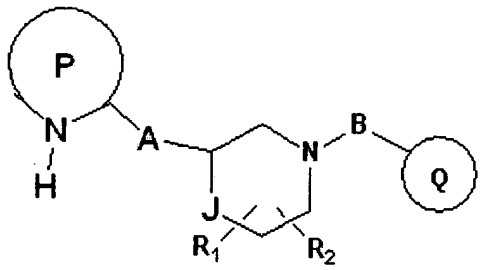
B representa uma ligação simples, -C(=O)-(C_0-C_2)alquil-, -C(=O)-(C_2-C_6)alquenil-, -C(=O)-(C_2-C_6)alquinil-, -C(=O)-O-, -C(=O)NR_8-(C_0-C_2)alquil-, -C(=NR_8)NR_9, -S(=O)-(C_0-C_2)alquil-, -S(=O)$_2$-(C_0-C_2)alquil-, -S(=O)$_2$NR_8-(C_0-C_2)alquil-, C(=NR_8)-(C_0-C_2)alquil-, -C(=NOR_8)-(C_0-C_2)alquil- ou -C(=NOR_8)NR_9-(C_0-C_2)alquil-;

R_8 e R_9, independentemente são como acima definido;

Qualquer N pode ser um N-óxido;

ou sais, hidratos ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis de tais compostos.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, tendo a fórmula I-A

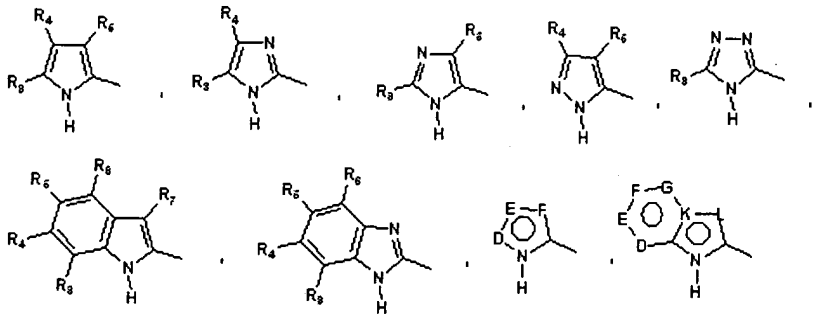


I-A

em que

R_1 e R_2 representa independentemente hidrogênio, -(C_1-C_6)alquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, arilalquila, heteroarilalquila, hidróxi, amino, aminoalquila, hidroxialquila, -(C_1-C_6)alcóxi ou R_1 e R_2 juntos podem formar um anel de (C3-C7)cicloalquila, uma ligação carbonila C=O ou uma ligação dupla de carbono;

P representa um anel (C_5-C_7)heterocicloalquila, (C5-C7)heterocicloalquenila ou um grupo heteroarila de fórmula

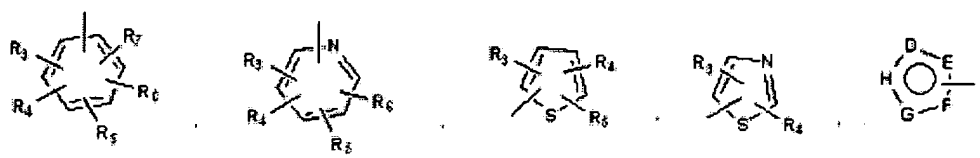


R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são substituintes de hidrogênio, halogênio, $-NO_2$, $-(C_1-C_6)$alquila, $-(C_3-C_6)$cicloalquila, $-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, $-(C_2-C_6)$alquenila, $-(C_2-C_6)$alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, arila, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(=NR_{10})NR_8R_9$, $-NR_8COR_9$, $NR_8CO_2R_9$, $NR_8SO_2R_9$, $-NR_{10}CO\ NR_8R_9$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NR_8R_9$, $-C(=O)R_8$, $-C(O)-O-R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=NR_8)R_9$, or $C(=NOR_8)R_9$; em que opcionalmente dois substituintes são combinados com os átomos intermediários para formar uma heterocicloalquila bicíclica, anel arila ou heteroarila; em que cada anel é opcionalmente também substituído com 1 a 5 grupos halogênios, -CN, $-(C_1-C_6)$alquila, $-O-(C_0-C_6)$alquila, $-O-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), $-O-(-C_1-C_3)$alquilarila, $-O-(C_1-C_3)$alquilheteroarila, $-N((-C_0-C_6)$alquil$)((C_0-C_3)$alquilarila) ou $-N((C_0-C_6)$alquil$)((C_0-C_3-)$alquilheteroarila) independentes;

R_8, R_9, R_{10} cada independentemente é hidrogênio, (C_1-C_6)alquila, (C_3-C_6)cicloalquila, (C_3-C_7)cicloalquilalquila, (C_2-C_6)alquenila, (C_2-C_6)alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes de halogênios, -CN, $-(C_1-C_6)$alquila, $-O-(C_0-C_6)$alquila, $-O-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), $-N(C_0-C_6-$alquil$)_2$,$-N((C_0-C_6)$alquil$)((C_3-C_7-)$cicloalquil) ou $-N((C_0-C_6)$alquil$)$(arila) independentes;

D, E, F, G, K e L em P independentemente representam $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$,$-C(=O)-$, $-C(=S)-$, -O-, $-N=$, $-N(R_3)-$ ou -S-;

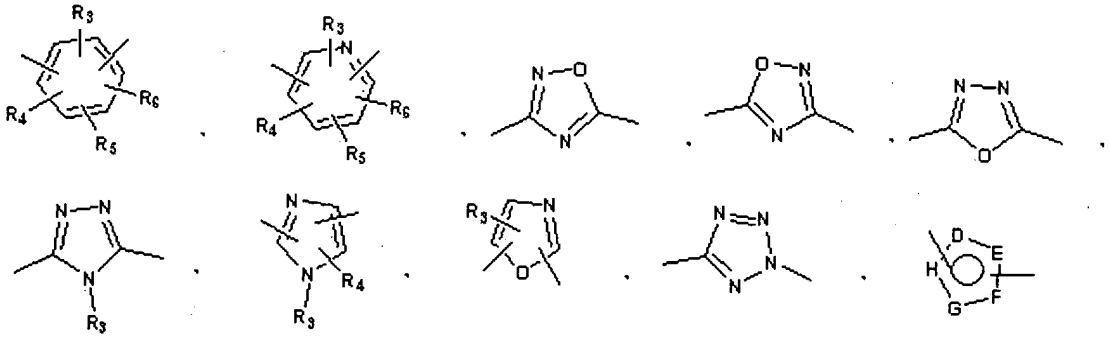
Q denota um grupo cicloalquila, arila ou heteroarila de fórmula



R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são como acima definido;

D, E, F, G e H em Q independentemente representam $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$,$-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ ou $-S-$;

A é azo $-N=N-$, etila, etenila, etinila, $-NR_8C(=O)-$, $-NR_8C(=O)-O-$, $-NR_8C(=O)-NR_9$, $NR_8S(=O)_2-$, $-C(=O)NR_8-$, $-O-C(=O)NR_8-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2NR_8-$, $-C(=O)-O-$, $-O-C(=O)-$, $-C(=NR_8)NR_9-$, $C(=NOR_8)NR_9-$, $-NR_8C(=NOR_9)-$, $=N-O-$, $-O-N=CH-$ ou um grupo arila ou heteroarila de fórmula



R_3, R_4, R_5 e R_6 independentemente são como acima definido;

D, E, F, G e H em A independentemente representam $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$,$-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ ou $-S-$;

R_3, R_4, R_5 e R_6 independentemente são como acima definido;

B representa uma ligação simples, $-C(=O)-(C_0-C_2)$alquil-, $-C(=O)-(C_2-C_6)$alquenil-, $-C(=O)-(C_2-C_6)$alquinil-, $-C(=O)-O-$, $-C(=O)NR_8-(C_0-C_2)$alquil-, $-C(=NR_8)NR_9$, $-S(=O)-(C_0-C_2)$alquil-, $-S(=O)_2-(C_0-C_2)$alquil-, $-S(=O)_2NR_8-(C_0-C_2)$alquil-, $C(=NR_8)-(C_0-C_2)$alquil-, $-C(=NOR_8)-(C_0-C_2)$alquil- ou $-C(=NOR_8)NR_9-(C_0-C_2)$alquil-;

R_8 e R_9, independentemente são como acima definido;

J representa uma ligação simples, $-C(R_{10}, R_{11})$, $-O-$, $-N(R_{10})-$ ou $-S-$;

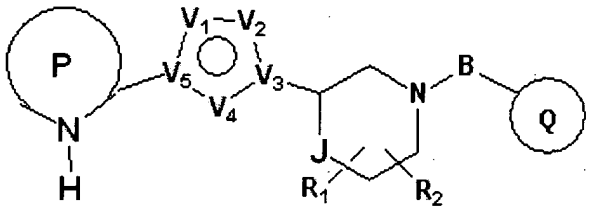
R_{10}, R_{11} independentemente são substituintes de hidrogênio, $-(C_1-C_6)$alquila, $-(C_3-C_6)$cicloalquila, $-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, $-(C_2-C_6)$alquenila, $-(C_2-C_6)$alquinila, halo(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 halogênios independentes, $-CN$, $-(C_1-C_6)$alquila, $-O(C_0-C_6)$alquila, $-O(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, $-O$(arila), $-O$(heteroarila), $-N((C_0-C_6)$alquil$)((C_0-$

C_6)alquil),-N((C_0-C_6)alquil)((C_3-C_7)cicloalquil) ou -N((C_0-C_6)alquil)(arila);

Qualquer N pode ser um N-óxido;

ou sais, hidratos ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis de tais compostos.

2. 3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, tendo a fórmula I-B

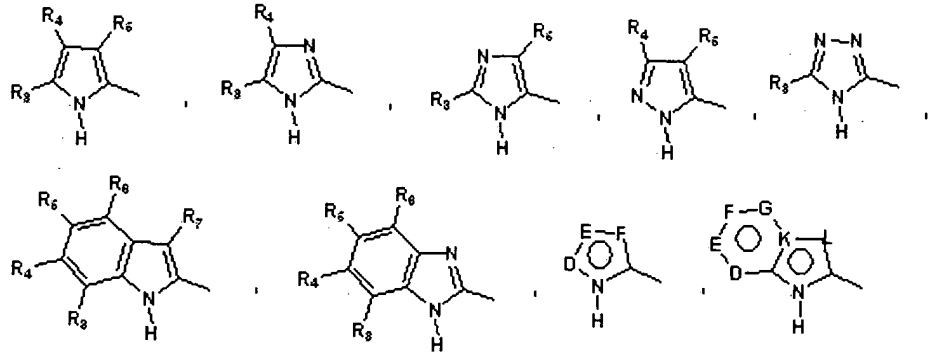


I-B

em que

R_1 e R_2 representa independentemente hidrogênio, -(C_1-C_6)alquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, arilalquila, heteroarilalquila, hidróxi, amino, aminoalquila, hidroxialquila, -(C_1-C_6)alcóxi ou R_1 e R_2 juntos podem formar um anel de (C3-C7)cicloalquila, uma ligação carbonila C=O ou uma ligação dupla de carbono;

P representa um anel (C_5-C_7)heterocicloalquila, (C_5-C_7)heterocicloalquenila ou um grupo heteroarila de fórmula



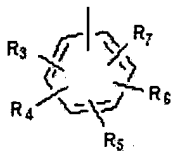
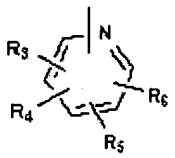
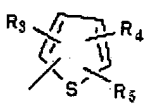
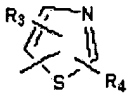
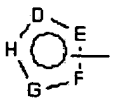
R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são hidrogênio, halogênio, -NO_2, -(C_1-C_6)alquila, -(C_3-C_6)cicloalquila, -(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, arila, -OR_8, -NR_8R_9, -$C(=NR_{10})NR_8R_9$, -NR_8COR_9,

$NR_8CO_2R_9$, $NR_8SO_2R_9$, $-NR_{10}CO\ NR_8R_9$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NR_8R_9$, $-C(=O)R_8$, $-C(O)-O-R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=NR_8)R_9$, or $C(=NOR_8)R_9$ substituintes; em que opcionalmente dois substituintes são combinados com os átomos intermediários para formar uma heterocicloalquila bicíclica, anel arila ou heteroarila; em que cada anel é opcionalmente também substituído com 1 a 5 grupos halogênios, -CN, $-(C_1-C_6)$alquila, $-O-(C_0-C_6)$alquila, $-O-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), $-O-(-C_1-C_3)$alquilarila, $-O-(C_1-C_3)$alquilheteroarila, $-N((-C_0-C_6)alquil)((C_0-C_3)alquilarila)$ ou $-N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_3-)alquilheteroarila)$ independentes;

R_8, R_9, R_{10} cada independentemente é hidrogênio, (C_1-C_6)alquila, (C_3-C_6)cicloalquila, (C_3-C_7)cicloalquilalquila, (C_2-C_6)alquenila, (C_2-C_6)alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes de halogênios, -CN, $-(C_1-C_6)$alquila, $-O-(C_0-C_6)$alquila, $-O-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), $-N(C_0-C_6-alquil)_2$,$-N((C_0-C_6)alquil)((C_3-C_7-)cicloalquil)$ ou $-N((C_0-C_6)alquil)$(arila) independentes;

D, E, F, G, K e L em P independentemente representam $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$,-C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, $-N(R_3)-$ ou -S-;

Q denota um grupo cicloalquila, arila ou heteroarila de fórmula

R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são como acima definido;

D, E, F, G e H em Q independentemente representam $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$,-C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, $-N(R_3)-$ ou -S-;

V_1, V_2, V_3, V_4 e V_5 representam independentemente $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$,-C(=O)-,

-C(=S)-, -O-, -N=, $-N(R_3)-$ ou -S-;

B representa uma ligação simples, $-C(=O)-(C_0-C_2)$alquil-, $-C(=O)-(C_2-C_6)$alquenil-, $-C(=O)-(C_2-C_6)$alquinil-, -C(=O)-O-, $-C(=O)NR_8-(C_0-C_2)$alquil-, $-C(=NR_8)NR_9$, $-S(=O)-(C_0-C_2)$alquil-, $-S(=O)_2-(C_0-C_2)$alquil-, -

$S(=O)_2NR_8$-(C_0-C_2)alquil-, $C(=NR_8)$-(C_0-C_2)alquil-, -$C(=NOR_8)$-(C_0-C_2)alquil- ou -$C(=NOR_8)NR_9$-(C_0-C_2)alquil-;

R_8 e R_9, independentemente são como acima definido;

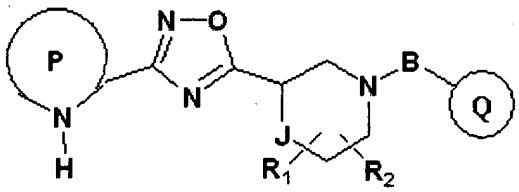
J representa uma ligação simples, -$C(R_{10}, R_{11})$, -O-, -$N(R_{10})$- ou -S-;

R_{10}, R_{11} independentemente são hidrogênio, -(C_1-C_6)alquila, -(C_3-C_6)cicloalquila, -(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, halo(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 halogênios independentes, -CN, -(C_1-C_6)alquila, -O(C_0-C_6)alquila, -O(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_6)alquil),-N((C_0-C_6)alquil)((C_3-C_7)cicloalquil) ou -N((C_0-C_6)alquil)(arila) substituintes;

Qualquer N pode ser um N-óxido;

ou sais, hidratos ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis de tais compostos.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, tendo a fórmula I-C

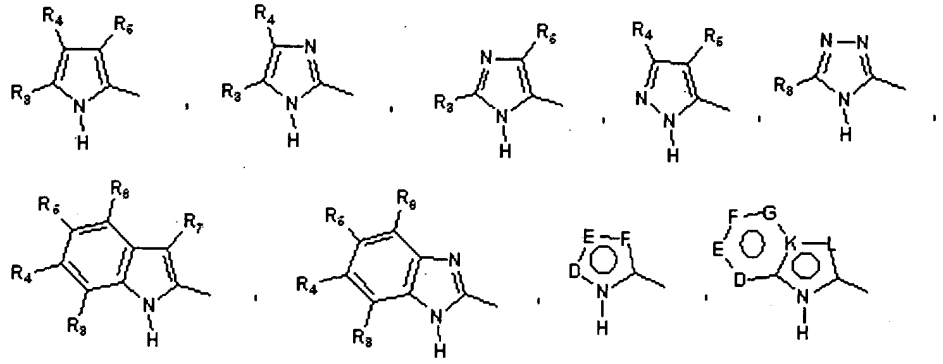


I-C

em que

R_1 e R_2 representam independentemente hidrogênio, -(C_1-C_6)alquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, arilalquila, heteroarilalquila, hidróxi, amino, aminoalquila, hidroxialquila, -(C_1-C_6)alcóxi ou R_1 e R_2 juntos podem formar um anel de (C3-C7)cicloalquila, uma ligação carbonila C=O ou uma ligação dupla de carbono;

P representa um anel (C5-C7)heterocicloalquila, (C5-C7)heterocicloalquenila ou um grupo heteroarila de fórmula

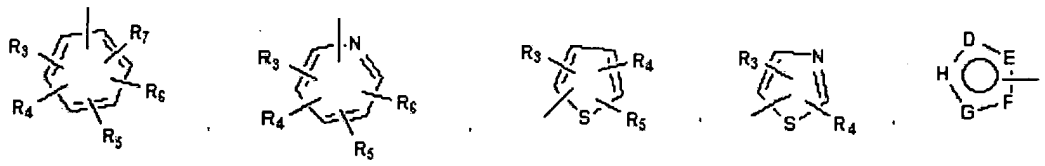


R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são hidrogênio, halogênio, $-NO_2$, $-(C_1-C_6)$alquila, $-(C_3-C_6)$cicloalquila, $-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, $-(C_2-C_6)$alquenila, $-(C_2-C_6)$alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, arila, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(=NR_{10})NR_8R_9$, $-NR_8COR_9$, $NR_8CO_2R_9$, $NR_8SO_2R_9$, $-NR_{10}CO\ NR_8R_9$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NR_8R_9$, $-C(=O)R_8$, $-C(O)-O-R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=NR_8)R_9$, or $C(=NOR_8)R_9$ substituintes; em que opcionalmente dois substituintes são combinados com os átomos intermediários para formar uma heterocicloalquila bicíclica, anel arila ou heteroarila; em que cada anel é opcionalmente também substituído com 1 a 5 grupos halogênios, -CN, $-(C_1-C_6)$alquila, $-O-(C_0-C_6)$alquila, $-O-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), $-O-(-C_1-C_3)$alquilarila, $-O-(C_1-C_3)$alquilheteroarila, $-N((-C_0-C_6)$alquil$)((C_0-C_3)$alquilarila) ou $-N((C_0-C_6)$alquil$)((C_0-C_3-)$alquilheteroarila) independentes;

R_8, R_9, R_{10} cada independentemente é hidrogênio, (C_1-C_6)alquila, (C_3-C_6)cicloalquila, (C_3-C_7)cicloalquilalquila, (C_2-C_6)alquenila, (C_2-C_6)alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes halogênios, -CN, $-(C_1-C_6)$alquila, $-O-(C_0-C_6)$alquila, $-O-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), $-N(C_0-C_6$-alquil$)_2$,$-N((C_0-C_6)$alquil$)((C_3-C_7-)$cicloalquil) ou $-N((C_0-C_6)$alquil$)$(arila) independentes;

D, E, F, G, K e L em P independentemente representa $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$,$-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ ou $-S-$;

Q denota um grupo cicloalquila, arila ou heteroarila de fórmula



R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são como acima definido;

D, E, F, G e H em Q independentemente representa $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$,$-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ ou $-S-$;

B representa uma ligação simples, $-C(=O)-(C_0-C_2)$alquil-, $-C(=O)-(C_2-C_6)$alquenil-, $-C(=O)-(C_2-C_6)$alquinil-, $-C(=O)-O-$, $-C(=O)NR_8-(C_0-C_2)$alquil-, $-C(=NR_8)NR_9$, $-S(=O)-(C_0-C_2)$alquil-, $-S(=O)_2-(C_0-C_2)$alquil-, $-S(=O)_2NR_8-(C_0-C_2)$alquil-, $C(=NR_8)-(C_0-C_2)$alquil-, $-C(=NOR_8)-(C_0-C_2)$alquil- ou $-C(=NOR_8)NR_9-(C_0-C_2)$alquil-;

R_8 e R_9, independentemente são como acima definido;

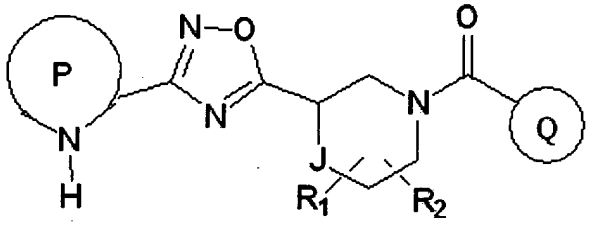
J representa uma ligação simples, $-C(R_{10}, R_{11})$, $-O-$, $-N(R_{10})-$ ou $-S-$;

R_{10}, R_{11} independentemente são hidrogênio, $-(C_1-C_6)$alquila, $-(C_3-C_6)$cicloalquila, $-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, $-(C_2-C_6)$alquenila, $-(C_2-C_6)$alquinila, halo(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes de halogênios, -CN, $-(C_1-C_6)$alquila, $-O(C_0-C_6)$alquila, $-O(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), $-N((C_0-C_6)$alquil$)((C_0-C_6)$alquil),$-N((C_0-C_6)$alquil$)((C_3-C_7)$cicloalquil) ou $-N((C_0-C_6)$alquil$)$(arila) independentes;

Qualquer N pode ser um N-óxido;

ou sais, hidratos ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis de tais compostos.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, tendo a fórmula I-D

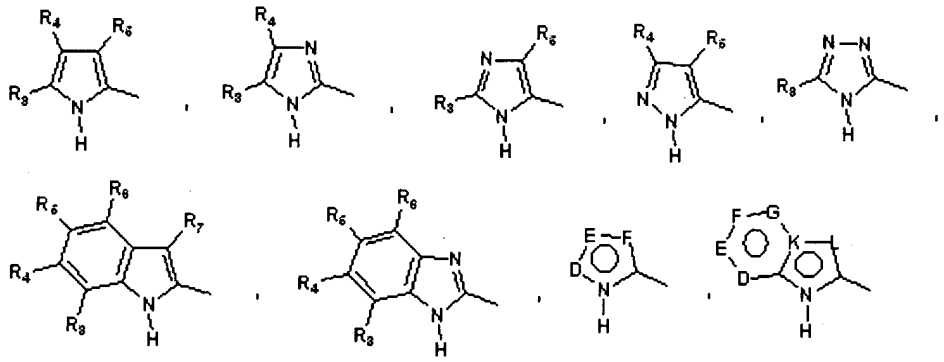


I-D

em que

R_1 e R_2 representa independentemente hidrogênio, -(C_1-C_6)alquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, arilalquila, heteroarilalquila, hidróxi, amino, aminoalquila, hidroxialquila, -(C_1-C_6)alcóxi ou R_1 e R_2 juntos podem formar um anel de (C_3-C_7)cicloalquila, uma ligação carbonila C=O ou uma ligação dupla de carbono;

P representa um anel (C_5-C_7)heterocicloalquila, (C_5-C_7)heterocicloalquenila ou um grupo heteroarila de fórmula



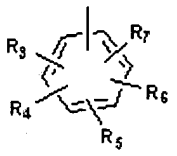
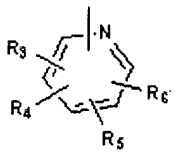
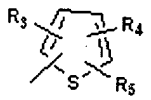
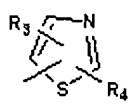
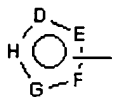
R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são hidrogênio, halogênio, -NO_2, -(C_1-C_6)alquila, -(C_3-C_6)cicloalquila, -(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, arila, -OR_8, -NR_8R_9, -$C(=NR_{10})NR_8R_9$, -NR_8COR_9, $NR_8CO_2R_9$, $NR_8SO_2R_9$, -$NR_{10}CO$ NR_8R_9, -SR_8, -$S(=O)R_8$, -$S(=O)_2R_8$, -$S(=O)_2NR_8R_9$, -$C(=O)R_8$, -C(O)-O-R_8, -$C(=O)NR_8R_9$, -$C(=NR_8)R_9$, or $C(=NOR_8)R_9$ substituintes; em que opcionalmente dois substituintes são combinados com os átomos intermediários para formar uma heterocicloalquila bicíclica, anel arila ou heteroarila; em que cada anel é opcionalmente também substituído com 1 a 5 grupos halogênios, -CN, -(C_1-C_6)alquila, -O-(C_0-C_6)alquila, -O-(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -O-(-C_1-

C_3)alquilarila, -O-(C_1-C_3)alquilheteroarila, -N((-C_0-C_6)alquil)((C_0-C_3)alquilarila) ou -N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_3-)alquilheteroarila) independentes;

R_8, R_9, R_{10} cada independentemente é hidrogênio, (C_1-C_6)alquila, (C_3-C_6)cicloalquila, (C_3-C_7)cicloalquilalquila, (C_2-C_6)alquenila, (C_2-C_6)alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes de halogênios, -CN, -(C_1-C_6)alquila, -O-(C_0-C_6)alquila, -O-(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -N(C_0-C_6-alquil)$_2$,-N((C_0-C_6)alquil)((C_3-C_7-)cicloalquil) ou -N((C_0-C_6)alquil)(arila) independentes;

D, E, F, G, K e L em P independentemente representam -C(R_3)=, -C(R_3)=C(R_4)-,-C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R_3)- ou -S-;

Q denota um grupo cicloalquila, arila ou heteroarila de fórmula

R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são como acima definido;

D, E, F, G e H em Q independentemente representam -C(R_3)=, -C(R_3)=C(R_4)-,-C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R_3)- ou -S-;

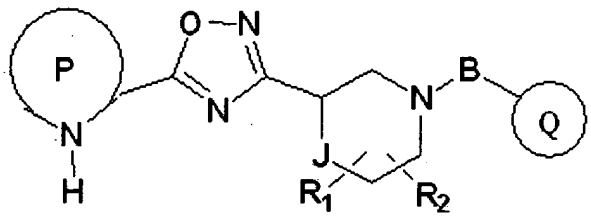
J representa uma ligação simples, -C(R_{10}, R_{11}), -O-, -N(R_{10})- ou -S-;

R_{10}, R_{11} independentemente são hidrogênio, -(C_1-C_6)alquila, -(C_3-C_6)cicloalquila, -(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, halo(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes de halogênios, -CN, -(C_1-C_6)alquila, -O(C_0-C_6)alquila, -O(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_6)alquil),-N((C_0-C_6)alquil)((C_3-C_7)cicloalquil) ou -N((C_0-C_6)alquil)(arila) independentes;

Qualquer N pode ser um N-óxido;

ou sais, hidratos ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis de tais compostos.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, tendo a fórmula II-A

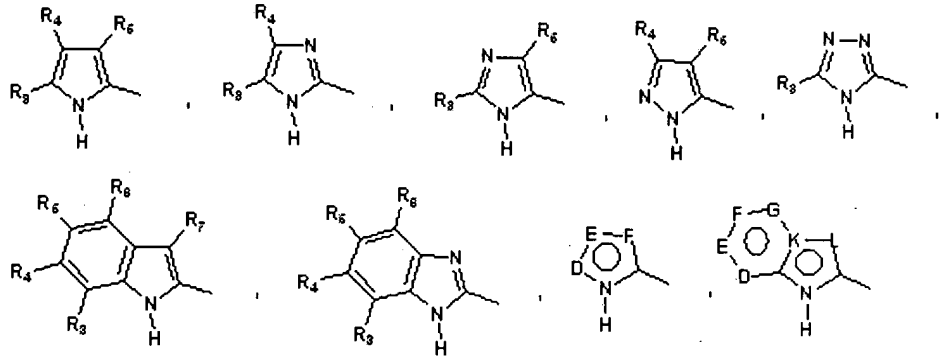


II-A

em que

R_1 e R_2 representa independentemente hidrogênio, -(C_1-C_6)alquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, arilalquila, heteroarilalquila, hidróxi, amino, aminoalquila, hidroxialquila, -(C_1-C_6)alcóxi ou R_1 e R_2 juntos podem formar um anel de (C3-C7)cicloalquila, uma ligação carbonila C=O ou uma ligação dupla de carbono;

P representa um anel (C_5-C_7)heterocicloalquila, (C_5-C_7)heterocicloalquenila ou um grupo heteroarila de fórmula



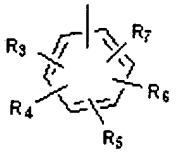
R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são substituintes de hidrogênio, halogênio, -NO_2, -(C_1-C_6)alquila, -(C_3-C_6)cicloalquila, -(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, arila, -OR_8, -NR_8R_9, -$C(=NR_{10})NR_8R_9$, -NR_8COR_9, $NR_8CO_2R_9$, $NR_8SO_2R_9$, -$NR_{10}CO\ NR_8R_9$, -SR_8, -$S(=O)R_8$, -$S(=O)_2R_8$, -$S(=O)_2NR_8R_9$, -$C(=O)R_8$, -$C(O)$-O-R_8, -$C(=O)NR_8R_9$, -$C(=NR_8)R_9$, or $C(=NOR_8)R_9$; em que opcionalmente dois substituintes são combinados com os átomos intermediários para formar uma heterocicloalquila bicíclica, anel

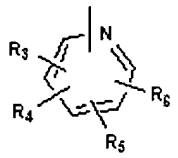
arila ou heteroarila; em que cada anel é opcionalmente também substituído com 1 a 5 grupos halogênios, -CN, -(C_1-C_6)alquila, -O-(C_0-C_6)alquila, -O-(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -O-(-C_1-C_3)alquilarila, -O-(C_1-C_3)alquilheteroarila, -N((-C_0-C_6)alquil)((C_0-C_3)alquilarila) ou -N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_3-)alquilheteroarila) independentes;

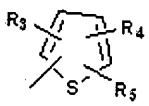
R_8, R_9, R_{10} cada independentemente é hidrogênio, (C_1-C_6)alquila, (C_3-C_6)cicloalquila, (C_3-C_7)cicloalquilalquila, (C_2-C_6)alquenila, (C_2-C_6)alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes de halogênios, -CN, -(C_1-C_6)alquila, -O-(C_0-C_6)alquila, -O-(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -N(C_0-C_6-alquil)$_2$,-N((C_0-C_6)alquil)((C_3-C_7-)cicloalquil) ou -N((C_0-C_6)alquil)(arila) independentes;

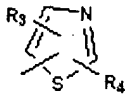
D, E, F, G, K e L em P independentemente representam -C(R_3)=, -C(R_3)=C(R_4)-,-C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R_3)- ou -S-;

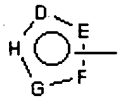
Q denota um grupo cicloalquila, arila ou heteroarila de fórmula











R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são como acima definido;

D, E, F, G e H em Q independentemente representam -C(R_3)=, -C(R_3)=C(R_4)-,-C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R_3)- ou -S-;

B representa uma ligação simples, -C(=O)-(C_0-C_2)alquil-, -C(=O)-(C_2-C_6)alquenil-, -C(=O)-(C_2-C_6)alquinil-, -C(=O)-O-, -C(=O)NR_8-(C_0-C_2)alquil-, -C(=NR_8)NR_9, -S(=O)-(C_0-C_2)alquil-, -S(=O)$_2$-(C_0-C_2)alquil-, -S(=O)$_2$NR_8-(C_0-C_2)alquil-, C(=NR_8)-(C_0-C_2)alquil-, -C(=NOR_8)-(C_0-C_2)alquil- ou -C(=NOR_8)NR_9-(C_0-C_2)alquil-;

R_8 e R_9, independentemente são como acima definido;

J representa uma ligação simples, -C(R_{10}, R_{11}), -O-, -N(R_{10})- ou -S-;

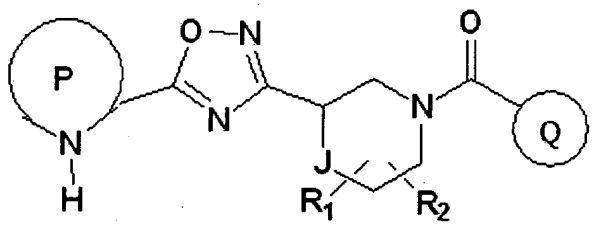
R_{10}, R_{11} independentemente são hidrogênio, -(C_1-C_6)alquila, -(C_3-C_6)cicloalquila, -(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila,

halo(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes de halogênios, -CN, -(C_1-C_6)alquila, -O(C_0-C_6)alquila, -O(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_6)alquil),-N((C_0-C_6)alquil)((C_3-C_7)cicloalquil) ou -N((C_0-C_6)alquil)(arila) independentes;

Qualquer N pode ser um N-óxido;

ou sais, hidratos ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis de tais compostos.

7. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, tendo a fórmula II-B

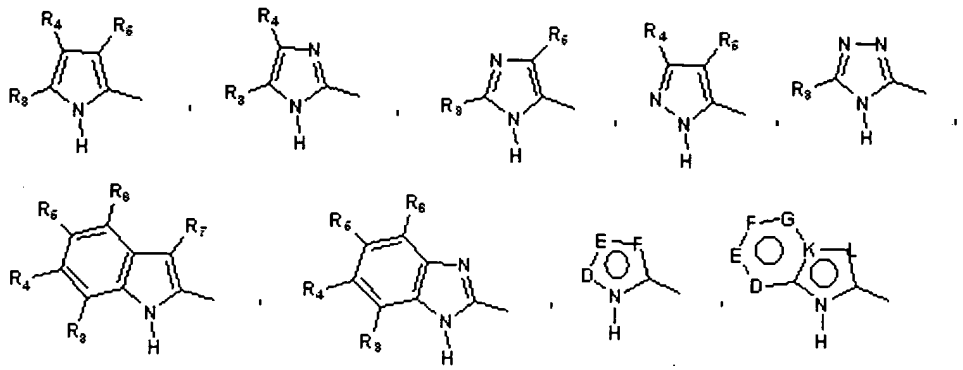


II-B

em que

R_1 e R_2 representa independentemente hidrogênio, -(C_1-C_6)alquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, arilalquila, heteroarilalquila, hidróxi, amino, aminoalquila, hidroxialquila, -(C_1-C_6)alcóxi ou R_1 e R_2 juntos podem formar um anel de (C_3-C_7)cicloalquila, uma ligação carbonila C=O ou uma ligação dupla de carbono;

P representa um anel (C_5-C_7)heterocicloalquila, (C_5-C_7)heterocicloalquenila ou um grupo heteroarila de fórmula



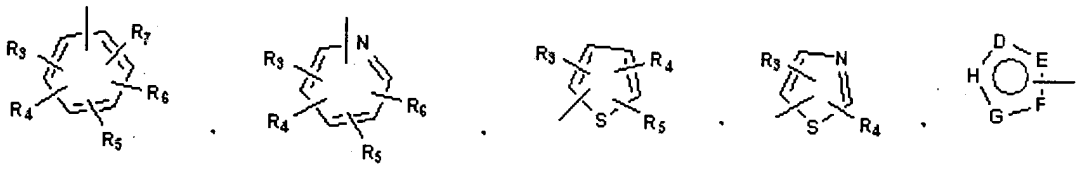
R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são substituintes de hidrogênio, halogênio, -NO_2, -(C_1-C_6)alquila, -(C_3-C_6)cicloalquila, -(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -

$(C_2\text{-}C_6)$alquenila, -$(C_2\text{-}C_6)$alquinila, halo-$(C_1\text{-}C_6)$alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, arila, -OR_8, -NR_8R_9, -$C(=NR_{10})NR_8R_9$, -NR_8COR_9, $NR_8CO_2R_9$, $NR_8SO_2R_9$, -$NR_{10}CO\ NR_8R_9$, -SR_8, -$S(=O)R_8$, -$S(=O)_2R_8$, -$S(=O)_2NR_8R_9$, -$C(=O)R_8$, -$C(O)\text{-}O\text{-}R_8$, -$C(=O)NR_8R_9$, -$C(=NR_8)R_9$, or $C(=NOR_8)R_9$; em que opcionalmente dois substituintes são combinados com os átomos intermediários para formar uma heterocicloalquila bicíclica, anel arila ou heteroarila; em que cada anel é opcionalmente também substituído com 1 a 5 grupos halogênios, -CN, -$(C_1\text{-}C_6)$alquila, -O-$(C_0\text{-}C_6)$alquila, -O-$(C_3\text{-}C_7)$cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -O-(-$C_1\text{-}C_3$)alquilarila, -O-$(C_1\text{-}C_3)$alquilheteroarila, -N((-$C_0\text{-}C_6$)alquil)(($C_0\text{-}C_3$)alquilarila) ou -N(($C_0\text{-}C_6$)alquil)(($C_0\text{-}C_3$-)alquilheteroarila) independentes;

R_8, R_9, R_{10} cada independentemente é hidrogênio, $(C_1\text{-}C_6)$alquila, $(C_3\text{-}C_6)$cicloalquila, $(C_3\text{-}C_7)$cicloalquilalquila, $(C_2\text{-}C_6)$alquenila, $(C_2\text{-}C_6)$alquinila, halo-$(C_1\text{-}C_6)$alquila, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 halogênios independentes, -CN, -$(C_1\text{-}C_6)$alquila, -O-$(C_0\text{-}C_6)$alquila, -O-$(C_3\text{-}C_7)$cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -$N(C_0\text{-}C_6\text{-alquil})_2$,-N(($C_0\text{-}C_6$)alquil)(($C_3\text{-}C_7$-)cicloalquil) ou -N(($C_0\text{-}C_6$)alquil)(arila) substituintes;

D, E, F, G, K e L em P independentemente representam -$C(R_3)$=, -$C(R_3)=C(R_4)$-,-C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -$N(R_3)$- ou -S-;

Q denota um grupo cicloalquila, arila ou heteroarila de fórmula



R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são como acima definido;

D, E, F, G e H em Q independentemente representam -$C(R_3)$=, -$C(R_3)=C(R_4)$-,-C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -$N(R_3)$- ou -S-;

J representa uma ligação simples, -$C(R_{10}, R_{11})$, -O-, -$N(R_{10})$- ou -S-;

R_{10}, R_{11} independentemente são hidrogênio, -(C_1-C_6)alquila, -(C_3-C_6)cicloalquila, -(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, halo(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes de halogênios independentes, -CN, -(C_1-C_6)alquila, -O(C_0-C_6)alquila, -O(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_6)alquil),-N((C_0-C_6)alquil)((C_3-C_7)cicloalquil) ou -N((C_0-C_6)alquil)(arila);

Qualquer N pode ser um N-óxido;

ou sais, hidratos ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis de tais compostos.

8. Composto de acordo com as reivindicações 1 a 7, que pode existir como isômeros óticos, em que o referido composto é ou a mistura racêmica ou um isômero ótico individual.

9. Composto de acordo com as reivindicações 1 a 7, em que o referido composto é selecionado de:

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(2,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(3,4-Difluoro-fenil)-{3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(2,4-Difluoro-fenil)-{3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-2-metil-fenil)-{3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-

il}-metanona
(3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
(4-Fluoro-fenil)-{3-[5-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
(2,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
(4-Fluoro-fenil)-{3-[5-(2H-pyrazol-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
(3,4-Difluoro-fenil)-{3-[5-(2H-pyrazol-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
(4-Fluoro-fenil)-{3-[5-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
(3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
(3,4-diFluoro-fenil)-{3-[5-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona.
{(S)-3-[3-(1H-Indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona
(5-Metil-isoxazol-4-il)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
(6-Fluoro-piridin-3-il)-{3-[5-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
(3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-

1-il}-metanona
{3-[5-(1H-Indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona
(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
(5-Metil-isoxazol-4-il)-{(S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
(2-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
(3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
(2-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
(5-Metil-isoxazol-4-il)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-nitro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
(4-Fluoro-fenil)-{(R)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(5-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
{(S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona
{(S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(6-fluoro-piridin-3-il)-metanona
{(S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(2-fluoro-

piridin-4-il)-metanona
{(S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona
{(S)-3-[3-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona
{(S)-3-[5-(4-Bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(6-fluoro-piridin-3-il)-metanona
{(S)-3-[3-(4-Bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona
{(S)-3-[3-(4-Bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(6-fluoro-piridin-3-il)-metanona
(4-Fluoro-fenil)-{3-fluoro-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
{3,3-Difluoro-5-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona
{3,3-Dimetil-5-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona
(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
(3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
(2-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-tetrazol-2-il]-piperidin-1-il}-metanona
(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(4-isopropil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
(4-Fluoro-fenil)-{3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-pirrolidin-1-il}-metanona

(3-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

{(S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(3-fluoro-piridin-4-il)-metanona

(2-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

{(S)-3-[5-(4-Bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(3-fluoro-piridin-4-il)-metanona

(3-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

{(S)-3-[3-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(6-fluoro-piridin-3-il)-metanona

{(S)-3-[3-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(2-fluoro-piridin-4-il)-metanona

{(S)-3-[3-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(3-fluoro-piridin-4-il)-metanona

{(S)-3-[3-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona

{(S)-3-[3-(4-Bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(3-fluoro-piridin-4-il)-metanona

(3-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(3-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-ciano-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

5-{3-[(S)-1-(6-Fluoro-piperidina-3-carbonil)-piperidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-1H-pirrol-3-carbonitrilo

5-{3-[(S)-1-(2-Fluoro-piperidina-4-carbonil)-piperidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-1H-pirrol-3-carbonitrilo

5-{3-[(S)-1-(3-Fluoro-piperidina-4-carbonil)-piperidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-1H-pirrol-3-carbonitrilo

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(3-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[5-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

{(S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-piridin-4-il-metanona

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[3-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona.

10. Composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de composto de acordo com as reivindicações 1 a 9 e um portador e/ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

11. Método de tratar ou prevenir uma condição em um mamífero, incluindo um humano, o tratamento ou prevenção da qual é afetado ou facilitado pelo efeito neuromodulador de moduladores alostéricos de mGluR5, compreendendo administrar a um mamífero em necessidade de tal tratamento ou prevenção, uma quantidade eficaz de um composto/composição de acordo com as reivindicações 1 a 10.

12. Método de tratar ou prevenir uma condição em um mamífero, incluindo um humano, o tratamento ou prevenção da qual é afetado ou facilitado pelo efeito neuromodulador de moduladores alostéricos positivos de mGluR5 (realçador), compreendendo administrar a um mamífero em necessidade de tal tratamento ou prevenção, uma quantidade eficaz de um composto/composição de acordo com as reivindicações 1 a 10.

13. Método útil para tratar ou prevenir distúrbios do sistema ner-

voso central selecionados do grupo consistindo em distúrbios de ansiedade: Agorafobia, Distúrbio de Ansiedade Generalizada (GAD), Distúrbio Obsessivo Compulsivo (OCD), Distúrbio do Pânico, Distúrbio de Estresse Posttraumático (PTSD), Fobia Social, Outras Fobias, Distúrbio de Ansiedade Induzida por Substância, compreendendo administrar uma quantidade eficaz de um composto/composição de acordo com as reivindicações 1 a 10.

14. Método útil para tratar ou prevenir distúrbios do sistema nervoso central selecionados do grupo consistindo em distúrbios da infância: (Distúrbio de Hiperatividade /Déficit da Atenção), compreendendo administrar uma quantidade eficaz de um composto/composição de acordo com as reivindicações 1 a 10.

15. Método útil para tratar ou prevenir distúrbios do sistema nervoso central selecionados do grupo consistindo em Distúrbios de alimentação (Anorexia Nervosa, Bulimia Nervosa), compreendendo administrar uma quantidade eficaz de um composto/composição de acordo com as reivindicações 1 a 10.

16. Método útil para tratar ou prevenir distúrbios do sistema nervoso central selecionados do grupo consistindo em distúrbios de humor: Distúrbios Bipolares (I & II), Distúrbio Ciclotímico, Depressão, Distúrbio Distímico, Distúrbio Depressivo Maior, Distúrbio de Humor Induzido por Substância, compreendendo administrar uma quantidade eficaz de um composto/composição de acordo com as reivindicações 1 a 10.

17. Método útil para tratar ou prevenir distúrbios do sistema nervoso central selecionados do grupo consistindo em distúrbios psicóticos: Esquizofrenia, Distúrbio de Delírio, Distúrbio Esquizoafetivo, Distúrbio Esquizofreniforme, Distúrbio Psicótico Induzido por Substância, compreendendo administrar uma quantidade eficaz de um composto/composição de acordo com as reivindicações 1 a 10.

18. Método útil para tratar ou prevenir distúrbios do sistema nervoso central selecionados do grupo consistindo em distúrbios cognitivos: Delírio, Delírio de Persistência Induzida por Substância, Demência, Demência Devido à Doença de HIV, Demência Devido à Doença de Huntington,

Demência Devido à Doença de Parkinson, Demência do Tipo Alzheimer, Demência de Persistência Induzida por Substância, Dano Cognitivo Brando, compreendendo administrar uma quantidade eficaz de um composto/composição de acordo com as reivindicações 1 a 10.

19. Método útil para tratar ou prevenir distúrbios do sistema nervoso central selecionados do grupo consistindo em distúrbios de personalidade: Distúrbio de Personalidade Compulsiva Obsessiva, Esquizóide, Distúrbio esquizotípico, compreendendo administrasr uma quantidade eficaz de um composto/composição de acordo com as reivindicações 1 a 10.

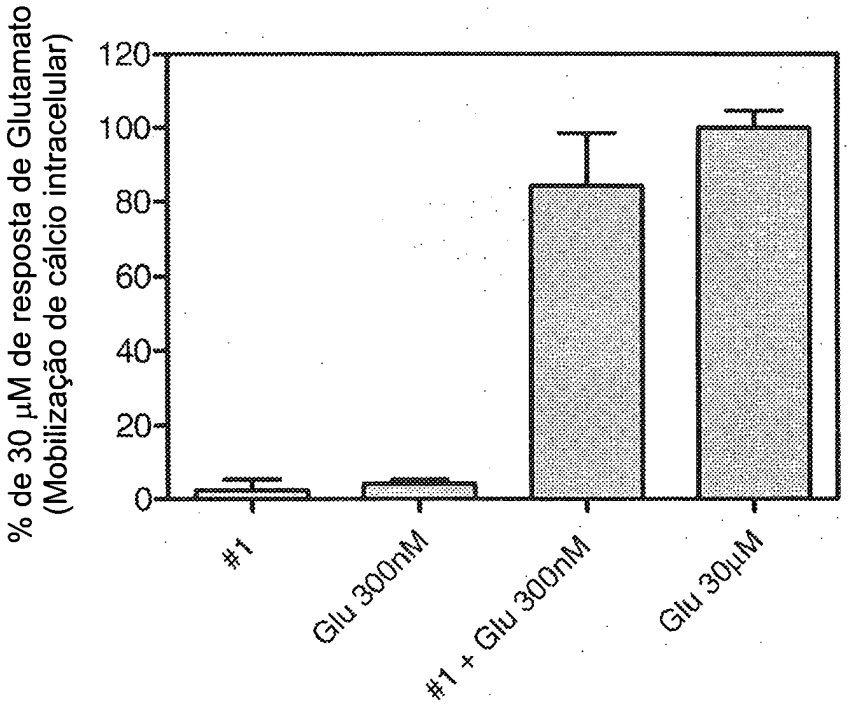
20. Método útil para tratar ou prevenir distúrbios do sistema nervoso central selecionados do grupo consistindo em distúrbios relacionados com substância: abuso de álcool, dependência de álcool, abstinência de álcool, delírio de abstinência de álcool, distúrbio psicótico induzido por álcool, dependência de anfetamina, abstinência de anfetamina, dependência de cocaína, abstinência de cocaína, dependência de nicotina, abstinência de nicotina, dependência de opióide, abstinência de opióide, compreendendo administrar uma quantidade eficaz de um composto/composição de acordo com as reivindicações 1 a 10.

21. Método útil para tratar ou prevenir distúrbios do sistema nervoso central inflamatórios selecionados de forma de esclerose múltipla tal como esclerose múltipla benigna, esclerose múltipla remitente reincidente, esclerose múltipla progressiva secundária, esclerose múltipla progressiva primária, esclerose múltipla reincidente-progressiva, compreendendo administrar uma quantidade eficaz de um composto/composição de acordo com as reivindicações 1 a 10.

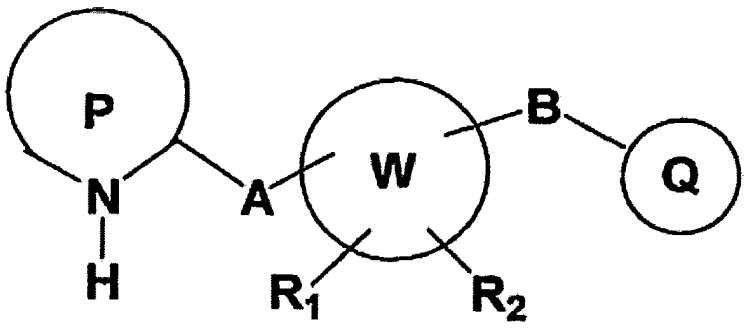
22. Uso de um composto/composição de acordo com as reivindicações 1 a 10 na fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção como definido em qualquer das reivindicações 13 a 21.

23. Uso dos compostos da invenção para preparar traçadores para imagear receptores de glutamato metabotrópicos.

FIG 1


% de 30 μM de resposta de Glutamato
(Mobilização de cálcio intracelular)
120
100
80
60
40
20
0
#1
Glu 300nM
#1 + Glu 300nM
Glu 30μM

PI0610059-7

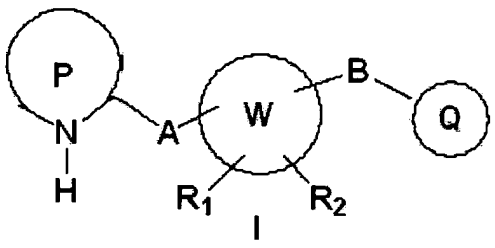


(I)

RESUMO

Patente de Invenção para: **"DERIVADOS DE PIRROL COMO MODULADORES ALOSTÉRICOS POSITIVOS DE RECEPTORES DE GLUTAMATO METABOTRÓPICOS".**

A presente invenção refere-se a novos compostos de fórmula (I),



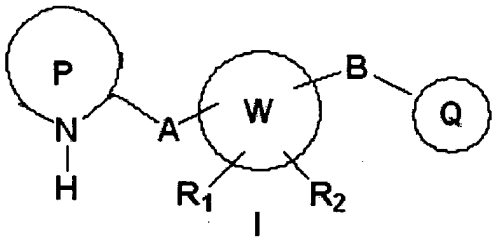
I

como moduladores alostéricos positivos de receptores metabotrópicos - subtipo 5 (mGluR5) que são úteis para o tratamento ou prevenção de distúrbios do sistema nervoso central tal como por exemplo, declínio cognitivo, ambos os sintomas positivos e negativos em esquizofrenia, bem como outros distúrbios do sistema nervoso central ou periférico em que o subtipo de mGluR5 de receptor metabotrópico de glutamato é envolvido. A invenção é também direcionada a compostos e composições farmacêuticas na prevenção ou tratamento de tais doenças em que o mGluR5 está envolvido. W representa anel de $(C_4\text{-}C_7)$cicloalquila, $(C_3\text{-}C_7)$heterocicloalquila, $(C_3\text{-}C_7$heterocicloalquil-$(C_1\text{-}C_3)$alquila ou $(C_3\text{-}C_7)$heterocicloalquenila, P representa um anel $(C_5\text{-}C_7)$heterocicloaluila, $(C_5\text{-}C_7)$heterocicloalquenila ou um grupo de heteroarila de fórmula (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i). Q denota um grupo cicloalquila, um arila ou heteroarila de fórmula (j), (k), (l), (m), (n). A é azo -N=N-, etila, etenila, etinila, $-NR_8C(=O)-$, $-NR_8C(=O)-O-$, $-NR_8C^*=O)-NR_9$, $NR_8S(=O)_2-$, $-C(=O)NR_8-$, $-O-C-(=O)NR_8-$,, -S-, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-S(C=O)_2NR_8-$, $-C(=O)-O-$, $-O-C(=O)-$, $-(=NR_8)NR_9-$, $C(C=NOR_8)NR_9-$, $-NR_8C(=NOR_9)-$, =N-O-, -O-N=CH- ou um grupo arila ou heteroarila de fórmula (o), (p), (q), (r), (s), (t), (u), (v), (w), (x). Os outros substituintes são definidos nas reivindicações.

Ret 020080008471
PI 0610059-7

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"DERIVADOS DE PIRROL COMO MODULADORES ALOSTÉRICOS POSITIVOS DE RECEPTORES DE GLUTAMATO METABOTRÓPICOS".**

CAMPO DA INVENÇÃO



I

A presente invenção fornece novos compostos de fórmula I como moduladores alostéricos positivos de receptores metabotrópicos - subtipo 5 ("mGluR5") que são úteis para o tratamento ou prevenção de distúrbios do sistema nervoso central tal como por exemplo: declínio cognitivo, ambos os sintomas positivos e negativos em esquizofrenia, bem como outros distúrbios do sistema nervoso central ou periférico em que o subtipo de mGluR5 de receptor metabotrópico de glutamato está envolvido. A invenção é também direcionada a compostos e composições farmacêuticos na prevenção ou tratamento de tais doenças em que mGluR5 está envolvido.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Glutamato, o maior transmissor de aminoácido no sistema nervoso central mamífero (CNS), medeia a neurotransmissão sináptica excitatória através da ativação de canais de receptor de receptores de glutamato ionotrópicos (iGluRs, a saber NMDA, AMPA e cainato) e receptores de glutamato metabotrópicos (mGluRs). iGluRs são responsáveis por transmissão excitatória rápida (Nakanishi S e outro, (1998) Brain Res. Rev., 26:230-235), enquanto que os mGluRs têm um papel mais modulador que contribui para fina sintonização de eficácia sinática. Glutamato realiza numerosas funções fisiológicas tais como potenciação a longo prazo (LTP), um processo que acredita-se dar suporte ao aprendizado e memória, porém também à regulação cardiovascular, percepção sensorial, e o desenvolvimento de plasticidade sinática. Além disso, o glutamato desempenha um importante papel na patofisiologia de diferentes doenças neurológicas e psiquiátricas, especial-

mente quando um desequilíbrio em neurotransmissão glutamatórgica ocorre.

Os mGluRs são receptores acoplados à proteína G de sete transmembranas. Os oito membros da família são classificados em três grupos (Grupos I, II & III), de acordo com sua homologia de seqüência e propriedades farmacológicas (Schoepp DD e outro (1999) Neuropharmacology, 38:1431-1476). A ativação de mGluRs induz a uma grande variedade de respostas intracelulares e ativação de diferentes cascatas transducionais. Entre membros de mGluR, o subtipo de mGluR5 é de alto interesse para contrabalançar o déficit ou excessos de neurotransmissão em doenças neuropsiquiátricas. mGluR5 pertence ao Grupo I e sua ativação inicia respostas celulares através dos mecanismos mediados pela proteína G. O mGluR5 é acoplado à fosfolipase C e estimula a hidrólise de fosfoinositídeo e mobilização de cálcio intracelular.

Proteínas mGluR5 foram demonstradas ser localizadas em elementos pós-sináticos adjacentes à densidade pós-sinática (Lujan R e outro (1996) Eur. J. Neurosci., 8:1488-500; Lujan R e outro (1997) J. Chem. Neuroanat., 13:219-41) e são raramente detectadas nos elementos pré-sináticos (Romano C e outro (1995) J. Comp. Neurol., 355:455-69). Os receptores de mGluR5 podem, portanto modificar as respostas pós-sinápticas ao neurotransmissor ou regular a liberação do neurotransmissor.

No CNS, os receptores de mGluR5 são abundantes principalmente através do córtex, hipocampo, caudado-putâmen e núcleo acumbente. Como estas áreas do cérebro têm sido mostradas estar envolvidas em emoção, processos motivacionais e em numerosos aspectos de função cognitiva, moduladores de mGluR5 são preditos ser de interesse terapêutico.

Uma variedade de indicações clínicas potenciais foi sugerida ser alvo para o desenvolvimento de subtipo de moduladores de mGluR seletivos. Estes incluem epilepsia, dor neuropática e inflamatória, distúrbios psiquiátricos numerosos (por exemplo, ansiedade e esquizofrenia), distúrbios de movimento (por exemplo, doença de Parkinson), neuroproteção (acidente vascular cerebral e dano de cabeça), hemicrânia e adicção / dependência de droga (para revisões, veja Brauner-Osborne H e outro (2000) J. Med. Chem.,

43:2609-45; Bordi F and Ugolini A. (1999) Prog. Neurobiol., 59:55-79; Spooren W e outro (2003) Behav. Pharmacol., 14:257-77).

A hipótese de hipofunção do sistema glutamatórgico como refletido por hipofunção de receptor de NMDA como uma causa putativa de esquizofrenia tem recebido suporte crescente sobre alguns anos passados (Goff DC e Coyle JT (2001) Am. J. Psychiatry, 158:1367-1377; Carlsson A e outro (2001) Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 41:237-260 para uma revisão). Evidência implicando disfunção de neurotransmissão glutamatórgica é sustentada pela descoberta de que os antagonistas do subtipo de NMDA de receptor de glutamato podem reproduzir a faixa completa de sintomas bem como a manifestação fisiológica de esquizofrenia tal como hipofrontalidade, inibição de prepulso prejudicada e liberação de dopamina subcortical realçada. Além disso, estudos clínicos têm sugerido que a freqüência do alelo de mGluR5 está associada com esquizofrenia entre certos coortes (Devon RS e outro (2001) Mol. Psychiatry., 6:311-4) e que um aumento em mensagem de mGluR5 foi descoberta em camadas de células piramidais corticais de cérebro esquizofrênico (Ohnuma T e outro (1998) Brain Res. Mol. Brain Res., 56:207-17).

O envolvimento de mGluR5 em distúrbios neurológicos e psiquiátricos é sustentado pela evidência mostrando que a ativação *in vivo* de mGluRs de grupo I induz a uma potenciação da função de receptor de NMDA em uma variedade de regiões cerebrais principalmente através da ativação de receptores de mGluR5 (Mannaioni G e outro (2001) Neurosci., 21:5925-34; Awad H e outro (2000) J. Neurosci., 20:7871-7879; Pisani A e outro (2001) Neuroscience, 106:579-87; Benquet P e outro (2002) J. Neurosci., 22:9679-86).

O papel de glutamato em processos de memória também foi firmemente estabelecido durante a década passada (Martin SJ e outro (2000) Annu. Rev. Neurosci., 23:649-711; Baudry M and Lynch G. (2001) Neurobiol. Learn. Mem., 76:284-297). O uso de camundongos mutantes nulos de mGluR5 tem sustentado fortemente um papel de mGluR5 em aprendizado e memória. Estes camundongos mostram uma perda seletiva em duas tarefas de aprendizado espacial e memória, e Reduced CA1 LTP (Lu e outro (1997)

J. Neurosci., 17:5196-5205; Schulz B e outro (2001) Neuropharmacology, 41:1-7; Jia Z e outro (2001) Physiol. Behav., 73:793-802; Rodrigues e outro (2002) J. Neurosci., 22:5219-5229).

A descoberta de que mGluR5 é responsável pela potenciação de correntes mediadas pelo receptor de NMDA aumenta a possibilidade de que os agonistas deste receptor podem ser úteis como agentes de realce cognitivo, porém também como novos agentes antipsicóticos que agem seletivamente realçando a função de receptor de NMDA.

A ativação de NMDARs poderia potenciar os NMDARs hipofuncionais em circuição neuronal relevante para a esquizofrenia. Dados *in vivo* recentes sugere fortemente que a ativação de mGluR5 pode ser um novo e eficaz método para tratar o declínio cognitivo e ambos os sintomas positivos e negativos em esquizofrenia (Kinney GG e outro (2002) 43:292).

O receptor de mGluR5 está, portanto, sendo considerado como um fármaco potencial para o tratamento de distúrbios psiquiátricos e neurológicos incluindo doenças tratáveis neste contexto são distúrbios de ansiedade, distúrbios de atenção, distúrbios de alimentação, distúrbios de humor, distúrbios psicóticos, distúrbios cognitivos, distúrbios de personalidade e distúrbios relacionados com substância.

A maioria dos moduladores atuais de função de mGluR5 foi desenvolvida como análogos estruturais de glutamato, quisqualato ou fenilglicina (Schoepp DD e outro (1999) Neuropharmacology, 38:1431-1476) e tem sido muito desafiante desenvolver moduladores de mGluR5 ativos e seletivos *in vivo* agindo no sítio de ligação de glutamato. Um novo meio de desenvolver os moduladores seletivos é identificar moléculas que agem através de mecanismos alostéricos, modulando o receptor por ligação ao sítio diferente do sítio de ligação ortostérico altamente conservado.

Os moduladores alostéricos positivos de mGluRs surgiram recentemente como novas entidades farmacológicas que oferecem esta alternativa atrativa. Este tipo de molécula foi descoberto por mGluR1, mGluR2, mGluR4, e mGluR5 (Knoflach F e outro (2001) Proc. Natl. Acad. Sci. U S A., 98:13402-13407; O'Brien JA e outro (2003) Mol. Pharmacol., 64:731-40;

Johnson K e outro (2002) Neuropharmacology, 43:291; Johnson MP e outro (2003) J. Med. Chem., 46:3189-92; Marino MJ e outro (2003) Proc. Natl. Acad. Sci. U S A., 100(23):13668-73; para uma revisão veja Mutel V (2002) Expert Opin. Ther. Patents, 12:1-8; Kew JN (2004) Pharmacol. Ther., 104(3):233-44; Johnson MP e outro (2004) Biochem. Soc. Trans., 32:881-7). DFB e moléculas relacionadas foram descritas como moduladores alostéricos positivos de mGluR5 *in vitro*, porém com baixa potência (O'Brien JA e outro (2003) Mol. Pharmacol., 64:731-40). Os derivados de benzamida foram patenteados (WO 2004/087048; O'Brien JA (2004) J. Pharmacol. Exp. Ther., 309:568-77) e recentemente derivados de aminopirazol foram descritos como moduladores alostéricos positivos de mGluR5 (Lindsley e outro (2004) J. Med. Chem., 47:5825-8; WO 2005/087048). Entre os derivados de aminopirazol, CDPPB tem mostrado efeitos semelhantes ao antipsicótico de atividade *in vivo* em modelos comportamentais de rato (Kinney GG e outro (2005) J. Pharmacol. Exp. Ther., 313:199-206). Este relato é consistente com a hipótese de que a potenciação alostérica de mGluR5 pode fornecer um novo método para o desenvolvimento de agentes antipsicóticos. Recentemente uma nova série de moduladores alostéricos positivos de receptores de mGluR5 foi descrita (WO 2005/044797). Os derivados de ariloxadiazol foram patenteados por Pfizer Publicação Internacional (WO 99/45006); estes compostos são moduladores alostéricos negativos de receptores de mGluR5. Diversas classes de compostos de arila e heteroariloxadiazol foram descritos: US 04/106607, WO 03/056823, WO 02/72570, GB 1164572, FR 6671).

Nenhum dos compostos especificamente descritos está estruturalmente relacionado com os compostos da presente invenção.

A presente invenção refere-se a um método de tratar ou prevenir uma condição em um mamífero, incluindo um ser humano, o tratamento ou prevenção da qual é afetado ou facilitado pelo efeito neuromodulador de moduladores alostéricos positivos de mGluR5.

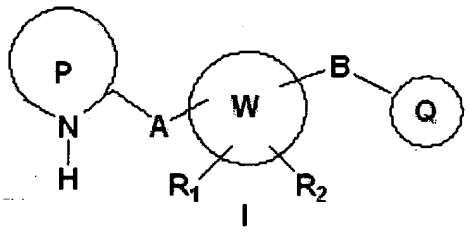
FIGURA

A Figura 1 mostra o efeito de 10 μM de exemplo nº 1 da presente invenção em culturas de célula expressando mGluR5 cortical primário na

ausência ou na presença de 300 nM de glutamato.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

De acordo com a presente invenção, são fornecidos novos compostos da fórmula geral I



I

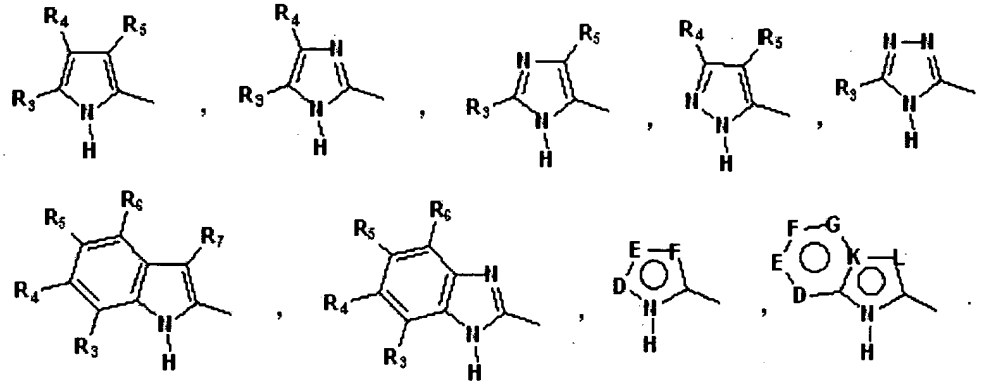
Ou sais, hidratos ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis de tais compostos

em que

W representa anel $(C_4\text{-}C_7)$cicloalquila, $(C_3\text{-}C_7)$heterocicloalquila, $(C_3\text{-}C_7)$heterocicloalquil-$(C_1\text{-}C_3)$alquila ou $(C_3\text{-}C_7)$heterocicloalquenila;

R_1 e R_2 representa independentemente hidrogênio, -$(C_1\text{-}C_6)$alquila, -$(C_2\text{-}C_6)$alquenila, -$(C_2\text{-}C_6)$alquinila, arilalquila, heteroarilalquila, hidróxi, amino, aminoalquila, hidroxialquila, -$(C_1\text{-}C_6)$alcóxi ou R_1 e R_2 juntos podem formar um anel de $(C_3\text{-}C_7)$cicloalquila, uma ligação carbonila C=O ou uma ligação dupla de carbono;

P representa um anel $(C_5\text{-}C_7)$heterocicloalquila, $(C_5\text{-}C_7)$heterocicloalquenila ou um grupo heteroarila de fórmula



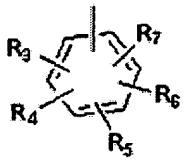
R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são substituintes de hidrogênio, halogênio, -NO_2, -$(C_1\text{-}C_6)$alquila, -$(C_3\text{-}C_6)$cicloalquila, -$(C_3\text{-}C_7)$cicloalquilalquila, -$(C_2\text{-}C_6)$alquenila, -$(C_2\text{-}C_6)$alquinila, halo-$(C_1\text{-}C_6)$alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, arila, -OR_8, -NR_8R_9, -$C(=NR_{10})NR_8R_9$, -NR_8COR_9,

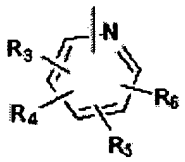
$NR_8CO_2R_9$, $NR_8SO_2R_9$, $-NR_{10}CO\ NR_8R_9$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NR_8R_9$, $-C(=O)R_8$, $-C(O)-O-R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=NR_8)R_9$, ou $C(=NOR_8)R_9$; em que opcionalmente dois substituintes são combinados com os átomos intermediários para formar um anel de heterocicloalquila bicíclica, arila ou heteroarila; em que cada anel é opcionalmente também substituído com 1 a 5 independentes grupos halogênio, -CN, $-(C_1-C_6)$alquila, $-O-(C_0-C_6)$alquila, $-O-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), $-O-(-C_1-C_3)$alquilarila, $-O-(C_1-C_3)$alquilheteroarila, $-N((-C_0-C_6)$alquil$)((C_0-C_3)$alquilarila) ou $-N((C_0-C_6)$alquil$)((C_0-C_3-)$alquilheteroarila);

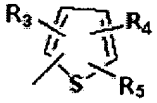
R_8, R_9, R_{10} cada independentemente é hidrogênio, (C_1-C_6)alquila, (C_3-C_6)cicloalquila, (C_3-C_7)cicloalquilalquila, (C_2-C_6)alquenila, (C_2-C_6)alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 independentes substituintes de halogênio, -CN, $-(C_1-C_6)$alquila, $-O-(C_0-C_6)$alquila, $-O-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), $-N(C_0-C_6$-alquil$)_2$,$-N((C_0-C_6)$alquil$)((C_3-C_7-)$cicloalquil) ou $-N((C_0-C_6)$alquil$)$(arila);

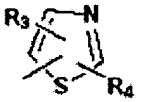
D, E, F, G, K e L em P independentemente representam $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$,$-C(=O)-$, $-C(=S)-$, -O-, -N=, $-N(R_3)-$ ou -S-;

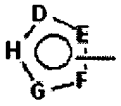
Q denota um grupo cicloalquila, arila ou heteroarila de fórmula



,


,


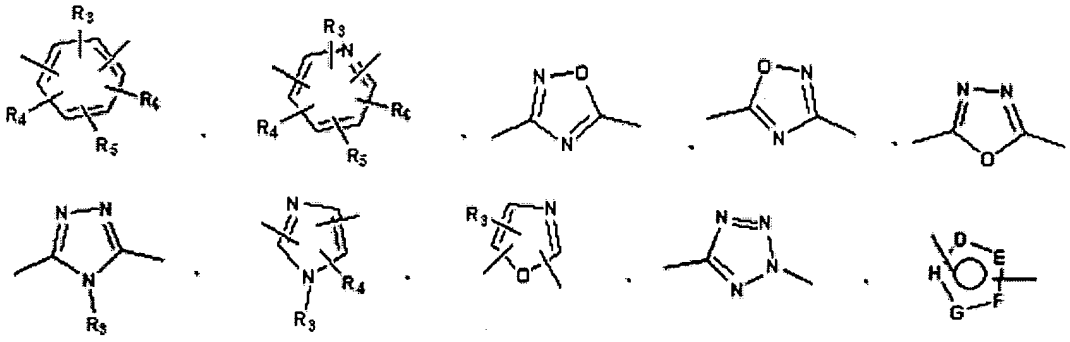
,


,


R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são como acima definido;

D, E, F, G e H em Q independentemente representa $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$,$-C(=O)-$, $-C(=S)-$, -O-, -N=, $-N(R_3)-$ ou -S-;

A é azo -N=N-, etila, etenila, etinila, $-NR_8C(=O)-$, $-NR_8C(=O)-O-$, $-NR_8C(=O)-NR_9$, $NR_8S(=O)_2-$, $-C(=O)NR_8-$, $-O-C(=O)NR_8-$, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2NR_8-$, $-C(=O)-O-$, $-O-C(=O)-$, $-C(=NR_8)NR_9-$, $C(=NOR_8)NR_9-$, $-NR_8C(=NOR_9)-$, =N-O-, -O-N=CH- ou um grupo arila ou heteroarila de fórmula



R_3, R_4, R_5 e R_6 independentemente são como acima definido;

D, E, F, G e H em A independentemente representam $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$,$-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ ou $-S-$;

R_3, R_4, R_5 e R_6 independentemente são como acima definido;

B representa uma ligação simples, $-C(=O)-(C_0-C_2)$alquil-, $-C(=O)-(C_2-C_6)$alquenil-, $-C(=O)-(C_2-C_6)$alquinil-, $-C(=O)-O-$, $-C(=O)NR_8-(C_0-C_2)$alquil-, $-C(=NR_8)NR_9$, $-S(=O)-(C_0-C_2)$alquil-, $-S(=O)_2-(C_0-C_2)$alquil-, $-S(=O)_2NR_8-(C_0-C_2)$alquil-, $C(=NR_8)-(C_0-C_2)$alquil-, $-C(=NOR_8)-(C_0-C_2)$alquil- ou $-C(=NOR_8)NR_9-(C_0-C_2)$alquil-;

R_8 e R_9, independentemente são como acima definido;

Qualquer N pode ser um N-óxido.

A presente invenção inclui ambos os estereoisômeros possíveis e inclui não apenas compostos racêmicos porém os enantiômeros individuais também.

Para evitar dúvidas deve ser entendido que nesta especificação "(C_1-C_6)" significa um grupo carbono tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono. "(C_0-C_6)" significa um grupo carbono tendo 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono.

Neste relatório "C" significa um átomo de carbono.

Na definição acima, o termo "(C_1-C_6)alquila" inclui grupo tal como metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, isopentila, neopentila, terc-pentila, hexila ou semelhantes.

"(C_2-C_6)alquenila" inclui grupo tal como etenila, 1-propenila, alila, isopropenila, 1-butenila, 3-butenila, 4-pentenila e os semelhantes.

"(C_2-C_6)alquinila" inclui grupo tal como etinila, propinila, butinila, pentinila e semelhantes.

"Halogênio" inclui átomos tais como flúor, cloro, bromo e iodo.

"Cicloalquila" refere-se a um carbociclo opcionalmente substituído não contendo nenhum heteroátomo, inclui carbociclos saturados includes mono-, bi-, e tricíclicos, bem como sistemas de anel fundido. Tais sistemas de anel fundido podem incluir em anel que é parcialmente ou totalmente insaturado tal como um anel de benzeno para formar sistemas de anel fundido tal como carbociclos benzofundidos. Cicloalquila inclui tais sistemas de anel fundido como sistemas de anel espirofundido. Exemplos de cicloalquila incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, decaidronaftaleno, adamantano, indanila, fluorenila, 1,2,3,4-tetraidronaftaleno e semelhantes.

"Heterocicloalquila" refere-se a um carbociclo opcionalmente substituído contendo pelo menos um heteroátomo selecionado independentemente de O, N, S. Ela inclui carbociclos saturados mono-, bi-, e tricíclicos, bem como sistemas de anel fundido. Tais sistemas de anel fundido podem incluir um anel que é parcialmente ou totalmente insaturado tal como um anel de benzeno para formar sistemas de anel fundido tais como carbociclos benzofundidos. Exemplos de heterocicloalquila incluem piperidina, piperazina, morfolina, tetraidrotiofeno, indolina, isoquinolina e semelhantes.

"Arila" inclui grupo (C_6-C_{10})arila tal como fenila, 1-naftila, 2-naftila e semelhantes.

"Arilalquila" inclui grupo (C_6-C_{10})aril-(C_1-C_3)alquila tal como grupo benzila, grupo 1-feniletila, grupo 2-feniletila, grupo 1-fenilpropila, grupo 2-fenilpropila, grupo 3-fenilpropila, grupo 1-naftilmetila, 2-naftilmetila ou semelhantes.

"Heteroarila" inclui grupo heterocíclico de 5 a 10 membros contendo 1 a 4 heteroátomos selecionados de oxigênio, nitrogênio ou enxofre para formar um anel tal como furila (anel furano), benzofuranila (anel benzofurano), tienila (anel tiofeno), benzotiofenila (anel benzotiofeno), pirrolila (anel pirrol), imidazolila (anel imidazol), pirazolila (anel pirazol), tiazolila (anel tiazol), isotiazolila (anel isotiazol), triazolila (anel triazol), tetrazolila (anel tetrazol), piridila (anel piridina), pirazinila (anel pirazina), pirimidinila (anel pirimidina), piridazinila (anel piridazina), indolila (anel indol), isoindolila (anel

isoindol), benzoimidazolila (anel benzimidazol), grupo purinila (anel purina), quinolila (anel quinolina), ftalazinila (anel ftalazina), naftiridinila (anel naftiridina), quinoxalinila (anel quinoxalina), cinolila (anel cinolina), pteridinila (anel pteridina), oxazolila (anel oxazol), isoxazolila (anel isoxazol), benzoxazolila (anel benzoxazol), benzotiazolila (anel benzotiazol), furazanila (anel furazano) e semelhantes.

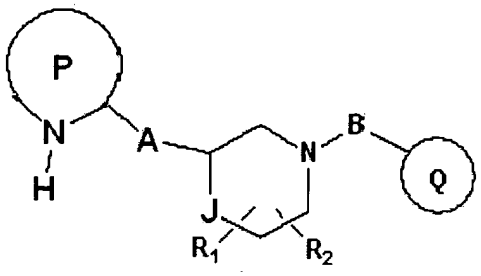
"Heteroarilalquila" inclui grupo heteroaril-(C_1-C_3-alquila), em que exemplos de heteroarila são iguais àqueles ilustrados na definição acima, tal como grupo 2-furilmetila, grupo 3-furilmetila, grupo 2-tienilmetila, grupo 3-tienilmetila, grupo 1-imidazolilmetila, grupo 2-imidazolilmetila, grupo 2-tiazolilmetila, grupo 2-piridilmetila, grupo 3-piridilmetila, grupo 1-quinolilmetila ou semelhantes.

"Solvato" refere-se a um complexo de estequiometria variável formada por um soluto (por exemplo, um composto de fórmula I) e um solvente. O solvente é um solvente farmaceuticamente aceitável como água preferivelmente; tal solvente pode não interferir com a atividade biológica do soluto.

"Opcionalmente" significa que o(s) evento(s) subseqüentemente descritos pode(m) ou não ocorrer, e inclui ambos os evsentos, que ocorrem, e eventos que não ocorrem.

O termo "substituído" refere-se uma substituição com um substituinte ou substituintes denominados, graus múltiplos de substituição sendo permitidos, a menos que de outro modo estabelecido.

Os compostos preferidos da presente invenção são compostos de fórmula I-A representados abaixo



I-A

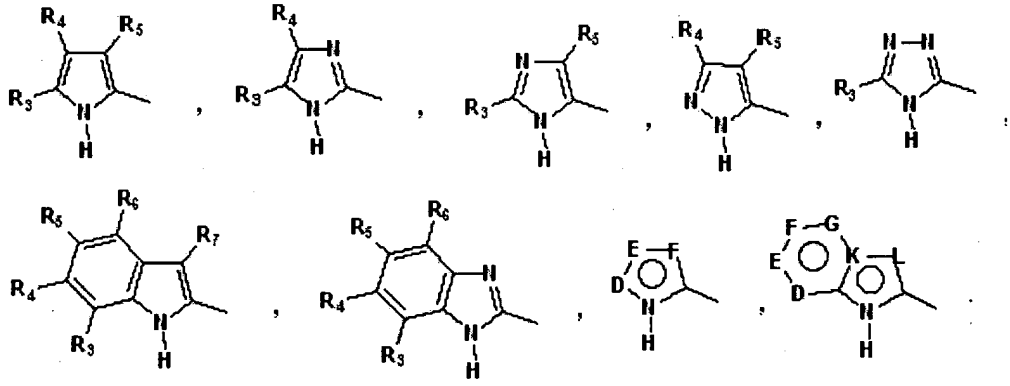
ou sais, hidratos ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis de

tais compostos.

em que

R_1 e R_2 representa independentemente hidrogênio, -(C_1-C_6)alquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, arilalquila, heteroarilalquila, hidróxi, amino, aminoalquila, hidroxialquila, -(C_1-C_6)alcóxi ou R_1 e R_2 juntos podem formar um anel de (C_3-C_7)cicloalquila, uma ligação carbonila C=O ou uma ligação dupla de carbono;

P representa um anel (C_5-C_7)heterocicloalquila, (C_5-C_7)heterocicloalquenila ou um grupo heteroarila de fórmula



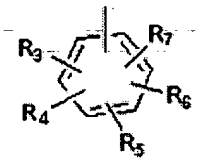
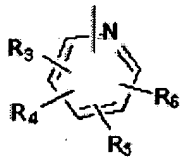
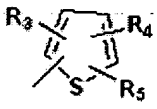
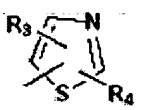
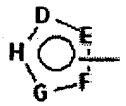
R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são substituentes de hidrogênio, halogênio, -NO_2, -(C_1-C_6)alquila, -(C_3-C_6)cicloalquila, -(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, arila, -OR_8, -NR_8R_9, -$C(=NR_{10})NR_8R_9$, -NR_8COR_9, $NR_8CO_2R_9$, $NR_8SO_2R_9$, -$NR_{10}CO$ NR_8R_9, -SR_8, -$S(=O)R_8$, -$S(=O)_2R_8$, -$S(=O)_2NR_8R_9$, -$C(=O)R_8$, -C(O)-O-R_8, -$C(=O)NR_8R_9$, -$C(=NR_8)R_9$, or $C(=NOR_8)R_9$; em que opcionalmente dois substituintes são combinados com os átomos intermediários para formar uma heterocicloalquila bicíclica, anel arila ou heteroarila; em que cada anel é opcionalmente também substituído com 1 a 5 grupos halogênio, -CN, -(C_1-C_6)alquila, -O-(C_0-C_6)alquila, -O-(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -O-(-C_1-C_3)alquilarila, -O-(C_1-C_3)alquilheteroarila, -N((-C_0-C_6)alquil)((C_0-C_3)alquilarila) ou -N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_3-)alquilheteroarila) independentes;

R_8, R_9, R_{10} cada independentemente é hidrogênio, (C_1-C_6)alquila, (C_3-C_6)cicloalquila, (C_3-C_7)cicloalquilalquila, (C_2-C_6)alquenila, (C_2-C_6)alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalqui-

la ou arila; qualquer dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituentes de halogênio, -CN, -(C_1-C_6)alquila, -O-(C_0-C_6)alquila, -O-(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -N(C_0-C_6-alquil)$_2$,-N((C_0-C_6)alquil)((C_3-C_7-)cicloalquila) ou -N((C_0-C_6)alquil)(arila) independentes;

D, E, F, G, K e L em P independentemente representam -C(R_3)=, -C(R_3)=C(R_4)-,-C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R_3)- ou -S-;

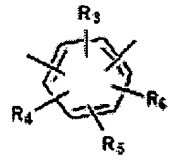
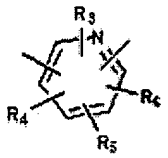
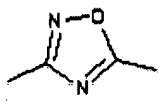
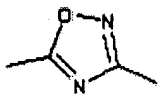
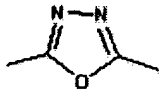
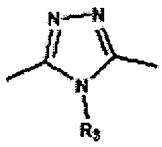
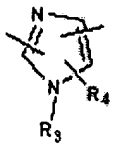
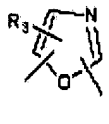
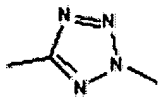
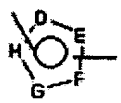
Q denota um grupo cicloalquila, arila ou heteroarila de fórmula

R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são como acima definidos;

D, E, F, G e H em Q independentemente representam -C(R_3)=, -C(R_3)=C(R_4)-,-C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R_3)- ou -S-;

A é azo -N=N-, etila, etenila, etinila, -NR_8C(=O)-, -NR_8C(=O)-O-, -NR_8C(=O)-NR_9, NR_8S(=O)$_2$-, -C(=O)NR_8-, -O-C(=O)NR_8-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)$_2$-, -S(=O)$_2$$NR_8$-, -C(=O)-O-, -O-C(=O)-, -C(=NR_8)NR_9-, C(=NOR_8)NR_9-, -NR_8C(=NOR_9)-, =N-O-, -O-N=CH- ou um grupo arila ou heteroarila de fórmula

R_3, R_4, R_5 e R_6 independentemente são como acima definido;

D, E, F, G e H em A independentemente representam -C(R_3)=, -C(R_3)=C(R_4)-,-C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R_3)- ou -S-;

R_3, R_4, R_5 e R_6 independentemente são como acima definido;

B representa uma ligação simples, -C(=O)-(C_0-C_2)alquil-, -C(=O)-(C_2-C_6)alquenil-, -C(=O)-(C_2-C_6)alquinil-, -C(=O)-O-, -C(=O)NR_8-(C_0-C_2)alquil-, -C(=NR_8)NR_9, -S(=O)-(C_0-C_2)alquil-, -S(=O)$_2$-(C_0-C_2)alquil-, -

$S(=O)_2NR_8$-$(C_0$-$C_2)$alquil-, $C(=NR_8)$-$(C_0$-$C_2)$alquil-, -$C(=NOR_8)$-$(C_0$-$C_2)$alquil- ou -$C(=NOR_8)NR_9$-$(C_0$-$C_2)$alquil-;

R_8 e R_9, independentemente são como acima definido;

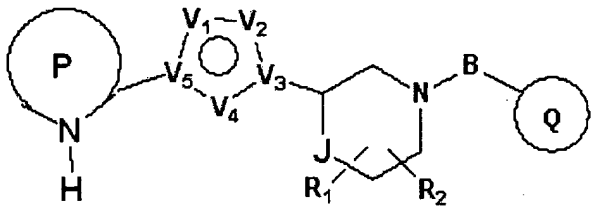
J representa uma ligação simples, -$C(R_{10}, R_{11})$, -O-, -$N(R_{10})$- ou -S-;

R_{10}, R_{11} independentemente são hidrogênio, -$(C_1$-$C_6)$alquila, -$(C_3$-$C_6)$cicloalquila, -$(C_3$-$C_7)$cicloalquilalquila, -$(C_2$-$C_6)$alquenila, -$(C_2$-$C_6)$alquinila, halo$(C_1$-$C_6)$alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes de halogênio, -CN, -$(C_1$-$C_6)$alquila, -O$(C_0$-$C_6)$alquila, -O$(C_3$-$C_7)$cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -N$((C_0$-$C_6)$alquil$)((C_0$-$C_6)$alquila),-N$((C_0$-$C_6)$alquil$)((C_3$-$C_7)$cicloalquila) ou -N$((C_0$-$C_6)$alquil$)$(arila) independentes;

Qualquer N pode ser um N-óxido;

A presente invenção inclui ambos os estereoisômeros possíveis e inclui não apenas compostos racêmicos porém os enantiômeros individuais também.

Compostos particularmente preferidos da presente invenção são compostos de fórmula I-B

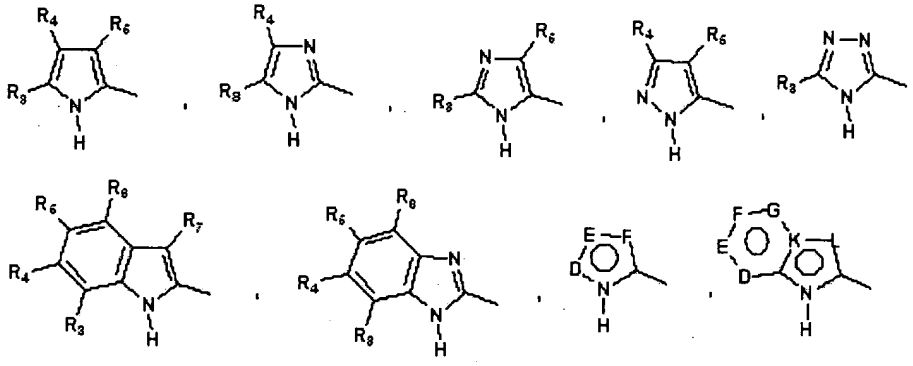


I-B

em que

R_1 e R_2 representam independentemente hidrogênio, -$(C_1$-$C_6)$alquila, -$(C_2$-$C_6)$alquenila, -$(C_2$-$C_6)$alquinila, arilalquila, heteroarilalquila, hidróxi, amino, aminoalquila, hidroxialquila, -$(C_1$-$C_6)$alcóxi ou R_1 e R_2 juntos podem formar um anel de $(C_3$-$C_7)$cicloalquila, uma ligação carbonila C=O ou uma ligação dupla de carbono;

P representa um anel $(C_5$-$C_7)$heterocicloalquila, $(C_5$-$C_7)$heterocicloalquenila ou um grupo heteroarila de fórmula

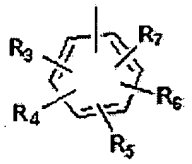
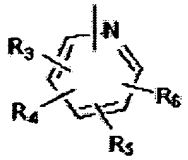
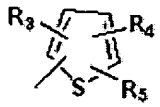


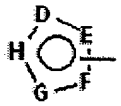
R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são substituintes de hidrogênio, halogênio, $-NO_2$, $-(C_1-C_6)$alquila, $-(C_3-C_6)$cicloalquila, $-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, $-(C_2-C_6)$alquenila, $-(C_2-C_6)$alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, arila, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(=NR_{10})NR_8R_9$, $-NR_8COR_9$, $NR_8CO_2R_9$, $NR_8SO_2R_9$, $-NR_{10}CO\ NR_8R_9$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NR_8R_9$, $-C(=O)R_8$, $-C(O)-O-R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=NR_8)R_9$, ou $C(=NOR_8)R_9$; em que opcionalmente dois substituintes são combinados com os átomos intermediários para formar uma heterocicloalquila bicíclica, anel arila ou heteroarila; em que cada anel é opcionalmente também substituído com 1 a 5 grupos de halogênio, -CN, $-(C_1-C_6)$alquila, $-O-(C_0-C_6)$alquila, $-O-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), $-O-(-C_1-C_3)$alquilarila, $-O-(C_1-C_3)$alquilheteroarila, $-N((-C_0-C_6)$alquil$)((C_0-C_3)$alquilarila) ou $-N((C_0-C_6)$alquil$)((C_0-C_3-)$alquilheteroarila) independentes;

R_8, R_9, R_{10} cada independentemente é hidrogênio, (C_1-C_6)alquila, (C_3-C_6)cicloalquila, (C_3-C_7)cicloalquilalquila, (C_2-C_6)alquenila, (C_2-C_6)alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes de halogênio, -CN, $-(C_1-C_6)$alquila, $-O-(C_0-C_6)$alquila, $-O-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), $-N(C_0-C_6$-alquil$)_2$,$-N((C_0-C_6)$alquil$)((C_3-C_7-)$cicloalquila) ou $-N((C_0-C_6)$alquil$)$(arila) independentes;

D, E, F, G, K e L em P independentemente representam $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$,$-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ ou $-S-$;

Q denota um grupo cicloalquila, arila ou heteroarila de fórmula



R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são como acima definidos;

D, E, F, G e H em Q independentemente representam $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$,$-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ ou $-S-$;

V_1, V_2, V_3, V_4 e V_5 representam independentemente $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$,$-C(=O)-$,

$-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ ou $-S-$;

B representa uma ligação simples, $-C(=O)-(C_0-C_2)$alquil-, $-C(=O)-(C_2-C_6)$alquenil-, $-C(=O)-(C_2-C_6)$alquinil-, $-C(=O)-O-$, $-C(=O)NR_8-(C_0-C_2)$alquil-, $-C(=NR_8)NR_9$, $-S(=O)-(C_0-C_2)$alquil-, $-S(=O)_2-(C_0-C_2)$alquil-, $-S(=O)_2NR_8-(C_0-C_2)$alquil-, $C(=NR_8)-(C_0-C_2)$alquil-, $-C(=NOR_8)-(C_0-C_2)$alquil- ou $-C(=NOR_8)NR_9-(C_0-C_2)$alquil-;

R_8 e R_9 independentemente são como acima definidos;

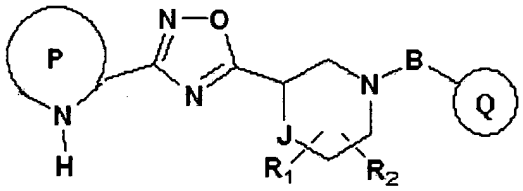
J representa uma ligação simples, $-C(R_{10}, R_{11})$, $-O-$, $-N(R_{10})-$ ou $-S-$;

R_{10}, R_{11} independentemente são hidrogênio, $-(C_1-C_6)$alquila, $-(C_3-C_6)$cicloalquila, $-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, $-(C_2-C_6)$alquenila, $-(C_2-C_6)$alquinila, halo(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes de halogênio, -CN, $-(C_1-C_6)$alquila, $-O(C_0-C_6)$alquila, $-O(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), $-N((C_0-C_6)$alquil$)((C_0-C_6)$alquil$)$,$-N((C_0-C_6)$alquil$)((C_3-C_7)$cicloalquila) ou $-N((C_0-C_6)$alquil$)$(arila) independente;

Qualquer N pode ser um N-óxido;

A presente invenção inclui ambos os estereoisômeros possíveis e inclui não apenas compostos racêmicos, porém os enantiômeros individuais também.

Outros compostos preferidos da presente invenção são compostos de fórmula I-C



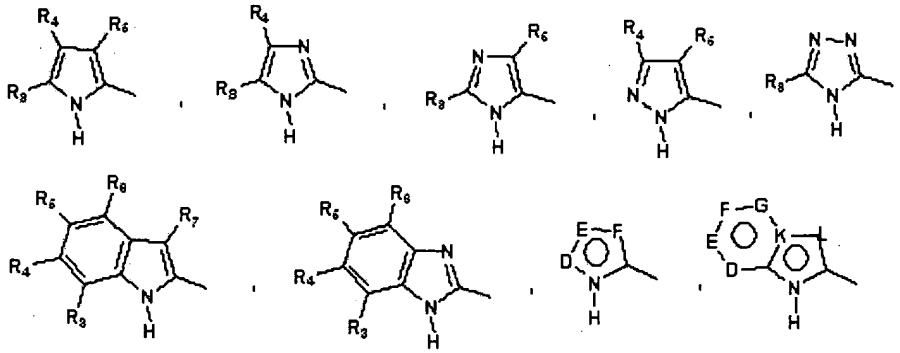
I-C

ou sais, hidratos ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis de tais compostos.

em que

R_1 e R_2 representam independentemente hidrogênio, -(C_1-C_6)alquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, arilalquila, heteroarilalquila, hidróxi, amino, aminoalquila, hidroxialquila, -(C_1-C_6)alcóxi ou R_1 e R_2 juntos podem formar um anel de (C_3-C_7)cicloalquila, uma ligação carbonila C=O ou uma ligação dupla de carbono;

P representa um anel (C_5-C_7)heterocicloalquila, (C_5-C_7)heterocicloalquenila ou um grupo heteroarila de fórmula



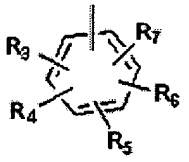
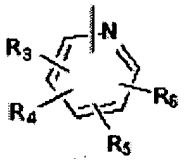
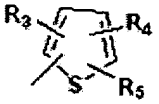
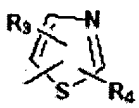
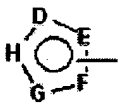
R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são substituintes de hidrogênio, halogênio, -NO_2, -(C_1-C_6)alquila, -(C_3-C_6)cicloalquila, -(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, arila, -OR_8, -NR_8R_9, -$C(=NR_{10})NR_8R_9$, -NR_8COR_9, $NR_8CO_2R_9$, $NR_8SO_2R_9$, -$NR_{10}CO$ NR_8R_9, -SR_8, -$S(=O)R_8$, -$S(=O)_2R_8$, -$S(=O)_2NR_8R_9$, -$C(=O)R_8$, -$C(O)$-O-R_8, -$C(=O)NR_8R_9$, -$C(=NR_8)R_9$, or $C(=NOR_8)R_9$; em que opcionalmente dois substituintes são combinados com os átomos intermediários para formar uma heterocicloalquila bicíclica, anel arila ou heteroarila; em que cada anel é opcionalmente também substituído com 1 a 5 grupos de halogênio, -CN, -(C_1-C_6)alquila, -O-(C_0-C_6)alquila, -O-(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -O-(-C_1-C_3)alquilarila, -O-

$(C_1\text{-}C_3)$alquilheteroarila, -N((-C_0-C_6)alquil)((C_0-C_3)alquilarila) ou -N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_3-)alquilheteroarila) independente;

R_8, R_9, R_{10} cada independentemente é hidrogênio, $(C_1\text{-}C_6)$alquila, $(C_3\text{-}C_6)$cicloalquila, $(C_3\text{-}C_7)$cicloalquilalquila, $(C_2\text{-}C_6)$alquenila, $(C_2\text{-}C_6)$alquinila, halo-$(C_1\text{-}C_6)$alquila, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes de halogênio, -CN, -$(C_1\text{-}C_6)$alquila, -O-(C_0-C_6)alquila, -O-(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -N(C_0-C_6-alquil)$_2$,-N((C_0-C_6)alquil)((C_3-C_7-)cicloalquila) ou -N((C_0-C_6)alquil)(arila) independente;

D, E, F, G, K e L em P independentemente representam -C(R_3)=, -C(R_3)=C(R_4)-,-C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R_3)- ou -S-;

Q denota um grupo cicloalquila, arila ou heteroarila de fórmula

R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são como acima definidos;

D, E, F, G e H em Q independentemente representam -C(R_3)=, -C(R_3)=C(R_4)-,-C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R_3)- ou -S-;

B representa uma ligação simples, -C(=O)-(C_0-C_2)alquil-, -C(=O)-(C_2-C_6)alquenil-, -C(=O)-(C_2-C_6)alquinil-, -C(=O)-O-, -C(=O)NR_8-(C_0-C_2)alquil-, -C(=NR_8)NR_9, -S(=O)-(C_0-C_2)alquil-, -S(=O)$_2$-(C_0-C_2)alquil-, -S(=O)$_2$NR_8-(C_0-C_2)alquil-, C(=NR_8)-(C_0-C_2)alquil-, -C(=NOR_8)-(C_0-C_2)alquil- ou -C(=NOR_8)NR_9-(C_0-C_2)alquil-;

R_8 e R_9, independentemente são como acima definidos;

J representa uma ligação simples, -C(R_{10}, R_{11}), -O-, -N(R_{10})- ou -S-;

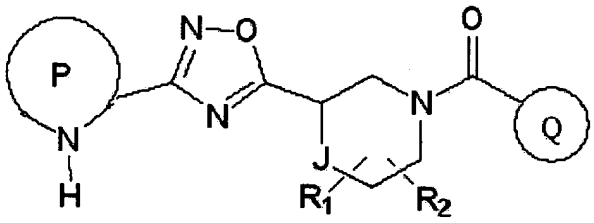
R_{10}, R_{11} independentemente são hidrogênio, -$(C_1\text{-}C_6)$alquila, -$(C_3\text{-}C_6)$cicloalquila, -$(C_3\text{-}C_7)$cicloalquilalquila, -$(C_2\text{-}C_6)$alquenila, -$(C_2\text{-}C_6)$alquinila, halo$(C_1\text{-}C_6)$alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes de halogênio, -CN, -$(C_1\text{-}C_6)$alquila, -O(C_0-C_6)alquila, -O(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_6)alquila),-N((C_0-

C_6)alquil)((C_3-C_7)cicloalquila) ou -N((C_0-C_6)alquil)(arila) independente;

Qualquer N pode ser um N-óxido;

A presente invenção inclui ambos os estereoisômeros possíveis e inclui não apenas compostos racêmicos, porém os enantiômeros individuais também.

Em outro aspecto, o composto desta invenção é representado pela fórmula (I-D) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.



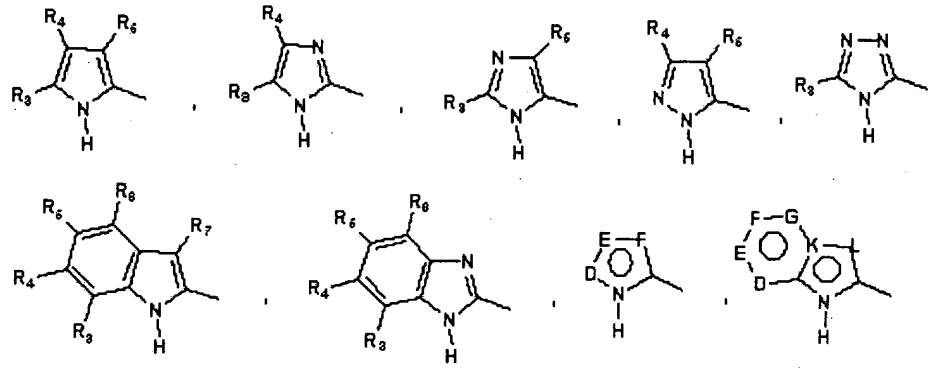
I-D

ou sais, hidratos ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis de tais compostos.

em que

R_1 e R_2 representam independentemente hidrogênio, -(C_1-C_6)alquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, arilalquila, heteroarilalquila, hidróxi, amino, aminoalquila, hidroxialquila, -(C_1-C_6)alcóxi ou R_1 e R_2 juntos podem formar um anel de (C_3-C_7)cicloalquila, uma ligação carbonila C=O ou uma ligação dupla de carbono;

P representa um anel (C_5-C_7)heterocicloalquila, (C_5-C_7)heterocicloalquenila ou um grupo heteroarila de fórmula



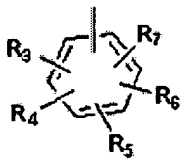
R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são hidrogênio, halogênio, -NO_2, -(C_1-C_6)alquila, -(C_3-C_6)cicloalquila, -(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilal-

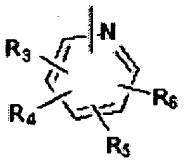
quila, arilalquila, arila, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(=NR_{10})NR_8R_9$, $-NR_8COR_9$, $NR_8CO_2R_9$, $NR_8SO_2R_9$, $-NR_{10}CO\ NR_8R_9$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NR_8R_9$, $-C(=O)R_8$, $-C(O)-O-R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=NR_8)R_9$, ou $C(=NOR_8)R_9$ substituinte; em que opcionalmente dois substituintes são combinados com os átomos intermediários para formar uma heterocicloalquila bicíclica, anel arila ou heteroarila; em que cada anel é opcionalmente também substituído com 1 a 5 grupos de halogênio, -CN, $-(C_1-C_6)$alquila, $-O-(C_0-C_6)$alquila, $-O-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), $-O-(-C_1-C_3)$alquilarila, $-O-(C_1-C_3)$alquilheteroarila, $-N((-C_0-C_6)$alquil$)((C_0-C_3)$alquilarila) ou $-N((C_0-C_6)$alquil$)((C_0-C_3-)$alquilheteroarila) independente;

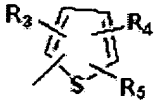
R_8, R_9, R_{10} cada independentemente é hidrogênio, (C_1-C_6)alquila, (C_3-C_6)cicloalquila, (C_3-C_7)cicloalquilalquila, (C_2-C_6)alquenila, (C_2-C_6)alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes de halogênio, -CN, $-(C_1-C_6)$alquila, $-O-(C_0-C_6)$alquila, $-O-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), $-N(C_0-C_6$-alquil$)_2$,$-N((C_0-C_6)$alquil$)((C_3-C_7-)$cicloalquila) ou $-N((C_0-C_6)$alquil$)$(arila) independente;

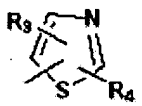
D, E, F, G, K e L em P independentemente representam $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$,-C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, $-N(R_3)-$ ou -S-;

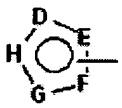
Q denota um grupo cicloalquila, arila ou heteroarila de fórmula



,


,


,


,


R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são como acima definido;

D, E, F, G e H em Q independentemente representam $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$,-C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, $-N(R_3)-$ ou -S-;

J representa uma ligação simples, $-C(R_{10}, R_{11})$, -O-, $-N(R_{10})-$ ou -S-;

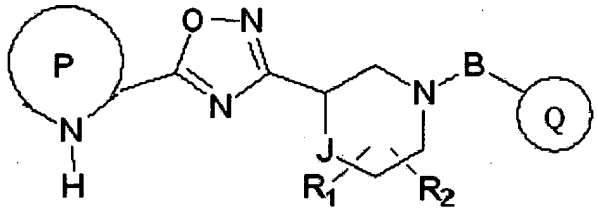
R_{10}, R_{11} independentemente são hidrogênio, $-(C_1-C_6)$alquila, $-(C_3-C_6)$cicloalquila, $-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, $-(C_2-C_6)$alquenila, $-(C_2-C_6)$alquinila, halo(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes de halogênio,

-CN, -(C_1-C_6)alquila, -O(C_0-C_6)alquila, -O(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_6)alquil),-N((C_0-C_6)alquil)((C_3-C_7)cicloalquila) ou -N((C_0-C_6)alquil)(arila) independente;

Qualquer N pode ser um N-óxido;

A presente invenção inclui ambos os estereoisômeros possíveis e inclui não apenas compostos racêmicos porém os enantiômeros individuais também.

Outro aspecto da invenção são os compostos da fórmula II-A



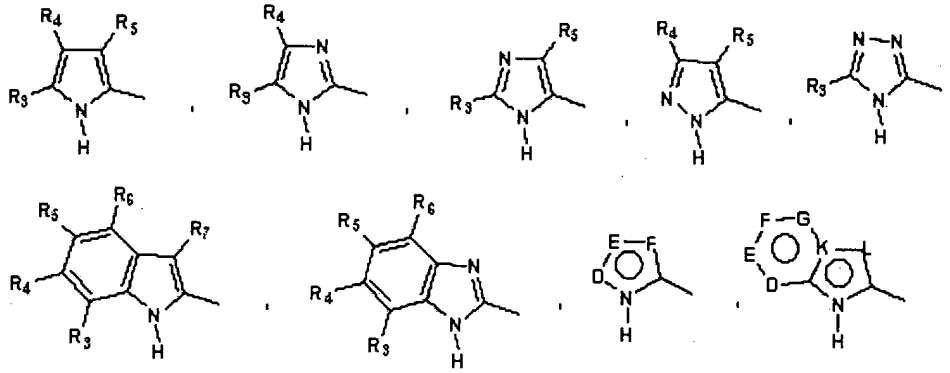
II-A

ou sais, hidratos ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis de tais compostos.

em que

R_1 e R_2 representam independentemente hidrogênio, -(C_1-C_6)alquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, arilalquila, heteroarilalquila, hidróxi, amino, aminoalquila, hidroxialquila, -(C_1-C_6)alcóxi ou R_1 e R_2 juntos podem formar um anel de (C_3-C_7)cicloalquila, uma ligação carbonila C=O ou uma ligação dupla de carbono;

P representa um anel (C_5-C_7)heterocicloalquila, (C_5-C_7)heterocicloalquenila ou um grupo heteroarila de fórmula



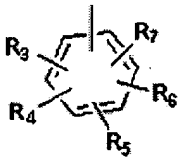
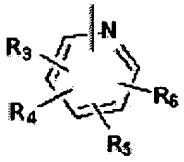
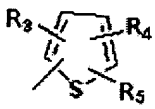
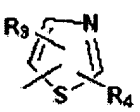
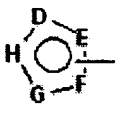
R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são hidrogênio, halogênio, -NO_2, -(C_1-C_6)alquila, -(C_3-C_6)cicloalquila, -(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -(C_2-

C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, arila, -OR_8, -NR_8R_9, -$C(=NR_{10})NR_8R_9$, -NR_8COR_9, $NR_8CO_2R_9$, $NR_8SO_2R_9$, -$NR_{10}CO$ NR_8R_9, -SR_8, -$S(=O)R_8$, -$S(=O)_2R_8$, -$S(=O)_2NR_8R_9$, -$C(=O)R_8$, -C(O)-O-R_8, -$C(=O)NR_8R_9$, -$C(=NR_8)R_9$, ou $C(=NOR_8)R_9$ substituinte; em que opcionalmente dois substituintes são combinados com os átomos intermediários para formar uma heterocicloalquila bicíclica, anel arila ou heteroarila; em que cada anel é opcionalmente também substituído com 1 a 5 grupos de halogênio, -CN, -(C_1-C_6)alquila, -O-(C_0-C_6)alquila, -O-(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -O-(-C_1-C_3)alquilarila, -O-(C_1-C_3)alquilheteroarila, -N((-C_0-C_6)alquil)((C_0-C_3)alquilarila) ou -N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_3-)alquilheteroarila) independente;

R_8, R_9, R_{10} cada independentemente é hidrogênio, (C_1-C_6)alquila, (C_3-C_6)cicloalquila, (C_3-C_7)cicloalquilalquila, (C_2-C_6)alquenila, (C_2-C_6)alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes de halogênio, -CN, -(C_1-C_6)alquila, -O-(C_0-C_6)alquila, -O-(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -$N(C_0$-C_6-alquil)$_2$,-N((C_0-C_6)alquil)((C_3-C_7-)cicloalquila) ou -N((C_0-C_6)alquil)(arila) independente;

D, E, F, G, K e L em P independentemente representam -$C(R_3)$=, -$C(R_3)=C(R_4)$-,-C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -$N(R_3)$- ou -S-;

Q denota um grupo cicloalquila, arila ou heteroarila de fórmula

R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são como acima definidos;

D, E, F, G e H em Q independentemente representam -$C(R_3)$=, -$C(R_3)=C(R_4)$-,-C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -$N(R_3)$- ou -S-;

B representa uma ligação simples, -C(=O)-(C_0-C_2)alquil-, -C(=O)-(C_2-C_6)alquenil-, -C(=O)-(C_2-C_6)alquinil-, -C(=O)-O-, -$C(=O)NR_8$-(C_0-C_2)alquil-, -$C(=NR_8)NR_9$, -S(=O)-(C_0-C_2)alquil-, -$S(=O)_2$-(C_0-C_2)alquil-, -$S(=O)_2NR_8$-(C_0-C_2)alquil-, $C(=NR_8)$-(C_0-C_2)alquil-, -$C(=NOR_8)$-(C_0-C_2)alquil- ou -$C(=NOR_8)NR_9$-(C_0-C_2)alquil-;

R_8 e R_9, independentemente são como acima definido;

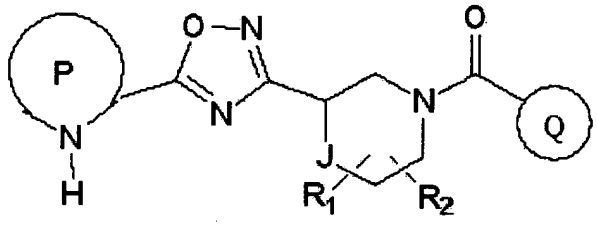
J representa uma ligação simples, -C(R_{10}, R_{11}), -O-, -N(R_{10})- ou -S-;

R_{10}, R_{11} independentemente são hidrogênio, -(C_1-C_6)alquila, -(C_3-C_6)cicloalquila, -(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, halo(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes halogênio, -CN, -(C_1-C_6)alquila, -O(C_0-C_6)alquila, -O(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_6)alquil),-N((C_0-C_6)alquil)((C_3-C_7)cicloalquil) ou -N((C_0-C_6)alquil)(arila) independente;

Qualquer N pode ser um N-óxido;

A presente invenção inclui ambos os estereoisômeros possíveis e inclui não apenas compostos racêmicos porém os enantiômeros individuais também.

Uma modalidade da presente invenção inclui compostos da fórmula II-B



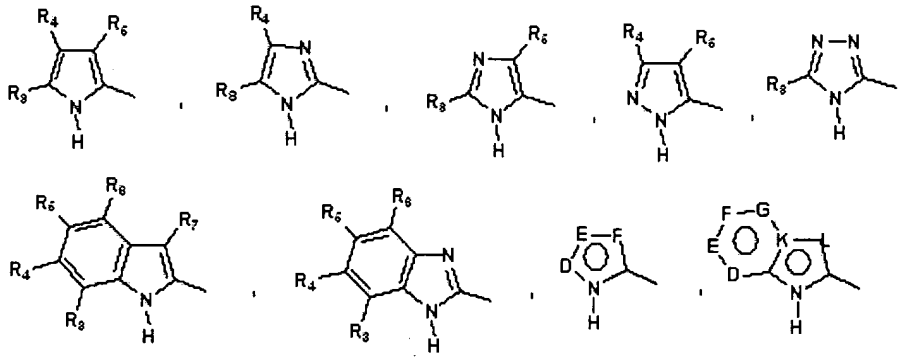
II-B

ou sais, hidratos ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis de tais compostos.

em que

R_1 e R_2 representam independentemente hidrogênio, -(C_1-C_6)alquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, arilalquila, heteroarilalquila, hidróxi, amino, aminoalquila, hidroxialquila, -(C_1-C_6)alcóxi ou R_1 e R_2 juntos podem formar um anel de (C_3-C_7)cicloalquila, uma ligação carbonila C=O ou uma ligação dupla de carbono;

P representa um anel (C_5-C_7)heterocicloalquila, (C_5-C_7)heterocicloalquenila ou um grupo heteroarila de fórmula

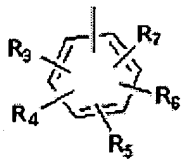
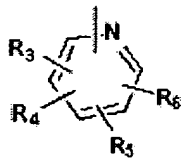
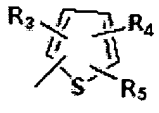
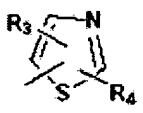
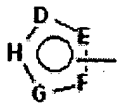


R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são hidrogênio, halogênio, $-NO_2$, $-(C_1-C_6)$alquila, $-(C_3-C_6)$cicloalquila, $-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, $-(C_2-C_6)$alquenila, $-(C_2-C_6)$alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, arila, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(=NR_{10})NR_8R_9$, $-NR_8COR_9$, $NR_8CO_2R_9$, $NR_8SO_2R_9$, $-NR_{10}CO\ NR_8R_9$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NR_8R_9$, $-C(=O)R_8$, $-C(O)-O-R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=NR_8)R_9$, ou $C(=NOR_8)R_9$ substituinte; em que opcionalmente dois substituintes são combinados com os átomos intermediários para formar uma heterocicloalquila bicíclica, anel arila ou heteroarila; em que cada anel é opcionalmente também substituído com 1 a 5 halogênio independentes, -CN, $-(C_1-C_6)$alquila, $-O-(C_0-C_6)$alquila, $-O-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), $-O-(-C_1-C_3)$alquilarila, $-O-(C_1-C_3)$alquilheteroarila, $-N((-C_0-C_6)$alquil$)((C_0-C_3)$alquilarila) ou $-N((C_0-C_6)$alquil$)((C_0-C_3-)$alquilheteroarila) grupos;

R_8, R_9, R_{10} cada independentemente é hidrogênio, (C_1-C_6)alquila, (C_3-C_6)cicloalquila, (C_3-C_7)cicloalquilalquila, (C_2-C_6)alquenila, (C_2-C_6)alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes de halogênio, -CN, $-(C_1-C_6)$alquila, $-O-(C_0-C_6)$alquila, $-O-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), $-N(C_0-C_6$-alquil$)_2$,$-N((C_0-C_6)$alquil$)((C_3-C_7-)$cicloalquila) ou $-N((C_0-C_6)$alquil$)$(arila) independentes;

D, E, F, G, K e L em P independentemente representam $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$,-C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, $-N(R_3)-$ ou -S-;

Q denota um grupo cicloalquila, arila ou heteroarila de fórmula

R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são como acima definidos;

D, E, F, G e H em Q independentemente representam $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$,$-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ ou $-S-$;

J representa uma ligação simples, $-C(R_{10}, R_{11})$, $-O-$, $-N(R_{10})-$ ou $-S-$;

R_{10}, R_{11} independentemente são hidrogênio, $-(C_1-C_6)$alquila, $-(C_3-C_6)$cicloalquila, $-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, $-(C_2-C_6)$alquenila, $-(C_2-C_6)$alquinila, halo(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes de halogênio, $-CN$, $-(C_1-C_6)$alquila, $-O(C_0-C_6)$alquila, $-O(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, $-O$(arila), $-O$(heteroarila), $-N((C_0-C_6)$alquil$)((C_0-C_6)$alquil$)$,$-N((C_0-C_6)$alquil$)((C_3-C_7)$cicloalquil) ou $-N((C_0-C_6)$alquil$)$(arila) independente;

Qualquer N pode ser um N-óxido;

A presente invenção inclui ambos os estereoisômeros possíveis e inclui não apenas compostos racêmicos porém os enantiômeros individuais também.

Os compostos especificamente preferidos são :

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(2,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(3,4-Difluoro-fenil)-{3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(2,4-Difluoro-fenil)-{3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-2-metil-fenil)-{3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{3-[5-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(2,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{3-[5-(2H-pirazol-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(3,4-Difluoro-fenil)-{3-[5-(2H-pirazol-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{3-[5-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(3,4-diFluoro-fenil)-{3-[5-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

{(S)-3-[3-(1H-Indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona

(5-Metil-isoxazol-4-il)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{3-[5-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

{3-[5-(1H-Indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(5-Metil-isoxazol-4-il)-{(S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(2-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(2-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(5-Metil-isoxazol-4-il)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-nitro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{(R)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(5-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

{(S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona

{(S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(6-fluoro-piridin-3-il)-metanona

{(S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(2-fluoro-piridin-4-il)-metanona

{(S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona

{(S)-3-[3-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona

{(S)-3-[5-(4-Bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(6-fluoro-piridin-3-il)-metanona

{(S)-3-[3-(4-Bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona

{(S)-3-[3-(4-Bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(6-fluoro-piridin-3-il)-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{3-fluoro-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

{3,3-Difluoro-5-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona

{3,3-Dimetil-5-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(2-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-tetrazol-2-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-

il]-piperidin-1-il}-metanona
(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(4-isopropil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
(4-Fluoro-fenil)-{3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-pirrolidin-1-il}-metanona
(3-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
{(S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(3-fluoro-piridin-4-il)-metanona
(2-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
{(S)-3-[5-(4-Bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(3-fluoro-piridin-4-il)-metanona
(3-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
{(S)-3-[3-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(6-fluoro-piridin-3-il)-metanona
{(S)-3-[3-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(2-fluoro-piridin-4-il)-metanona
{(S)-3-[3-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(3-fluoro-piridin-4-il)-metanona
{(S)-3-[3-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona
{(S)-3-[3-(4-Bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(3-fluoro-piridin-4-il)-metanona
(3-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
(3-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-

piperidin-1-il}-metanona
(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-ciano-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
5-{3-[(S)-1-(6-Fluoro-piperidina-3-carbonil)-piperidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-1H-pirrol-3-carbonitrila
5-{3-[(S)-1-(2-Fluoro-piperidina-4-carbonil)-piperidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-1H-pirrol-3-carbonitrila
5-{3-[(S)-1-(3-Fluoro-piperidina-4-carbonil)-piperidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-1H-pirrol-3-carbonitrila
(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
(3-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[5-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
(3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
{(S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-piridin-4-il-metanona
(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[3-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona.

A presente invenção refere-se a sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis de compostos da fórmula I ou veículos ou excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

A presente invenção refere-se a um método de tratar ou prevenir uma condição em um mamífero, incluindo um ser humano, o tratamento ou prevenção da qual é afetado ou facilitado pelo efeito neuromodulador de moduladores alostéricos de mGluR5 e moduladores alostéricos particularmente positivos.

A presente invenção refere-se a um método útil para tratar ou prevenir distúrbios do sistema nervoso periférico e central tais como tolerância ou dependência, ansiedade, depressão, doença psiquiátrica tal comp

psicose, dor inflamatória ou neuropática, dano de memória, doença de Alzheimer, isquemia, abuso e adicção de droga.

A presente invenção refere-se às composições farmacêuticas que fornecem de cerca de 0,01 a 1000 mg do ingrediente ativo por dose unitária. As composições podem ser administradas por qualquer rotina adequada. Por exemplo, oralmente na forma de cápsulas, parenteralmente na forma de soluções para injeção, topicamente na forma de unguentos ou loções, ocularmente na forma de loção para os olhos, retalmente na forma de supositórios.

As formulações farmacêuticas da invenção podem ser preparadas por métodos convencionais na técnica; a natureza da composição farmacêutica empregada dependerá da rotina de administração desejada. A dose diária geralmente varia de cerca de 0,05 a 2000 mg.

Métodos de Síntese

Compostos de fórmula geral I podem ser preparados por métodos conhecidos natécnica de síntese orgânica como mencionado em parte pelos seguintes esquemas de síntese. Em todos os esquemas descritos abaixo, é bem entendido que os grupos de proteção para grupos sensíveis ou reativos são empregados onde necessário de acordo com princípios gerais de química. Os grupos de proteção são manipulados de acordo com métodos padrão de síntese orgânica (Green T.W. e Wuts P.G.M. (1991) *Protecting Grupos in Organic Synthesis*, John Wiley et Sons). Estes grupos são removidos em um estágio conveniente da síntese de composto empregando-se métodos que são facilmente evidentes para aqueles versados na técnica. A seleção de processo bem como as condições de reação e ordem de sua execução devem ser consistentes com a preparação de compostos de fórmula I.

O composto de fórmula I pode ser representado como uma mistura de enantiômeros, que podem ser resolvidos nos enantiômeros R ou S puros individuais. Se por exemplo, um enantiômero particular do composto de fórmula I for desejado, ele pode ser preparado por síntese assimétrica, ou por derivação com um auxiliar quiral, onde a mistura diastereomérica resul-

tante é separada e o grupo auxiliar clivado fornece os enantiômeros desejados puros. Alternativamente, onde a molécula contém um grupo funcional básico tal como amino, ou um grupo funcional acídico tal como carboxila, esta resolução pode ser convenientemente realizada por cristalização fracional de vários solventes, dos sais dos compostos de fórmula I com ácido ótico ativo ou por outros métodos conhecidos na literatura, por exemplo, cromatografia de coluna quiral.

Resolução do produto final, um intermediário ou um material de partida pode ser realizada por qualquer método adequado conhecido na técnica como descrito por Eliel E.L., Wilen S.H. and Mander L.N. (1984) *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley-Interscience.

Muitos dos compostos heterocíclicos de fórmula I podem ser preparados empregando-se rotinas sintéticas bem conhecidas na técnica (Katrizky A.R. and. Rees C.W. (1984) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press).

O produto da reação pode ser isolado e purificado empregando técnicas padrão, tal como extração, cromatografia, cristalização, destilação, e semelhantes.

Os compostos de fórmula I-A em que W é um anel de piperidina 3-substituída podem ser preparados de acordo com as seqüências sintéticas ilustradas nos Esquemas 1 a 4.

em que

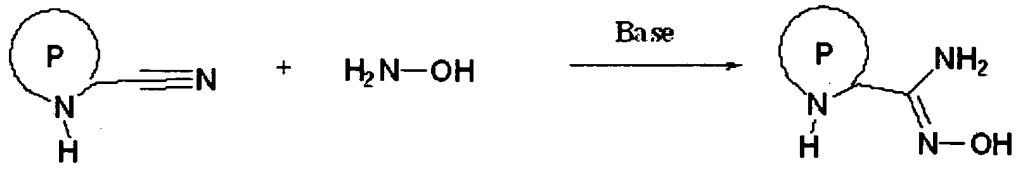
P é um anel heterocíclico com uma função N-H como definido acima.

Q é arila ou heteroarila como acima descrito

B representa -C(=O)-(C_0-C_2)alquil-.

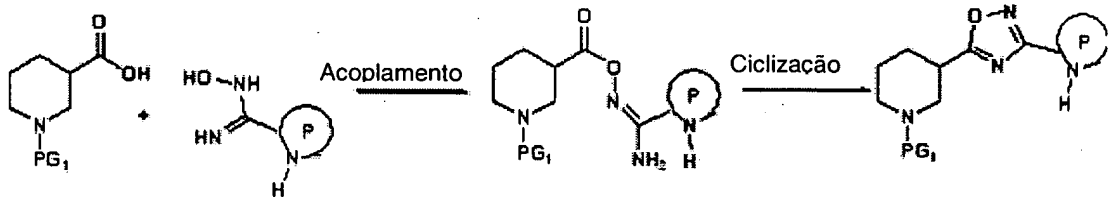
O material de partida amidoxima pode ser preparado por métodos conhecidos na técnica de síntese orgânica como mencionado em parte pelo seguinte Esquema de síntese 1.

Esquema 1



Sucessivamente, um derivado de nitrila (por exemplo 4-fluoro-benzilnitrila) é reagido com hidroxilamina sob condições neutras ou básicas tais como trietilamina, diisopropil-etilamina, carbonato de sódio, hidróxido de sódio e os semelhantes em um solvente adequado (por exemplo, álcool metílico, álcool etílico). A reação tipicamente prossegue permitindo a temperatura de reação aquecer lentamente da temperatura ambiente para uma faixa de temperatura de 70°C até 80°C inclusive durante um tempo na faixa de cerca de 1 hora até 48 horas inclusive (veja, por exemplo, Lucca, George V. De; Kim, Ui T.; Liang, Jing; Cordova, Beverly; Klabe, Ronald M.; e outro; J.Med.Chem.; EN; 41; 13; 1998; 2411-2423, Lila, Christine; Gloanec, Philippe; Cadet, Laurence; Herve, Yolande; Fournier, Jean; e outro; Synth.Commun.; EN; 28; 23; 1998; 4419-4430 e veja: Sendzik, Martin; Hui, Hon C.; Tetrahedron Lett.; EN; 44; 2003; 8697-8700 e referências inclusas para reação sob condições neutras).

Esquema 2

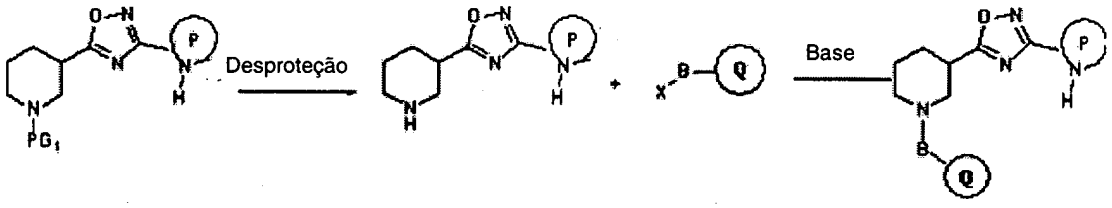


O derivado de amidoxima substituída (descrito no Esquema 1) pode ser convertido em um derivado de acil-amidoxima usando o método delineado no Esquema 2. No Esquema 2, PG_1 é um grupo de proteção de amino tal como terc-butiloxicarbonila, benziloxicarbonila, etoxicarbonila, benzila e semelhantes. A reação de acoplamento pode ser promovida pelos reagentes de acoplamento conhecidos na técnica de síntese orgânica como EDCI (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida), DCC (N,N'-dicicloexil-carbodiimida), na presença de uma base adequada tal como trietilamina,

diisopropil-etilamina, em um solvente adequado (por exemplo, tetraidrofurano, diclorometano, N,N-dimetilformamida, dioxano). Tipicamente, um co-catalisador tal como HOBT (hidróxi-benzotriazol), HOAT (1-hidróxi-7-azabenzotriazol) pode também estar presente na mistura de reação. A reação tipicamente prossegue em uma temperatura na faixa de temperatura ambiente até 60°C inclusive durante um tempo na faixa de de cerca de 2 horas até 12 horas para produzir o intermediário acil-amidoxima. A reação de ciclização pode ser realizada termicamente em uma faixa de temperatura de cerca de 80°C até cerca de 150°C durante um tempo na faixa de cerca de 2 horas até 18 horas (veja, por exemplo, Suzuki, Takeshi; Iwaoka, Kiyoshi; Imanishi, Naoki; Nagakura, Yukinori; Miyata, Keiji; e outro; Chem.Pharm.Bull.; EN; 47; 1; 1999; 120 - 122). O produto da reação pode ser isolado e purificado empregando-se técnicas padrão, tal como extração, cromatografia, cristalização, destilação, e semelhantes.

A etapa final pode ser realizada ou por um processo descrito no Esquema 3 ou por um processo descrito no Esquema 4.

Esquema 3

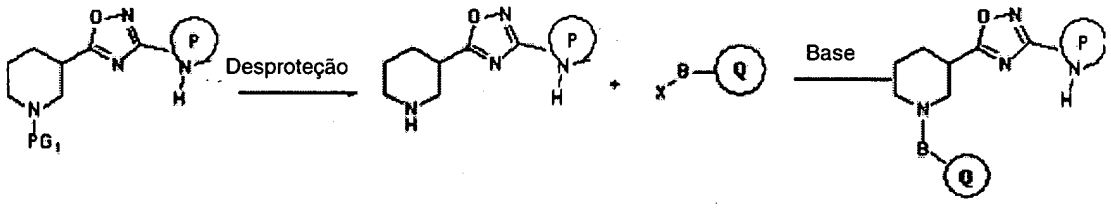


Como mostrado no Esquema 3, os grupos de proteção PG_1 são removidos usando métodos padrão. No Esquema 3, B é como acima definido, X' é halogênio, por exemplo, o derivado de piperidina é reagido com um cloreto de aril ou heteroaril acila usando métodos que são facilmente evidentes para aqueles versados na técnica. A reação pode ser promovida por uma base tal como trietilamina, diisopropilamina, piridina em um solvente adequado (por exemplo, tetraidrofurano, diclorometano). A reação tipicamente prossegue deixando a temperatura de reação aquecer lentamente de 0°C até a temperatura ambiente durante um tempo na faixa de cerca de 4 até 12 horas.

diisopropil-etilamina, em um solvente adequado (por exemplo, tetraidrofurano, diclorometano, N,N-dimetilformamida, dioxano). Tipicamente, um co-catalisador tal como HOBT (hidróxi-benzotriazol), HOAT (1-hidróxi-7-azabenzotriazol) pode também estar presente na mistura de reação. A reação tipicamente prossegue em uma temperatura na faixa de temperatura ambiente até 60°C inclusive durante um tempo na faixa de de cerca de 2 horas até 12 horas para produzir o intermediário acil-amidoxima. A reação de ciclização pode ser realizada termicamente em uma faixa de temperatura de cerca de 80°C até cerca de 150°C durante um tempo na faixa de cerca de 2 horas até 18 horas (veja, por exemplo, Suzuki, Takeshi; Iwaoka, Kiyoshi; Imanishi, Naoki; Nagakura, Yukinori; Miyata, Keiji; e outro; Chem.Pharm.Bull.; EN; 47; 1; 1999; 120 - 122). O produto da reação pode ser isolado e purificado empregando-se técnicas padrão, tal como extração, cromatografia, cristalização, destilação, e semelhantes.

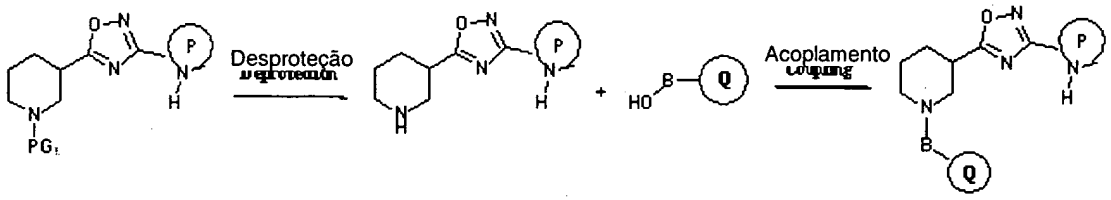
A etapa final pode ser realizada ou por um processo descrito no Esquema 3 ou por um processo descrito no Esquema 4.

Esquema 3



Como mostrado no Esquema 3, os grupos de proteção PG_1 são removidos usando métodos padrão. No Esquema 3, B é como acima definido, X' é halogênio, por exemplo, o derivado de piperidina é reagido com um cloreto de aril ou heteroaril acila usando métodos que são facilmente evidentes para aqueles versados na técnica. A reação pode ser promovida por uma base tal como trietilamina, diisopropilamina, piridina em um solvente adequado (por exemplo, tetraidrofurano, diclorometano). A reação tipicamente prossegue deixando a temperatura de reação aquecer lentamente de 0°C até a temperatura ambiente durante um tempo na faixa de cerca de 4 até 12 horas.

Esquema 4



Como mostrado no Esquema 4, os grupos de proteção PG_1 são removidos usando métodos padrão. A reação de acoplamento pode ser promovida por agentes de acoplamento conhecidos na técnica de síntese orgânica tal como EDCI (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida), DCC (N,N'-dicicloexil-carbodiimida) ou por agentes de acoplamento sustentados por polímero tal como carbodiimida sustentada por polímero (PS-DCC, ex Argonaut Technologies), na presença de uma base adequada tal como trietilamina, diisopropil-etilamina, em um solvente adequado (por exemplo, tetraidrofurano, diclorometano, N,N-dimetilformamida, dioxano). Tipicamente, um co-catalisador tal como HOBT (1-hidróxi-benzotriazol), HOAT (1-hidróxi-7-azabenzotriazol) e semelhantes podem também estar presentes na mistura de reação. A reação tipicamente prossegue em temperatura ambiente durante um tempo na faixa de cerca de 2 horas até 12 horas.

Os compostos de fórmula II-B em que J é um CH2 e R1, R2 são H, podem ser preparados de acordo com as seqüências sintéticas ilustradas no Esquema 5.

em que

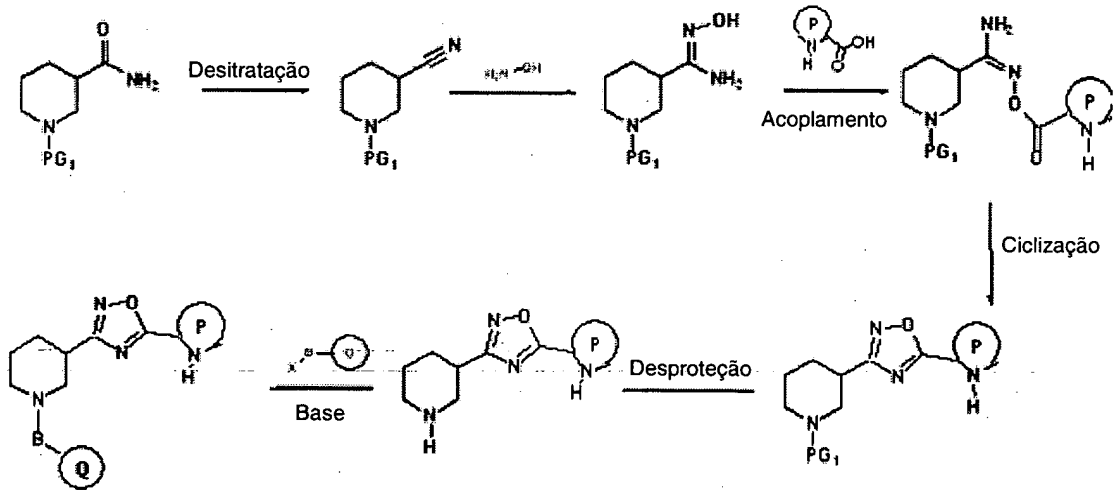
P é um anel heterocíclico com uma função N-H como definido acima

Q é arila ou heteroarila como acima descrito

B representa -C(=O)-(C_0-C_2)alquil-.

O anel de oxadiazol descrito abaixo é preparado seguindo rotinas sintéticas bem conhecidas na técnica (Katrizky A.R. e Rees W.C.(1984) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press).

Esquema 5



O derivado de nitrila de partida é reagido com hidroxilamina sob condições neutras ou básicas tal como trietilamina, diisopropil-etilamina, carbonato de sódio, hidróxido de sódio e semelhantes em um solvente adequado (por exemplo, álcool metílico, álcool etílico). A reação tipicamente prossegue deixando a temperatura de reação aquecer lentamente da temperatura ambiente para uma faixa de temperatura de 70°C até 80°C inclusive, durante um tempo na faixa de cerca de 1 hora até 48 horas inclusive (veja, por exemplo Lucca, George V. De; Kim, Ui T.; Liang, Jing; Cordova, Beverly; Klabe, Ronald M.; e outro; J.Med.Chem.; EN; 41; 13; 1998; 2411-2423, Lila, Christine; Gloanec, Philippe; Cadet, Laurence; Herve, Yolande; Fournier, Jean; e outro; Synth.Commun.; EN; 28; 23; 1998; 4419-4430 e veja: Sendzik, Martin; Hui, Hon C.; Tetrahedron Lett.; EN; 44; 2003; 8697-8700 e referências inclusas para reação sob condições neutras).

O derivado de amidoxima substituída (descrito no Esquema 5) pode ser convertido em um derivado de acil-amidoxima usando o método delineado no Esquema 1. No Esquema 1, PG_1 é um grupo de proteção de amino tal como terc-butiloxicarbonila, benziloxicarbonila, etoxicarbonila, benzila e semelhantes. A reação de acoplamento pode ser promovida por agentes de acoplamento conhecidos na técnica de síntese orgânica tal como EDCI (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida), DCC (N,N'-dicicloexilcarbodiimida), na presença de uma base adequada tal como trietilamina, diisopropil-etilamina, em um solvente adequado (por exemplo, tetraidrofura-

no, diclorometano, N,N-dimetilformamida, dioxano). Tipicamente, um co-catalisador tal como HOBT (hidróxi-benzotriazol), HOAT (1-hidróxi-7-azabenzotriazol) pode também estar presente na mistura de reação. A reação tipicamente prossegue em uma temperatura na faixa de temperatura ambiente até 60°C inclusive durante um tempo na faixa de cerca de 2 horas até 12 horas para produzir o intermediário acil-amidoxima. A reação de ciclização pode ser realizada termicamente em uma faixa de temperatura de cerca de 80°C até cerca de 150°C durante um tempo na faixa de de cerca de 2 horas até 18 horas (veja, por exemplo, Suzuki, Takeshi; Iwaoka, Kiyoshi; Imanishi, Naoki; Nagakura, Yukinori; Miyata, Keiji; e outro, Chem.Pharm.Bull., EN, 47: 1, 1999, 120 - 122). De outra maneira a acil-amidoxima pode ser isolada e purificada empregando-se técnicas padrão e em seguida ciclizada. A reação de ciclização é tipicamente realizada sob condição básica tal como trietilamina, diisopropil-etilamina, carbonato de sódio, hidróxido de sódio e os semelhantes, em um solvente adequado (por exemplo, acetonitrila, dioxano). A reação tipicamente prossegue em faixa de temperatura de cerca de 80ºC a cerca de 150ºC durante um tempo na faixa de 2 horas até 18 horas.

O produto da reação pode ser isolado e purificado empregando-se técnicas padrão, tais como extração, cromatografia, cristalização, destilação, e semelhantes.

Em seguida, o grupo de proteção PG_1 é removido usando métodos padrão. No Esquema 5, B é como acima definido, X é halogênio ou hidroxila; por exemplo, o derivado de piperidina é reagido com um cloreto de aril ou heteroaril acila usando método que é facilmente evidente para aqueles versados na técnica. A reação pode ser promovida por uma base tal como trietilamina, diisopropilamina, piridina em um solvente adequado (por exemplo, tetraidrofurano, diclorometano). A reação tipicamente prossegue permitindo a temperatura de reação aquecer lentamente de 0°C até a temperatura ambiente durante um tempo na faixa de cerca de 4 até 12 horas.

Quando X é OH, a reação de acoplamento pode ser promovida por agentes de acoplamento conhecidos na técnica de síntese orgânica tal

como EDCI (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida), DCC (N,N'-dicicloexil-carbodiimida) ou por agentes de acoplamento sustentados por polímero tal como carbodiimida sustentada por polímero (PS-DCC, ex Argonaut Technologies), na presença de uma base adequada tal como trietilamina, diisopropil-etilamina, em um solvente adequado (por exemplo, tetraidrofurano, diclorometano, N,N-dimetilformamida, dioxano). Tipicamente, um co-catalisador tal como HOBT (1-Hidróxi-benzotriazol), HOAT (1-Hidróxi-7-azabenzotriazol) e semelhantes pode também estar presente na mistura de reação. A reação tipicamente prossegue em temperatura ambiente durante um tempo na faixa de de cerca de 2 horas até 12 horas.

Os compostos de fórmula I que são de natureza básica podem formar uma ampla variedade de diferentes sais farmaceuticamente aceitáveis com vários ácidos inorgânicos ou orgânicos. Estes sais são facilmente preparados tratando os compostos de base com uma quantidade substancialmente equivalente de ácido orgânico ou mineral escolhido em um solvente orgânico adequado tal como metanol, etanol ou isopropanol (veja Stahl P.H., Wermuth C.G., *Handbook of Pharmaceuticals Salts, Properties, Selection and Use*, Wiley, 2002).

Os seguintes exemplos não-limitantes destinam-se a ilustrar a invenção. Os dados físicos mencionados para os compostos exemplificados são consistentes com a estrutura designada daqueles compostos.

EXEMPLOS

A menos que de outro modo observado, todos os materiais de partida foram obtidos de fornecedores comerciais e usados sem outra purificação.

Especificamente, a seguinte abreviação pode ser usada nos exemplos e em todo o relatório.

g (gramas)	rt (temperatura ambiente)
mg (miligramas)	MeOH (metanol)
mL (mililitros)	
µl (microlitros)	Hz (Hertz)
M (molar)	LCMS (Espectro de Massa de Cromatografia Líquida)

MHz (megahertz)	HPLC (Cromatografia Líquida de Pressão Elevada)
mmol (milimoles)	RMN (Ressonância Magnética Nuclear)
Min (minutos)	1H (próton)
AcOEt (acetato de etila)	Na2SO4 (sulfato de sódio)
K2CO3 (carbonato de potássio)	MgSO4 (sulfato de magnésio)
CDCl3 (clorofórmio deuterado)	HOBT (1-hidroxibenzotriazol)
EDCI.HCl (1-3(Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, cloridrato)	TA (tempo de retenção)
EtOH (álcool etílico)	NaOH (hidróxido de sódio)
% (percentual)	h (hora)
DCM (diclorometano)	HCl (ácido clorídrico)
DIEA (disopropil etil amina)	n-BuLi (n-butil lítio)
Mp (ponto de fusão)	THF (tetraidrofurano)

Todas as referências à salmoura referem-se a uma solução aquosa saturada de NaCl. A menos que de outro modo indicado, todas as temperaturas são expressas em °C (graus Centígrados). Todas as reações são conduzidas sob uma atmosfera inerte em temperatura ambiente a menos que de outro modo indicado.

Espectros de ^{1}H RMN foram registrados em um Brucker 500MHz ou em um Brucker de 300MHz. Deslocamentos químicos são expressos em partes de milhão (ppm, unidades δ). As constantes de acoplamento são em unidades de hertz (Hz). Os padrões de desunião descrevem multiplicidades evidentes e são designados como s (singleto), d (dubleto), t (tripleto), q (quadrupleto), quint (quintupleto), m (multipleto).

LCMS foram registradas sob as seguintes condições:

Método A) Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. Coluna Waters XTerra MS C18 (50x4,6 mm, 2,5µm). Taxa de fluxo 1 mL/min Fase Móvel: fase A = água/CH_3CN 95/5 + 0,05% TFA, fase B = água/CH_3CN = 5/95 + 0,05% TFA. 0-1 minuto (A: 95%, B: 5%), 1-4 minutos (A: 0%, B: 100%), 4-6 minutos (A: 0%, B: 100%), 6-6,1 minutos (A: 95%, B: 5%). T= 35°C; detecção de UV:

disposição de Fotodiodo Waters 996, 200-400nm.

Método B) Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. Coluna Waters XTerra MS C18 (50x4,6 mm, 2,5µm). Taxa de fluxo 1,2 mL/min Fase Móvel: fase A = água/CH_3CN 95/5 + 0,05% TFA, fase B = água/CH_3CN = 5/95 + 0,05% TFA.

0-0,8 minuto (A: 95%, B: 5%), 0,8-3,3 minutos (A: 0%, B: 100%), 3,3-5 minutos (A: 0%, B: 100%), 5-5,1 minutos (A: 95%, B: 5%). T= 35°C; detecção de UV: disposição de Fotodiodo Waters 996, 200-400nm.

Método C): Bomba 515, 2777 Administrador de Amostra, Micromass ZQ Único quádruplo (Waters). Coluna 2,1x50 mm de aço inoxidável embalada com 3,5µm SunFire RP C-18 (Waters); Taxa de fluxo 0,25 mL/min proporção de união MS : excreção / 1:4; Fase Móvel: fase A = água/acetonitrila 95/5 + 0,1% TFA, fase B = água/acetonitrila 5/95 + 0,1% TFA. 0-1,0 min (A: 98%, B: 2%), 1,0-5,0 min (A: 0%, B: 100%), 5,0-9,0 min (A: 0%, B: 100%), 9,1-12min (A: 98%, B: 2%); UV detection wavelength 254 nm; Volume de injeção: 5µl

Método D) Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. Coluna Waters Symmetry C18 (75x4,6 mm, 3,5µm). Taxa de fluxo 1,5 ml/min. Fase Móvel: fase A = água/CH_3CN 95/5 + 0,05% TFA, fase B = água/CH_3CN = 5/95 + 0,05% TFA. 0 - 0,5 minuto (A: 95%, B: 5%), 0,5-7 minutos (A: 0%, B: 100%), 7 - 8 minutos (A: 0%, B: 100%), 8 - 8,1 minutos (A: 95%, B: 5%). T= 35°C; detecção de UV: disposição de Fotodiodo Waters 996, 200 - 400nm.

Método E) Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. Coluna Waters Symmetry C18 (75x4,6 mm, 3,5µm). Taxa de fluxo 1,5 ml/min. Fase Móvel: fase A = água/CH_3CN 95/5 + 0,05% TFA, fase B = água/CH_3CN = 5/95 + 0,05% TFA. 0 - 0,1 minuto (A: 95%, B: 5%), 6 minutos (A: 0%, B: 100%), 6 - 8 minutos (A: 0%, B: 100%), 8,1 minutos (A: 95%, B: 5%). T= 35°C; detecção de UV: disposição de Fotodiodo Waters 996, 200 - 400nm.

Método F) Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. Coluna Waters Symmetry C18 (75x4,6 mm, 3,5µm). Taxa de fluxo 1,0 ml/min. Fase Móvel: fase A = água/CH_3CN 95/5 + 0,05% TFA, fase B = água/CH_3CN = 5/95 + 0,05% TFA. 0 - 1 minuto (A: 95%, B: 5%), 11 minutos (A: 0%, B: 100%), 11 - 12 minutos (A: 0%, B: 100%), 12,1 minutos (A: 95%, B: 5%). T= 35°C; detecção de UV:

disposição de Fotodiodo Waters 996, 200 - 400nm.

Método G) Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. Coluna Waters Atlantis C18 (75x4,6 mm, 3,0µm). Taxa de fluxo 1,5 ml/min. Fase Móvel: fase A = água/CH_3CN 95/5 + 0,05% TFA, fase B = água/CH_3CN = 5/95 + 0,05% TFA. 0-0,5 minuto (A: 95%, B: 5%), 5,5 minutos (A: 0%, B: 100%), 5,5 - 8 minutos (A: 0%, B: 100%), 8,1 minutos (A: 95%, B: 5%). T= 35°C; detecção de UV: disposição de Fotodiodo Waters 996, 200-400nm.

Método H): sistema UPLC Waters Acquity, Micromass ZQ2000 Único quádruplo (Waters). Coluna 2,1*50 mm de aço inoxidável embalada com 1,7 µm Acquity UPLC-BEH; Taxa de fluxo 0,50 ml/min; Fase Móvel: fase A = água/acetonitrila 95/5 + 0,05% TFA, fase B = água/acetonitrila 5/95 + 0,05% TFA. 0-0,1 min (A: 95%, B: 5%), 1,6min (A: 0%, B: 100%), 1,6 - 1,9min (A: 0%, B: 100%), 2,4 min (A: 95%, B: 5%); comprimento de onda de detecção de UV 254 nm.

Método I): sistema UPLC Waters Acquity, Micromass ZQ2000 Único quádruplo (Waters). Coluna 2,1*50 mm de aço inoxidável embalada com 1,7 µm Acquity UPLC-BEH; Taxa de fluxo 0,50 ml/min; Fase Móvel: fase A = água/acetonitrila 95/5 + 0,05% TFA, fase B = água/acetonitrila 5/95 + 0,05% TFA. 0 - 0,3 min (A: 95%, B: 5%), 3,3 min (A: 0%, B: 100%), 3,3 - 3,9 min (A: 0%, B: 100%), 4,4 min (A: 95%, B: 5%); comprimento de onda de detecção de UV 254 nm.

Método L): sistema UPLC Waters Acquity, Micromass ZQ2000 Único quádruplo (Waters). Coluna 2,1*50mm de aço inoxidável embalada com 1,7µm Acquity UPLC-BEH; Taxa de fluxo 0,50 ml/min; Fase Móvel: fase A = água/acetonitrila 95/5 + 0,05% TFA, fase B = água/acetonitrila 5/95 + 0,05% TFA. 0-0,1 min (A: 95%, B: 5%), 3,1 min (A: 0%, B: 100%), 3,1 - 3,9 min (A: 0%, B: 100%), 4,4 min (A: 95%, B: 5%); comprimento de onda de detecção de UV 254 nm.

Método M) Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. Coluna Waters Symmetry C18 (75x4,6 mm, 3,5µm). Taxa de fluxo 1,0 ml/min. Fase Móvel: fase A = água/CH_3CN 95/5 + 0,05% TFA, fase B = água/CH_3CN = 5/95 + 0,05% TFA. 0-0,1 minuto (A: 95%, B: 5%), 9 minutos (A: 0%, B: 100%), 9 - 12 minutos (A:

0%, B: 100%), 12,1 minutos (A: 95%, B: 5%). T= 35°C; detecção de UV: disposição de Fotodiodo Waters 996, 200 - 400nm.

Método N): sistema de HPLC: Waters Acquity, detector de MS: Waters ZQ2000. Coluna: Acquity UPLC-BEH C18 50x2,1mmx1,7um; Taxa de fluxo 0,4 ml/min; Fase Móvel: fase A = água/acetonitrila 95/5 + 0,1% TFA, fase B = água/acetonitrila 5/95 + 0,1% TFA. 0-0,25 min (A: 98%, B: 2%), 0,25-4,0 min (A: 0%, B: 100%), 4,0-5,0 min (A: 0%, B: 100%), 5,1-6 min (A: 98%, B: 2%); comprimento de onda de detecção de UV 254 nm.

Método O): sistema de HPLC : Waters Acquity, detector de MS: Waters ZQ2000. Coluna: Acquity UPLC-BEH C18 50x2,1mmx1,7um; Taxa de fluxo 0,6 ml/min; Fase Móvel: fase A = água/acetonitrila 95/5 + 0,1% TFA, fase B = água/acetonitrila 5/95 + 0,1% TFA. 0-0,25min (A: 98%, B: 2%), 3,30 min (A: 0%, B: 100%), 3,3 - 4,0 min (A: 0%, B: 100%), 4,1 min (A: 98%, B: 2%); comprimento de onda de detecção de UV 254 nm.

Método P): sistema de HPLC : Waters Acquity, detector de MS: Waters ZQ2000. Coluna: Acquity UPLC-BEH C18 50x2,1mmx1,7um; Taxa de fluxo 0,3 ml/min; Fase Móvel: fase A = água/acetonitrila 95/5 + 0,1% TFA, fase B = água/acetonitrila 5/95 + 0,1% TFA. 0 - 0,5min (A: 98%, B: 2%), 2,0 min (A: 20%, B: 80%), 6,0min (A: 0%, B: 100%), 6,0-9,5min (A: 0%, B: 100%), 9,6 min (A: 98%, B: 2%), 9,6 - 11,0min (A: 98%, B: 2%); comprimento de onda de detecção de UV 254 nm.

Método Q): Bomba 1525u (Waters), 2777 Administrador de Amostra, Micromass ZQ2000 Único quádruplo (Waters); PDA detector: 2996 (Waters). Coluna 2,1*30 mm de aço inoxidável embalada com 3,0 µm Luna C18; Taxa de fluxo 0,25 ml/min proporção de união MS : excreção / 1:4; Fase Móvel: fase A = água/acetonitrila 95/5 + 0,1% TFA, fase B = água/acetonitrila 5/95 + 0,1% TFA. 0-1,0 min (A: 98%, B: 2%), 1,0 - 5,0 min (A: 0%, B: 100%), 5,0 - 9,0min (A: 0%, B: 100%), 9,1 - 12 min (A: 98%, B: 2%); comprimento de onda de detecção de UV 254 nm; Volume de injeção: 5µl.

Método R): Bomba 1525u (Waters), 2777 Administrador de Amostra, Micromass ZQ2000 Único quádruplo (Waters); PDA detector: 2996 (Waters). Coluna Fusion RP-C18, 20x2mm x2um; Taxa de fluxo 0,25 ml/min proporção

de união MS : excreção / 1:4; Fase Móvel: fase A = água/acetonitrila 95/5 + 0,1% TFA, fase B = água/acetonitrila 5/95 + 0,1% TFA. 0 - 1,0min (A: 98%, B: 2%), 1,0 - 5,0min (A: 0%, B: 100%), 5,0 - 9,0min (A: 0%, B: 100%), 9,1 - 12min (A: 98%, B: 2%); comprimento de onda de detecção de UV 254 nm; Volume de injeção: 5µl.

Método S): Bomba 1525u (Waters), 2777 Administrador de Amostra, Micromass ZQ2000 Único quádruplo (Waters); PDA detector: 2996 (Waters). Coluna: Acquity UPLC-BEH C18 50x2,1mmx1,7um; Taxa de fluxo 0,25 ml/min proporção de união MS : excreção / 1:4; Fase Móvel: fase A = água/acetonitrila 95/5 + 0,1% TFA, fase B = água/acetonitrila 5/95 + 0,1% TFA. 0 - 1,0min (A: 98%, B: 2%), 1,0 - 5,0min (A: 0%, B: 100%), 5,0 - 9,0min (A: 0%, B: 100%), 9,1 - 12min (A: 98%, B: 2%); comprimento de onda de detecção de UV 254 nm; Volume de injeção: 5µl.

Método T): Bomba 1525u (Waters), 2777 Administrador de Amostra, Micromass ZQ2000 Único quádruplo (Waters); PDA detector: 2996 (Waters).Column: Ascentis 100x2,1mm x 3um; Taxa de fluxo 0,3 ml/min; Fase Móvel: fase A = água/acetonitrila 95/5 + 0,1% TFA, fase B = água/acetonitrila 5/95 + 0,1% TFA. 0 - 0,5min (A: 98%, B: 2%), 2,0 min (A: 20%, B: 80%), 6,0 min (A: 0%, B: 100%), 6,0 - 9,5min (A: 0%, B: 100%), 9,6 min (A: 98%, B: 2%), 9,6 - 11,0 min (A: 98%, B: 2%); comprimento de onda de detecção de UV 254 nm.

Todos os espectros de massa foram tomados sob métodos de ionização de eletrovaporização (ESI).

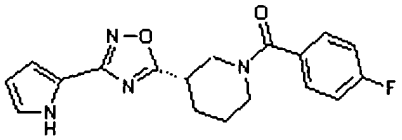
A maior parte da reação foi monitorada por cromatografia de camada fina em placas de sílica-gel de 0,25 mm Macherey-Nagel (60F-2254), visualizadas com luz UV. Cromatografia de Coluna Instantânea foi realizada sobre sílica-gel (malha 220-440, Fluka).

Determinação de ponto de fusão foi realizada em um aparelho Buchi B-540.

O forno de microondas usado em um aparelho de Biotage (Optimizer®) equipado com uma sonda interna que monitora a temperatura de reação e pressão, e mantém a temperatura desejada por controle de computador.

Exemplo 1

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona



1(A) Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico

A uma solução de 1H-pirrol-2-carbonitrila (0,110 mL, 1,3 mmol) em EtOH (2 mL), hidroxilamina (50% em peso solução aquosa, 0,318 mL, 5,2 mmols) foi adicionado em temperatura ambiente e a solução foi agitada sob refluxo durante 2 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer N-Hidróxi-1H-pirrol-2-carboxamidina que foi usado imediatamente para a etapa seguinte.

Uma mistura de N-Hidróxi-1H-pirrol-2-carboxamidina (1,3 mmol), ácido *S*-1-Boc-piperidina-3-carboxílico (0,3 g, 1,3 mmol), EDCI.HCl (0,374 g, 1,95 mmol) e HOBT (0,2 g, 1,3 mmol) em dioxano (6 mL) foi agitada durante 2 horas em temperatura ambiente, sob atmosfera de nitrogênio, então a mistura de reação foi aquecida sob refluxo durante 7 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (20 mL) e DCM (20 mL), as fases foram separadas e a camada orgânica foi lavada seqüencialmente com água (20 mL x 2 vezes) e com NaOH de 1N (20 mL x 2 vezes). A camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida. Purificação do bruto por cromatografia instantânea (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH/ 99/1/) forneceu 0,11 g de (S)-3-[3-(1H-Pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico éster de terc-butila de ácido. Rendimento: 26%; (óleo marrom); LCMS (TA): 5,45 minutos (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 318,2 (MH+).

1(B) Cloridrato de (S)-3-[3-(1H-Pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina

Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(1H-Pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico (0,11 g, 0,35 mmol) foi dissolvi-

do em dioxano (2 mL) e 2 mL de HCl de 4N (solução de dioxano) foram adicionados em gotas a 0°C. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para fornecer 76 mg (Rendimento: quantitativo) de cloridrato de (S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina como um sólido branco.

Rendimento: quantitativo; (sólido marrom); LCMS (TA): 0,65 minuto (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 218,2 (MH+).

1(C) (4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

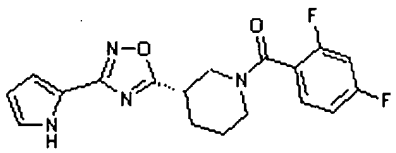
A uma suspensão de cloridrato de (S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (76 mg, 0,35 mmol) em diclorometano seco (15 mL), trietilamina (0,12 mL, 0,87 mmol) e cloreto de 4-fluorobenzoíla (0,045 mL, 0,38 mmol) foram adicionados em gotas a 0°C. A mistura de reação foi deixada aquecer em temperatura ambiente e agitada sob atmosfera de nitrogênio durante a noite. A solução foi então tratada com NaOH de 1N (10 mL) e as fases foram separadas. A camada orgânica foi lavada com água (5 mL) e com salmoura (5 mL), em seguida foi secado sobre Na_2SO_4 e evaporado sob pressão reduzida. O bruto foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH/NH_4OH 98:2:0,2) para fornecer 80 mg do composto do título.

Rendimento: 58% (pó branco); ponto de fusão = 130 - 135°C; $[\alpha]_D^{20}$ = +118,13 (c = 1,02, MeOH); LCMS (TA): 6,63 minutos (Método O); MS (ES+) forneceu m/z: 341,2 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6), δ (ppm): 11,52 (s br, 1H); 7,47 (dd, 2H); 7,23 (dd, 2H); 6,97 (m, 1H); 6,74 (m, 1H); 6,21 (m, 1H); 4,22 (m, 1H); 3,77 (m, 1H); 3,50 (dd, 1H); 3,35 (ddd, 1H); 3,27 (ddd, 1H); 2,24 (m, 1H); 1,96 (m, 1H); 1,82 (m, 1H); 1,63 (m, 1H).

Exemplo 2

(2,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona



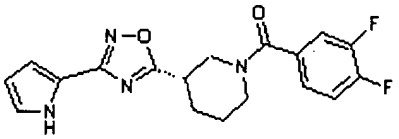
O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1(C), iniciando de cloridrato de (S)-3-[3-(1H-Pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado como descrito no Exemplo 1(B)). O composto final foi purificado por HPLC preparativa.

Produção de 20% (óleo marrom); LCMS (TA): 6,59 minutos (Método Q); MS (ES+) forneceu m/z: 359,1 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6), δ (ppm): 11,53 (s br, 1H); 7,46 (ddd, 1H); 7,25 (ddd, 1H); 7,14 (ddd, 1H); 6,97 (m, 1H); 6,74 (m, 1H); 6,22 (m, 1H); 4,35 (s br, 1H); 3,91 (s br, 1H); 3,52 (dd, 1H); 3,40-3,18 (m, 2H); 2,24 (m, 1H); 1,97 (m, 1H); 1,82 (m, 1H); 1,62 (m, 1H).

Exemplo 3

(3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona



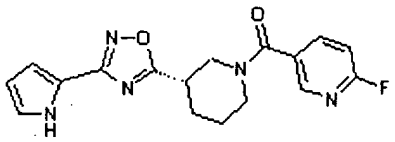
O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1(C), iniciando de cloridrato de (S)-3-[3-(1H-Pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado como descrito no Exemplo 1(B)). O composto final foi purificado por HPLC preparativa.

Rendimento: 25% (óleo marrom); LCMS (TA): 6,65 minutos (Método Q); MS (ES+) forneceu m/z: 359,1 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6), δ (ppm): 11,54 (s br, 1H); 7,46 (m, 2H); 7,27 (m, 1H); 6,97 (m, 1H); 6,74 (m, 1H); 6,21 (m, 1H); 4,20 (m, 1H); 3,74 (m, 1H); 3,51 (dd, 1H); 3,41-3,23 (m, 2H); 2,24 (m, 1H); 1,95 (m, 1H); 1,82 (m, 1H); 1,64 (m, 1H).

Exemplo 4

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona



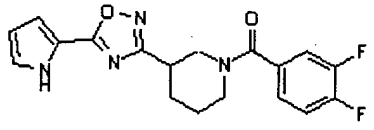
Uma mistura de cloridrato de (S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (0,1 g, 0,39 mmol), preparada como descrito no Exemplo 1(B)), ácido 6-fluoronicotínico (66 mg, 0,47 mmol), HOAT (80 mg, 0,59 mmol), PS-DCC (ex Argonaut Technologies, 0,66 g, 0,79 mmol, carga: 1,2 mmol/g) e TEA (0,14 mL, 1 mmol) em diclorometano seco (10 mL) foi mantida durante a noite sob agitação orbital (IKA Vibrax VXR). A resina foi filtrada e lavada repetidamente com diclorometano; o filtrado foi lavado com HCl de 1N (10 mL x 2 vezes), com NaOH de 1N (aq.) (10 mL x 2 vezes) e com salmoura, em seguida foi secada sobre sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida. O bruto foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel, eluente: AcOEt/ Hexano 7/3) para fornecer 28 mg de (6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona.

Rendimento: 23% (sólido branco); ponto de fusão = 131-132°C; $[\alpha]_D^{20}$ = +45,54 (c=0,67, MeOH); LCMS (TA): 7,04 minutos (Método Q); MS (ES+) forneceu m/z: 342,2 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6), δ (ppm): 11,54 (s br, 1H); 8,32 (m, 1H); 8,03 (ddd, 1H); 7,22 (ddd, 1H); 6,97 (m, 1H); 6,74 (m, 1H); 6,22 (m, 1H); 4,22 (m, 1H); 3,76 (m, 1H); 3,55 (dd, 1H); 3,44 - 3,28 (m, 2H); 2,24 (m, 1H); 1,98 (m, 1H); 1,81 (m, 1H); 1,67 (m, 1H).

Exemplo 5

(3,4-Difluoro-fenil)-{3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona



5(A) Éster de terc-butila de ácido 3-carbamoil-piperidina-1-carboxílico

Trietilamina (0,96 mL, 6,89 mmols) e em seguida cloroformiato de etila (0,69 mL, 7,23 mmols) foram adicionados em gotas a 0°C a uma solução de ácido 1-Boc-piperidina-3-carboxílico (1,58 g, 6,89 mmols) em cloro-

fórmio (10 mL), sob atmosfera de nitrogênio. Após agitar 10 minutos a 0°C, NH_3 (gás) foi borbulhado dentro da solução durante 1 hora. A mistura de reação foi então agitada em temperatura ambiente durante 3 horas, 5% $NaHCO_3$ (aq) foram adicionados e as fases foram separadas. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida para fornecer o composto do título, que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Rendimento: quantitativo; LCMS (TA): 3,31 minutos (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 229,0 (MH+).

5(B) Éster de terc-butila de ácido 3-ciano-piperidina-1-carboxílico

Oxicloreto de fósforo (0,64 mL, 6,89 mmols) foram adicionados em gotas a 0°C a uma solução de éster de terc-butila de ácido 3-carbamoil-piperidina-1-carboxílico (1,58 g, 6,89 mmols) em piridina (15 mL), sob atmosfera de nitrogênio. Após agitar durante a noite em temperatura ambiente, acetato de etila foi adicionado e a solução foi lavada com 10% HCl (2 vezes). As fases foram separadas e os orgânicos foram secados sobre sulfato de sódio e evaporado até a secura sob pressão reduzida.

O composto do título foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Rendimento: quantitativo; LCMS (TA): 4,48 minutos (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 211,1 (MH+).

5(C) Éster de terc-butila de ácido 3-(N-hidroxicarbamimidoil)-piperidina-1-carboxílico

Uma solução de éster de terc-butila de ácido 3-ciano-piperidina-1-carboxílico (1,4 g, 6,89 mmols) e hidroxilamina aquosa (50% em água, 1,7 mL, 27,5 mmols) em etanol (15 mL) foi refluxada durante 2 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Rendimento: quantitativo; LCMS (TA): 2,71 minutos (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 244,0 (MH+).

5(D) Éster de terc-butila de ácido 3-[5-(1H-Pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico

Uma mistura de éster de terc-butila de ácido 3-(N-hidroxicarbamimidoil)-piperidina-1-carboxílico (0,4 g, 1,6 mmol), ácido 1H-pirrol-2-carboxílico (182 mg, 1,6 mmol), HOBT (248 mg, 1,6 mmols), ED-CI.HCl (0,47 g, 2,5 mmol) e trietilamina seca (0,461 mL, 3,29 mmols) em dioxano seco (4 mL) foi mantida sob agitação à temperatura ambiente durante 20 horas, sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi então refluxada durante 5 horas e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (15 mL) e acetato de etila (15 mL), as fases foram separadas e a camada orgânica foi lavada seqüencialmente com água (10 mL, duas vezes), Na_2CO_3 de 1N (10 mL, duas vezes) e com salmoura. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e o solvente foi removido sob vácuo para fornecer um resíduo que foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 4:1) para fornecer o composto do título puro (110 mg).

Rendimento: 38%; LCMS (TA): 5,54 minutos (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 319,1 (MH+).

5(E) Cloridrato de 3-[5-(1H-Pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina

A uma solução de éster de terc-butila de ácido 3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico (0,110 g, 0,35 mmol) em diclorometano (5 mL), 1,5 mL de HCl de 4N (solução de dioxano) foram adicionados a 0°C e a mistura de reação foi deixada aquecer em temperatura ambiente e agitada durante 20 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título como um sólido branco, que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Rendimento: quantitativo; LCMS (TA): 2,25 minutos (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 219,1 (MH+).

5(F) (3,4-Difluoro-fenil)-{3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

A uma suspensão de cloridrato de 3-[5-(1H-Pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina (88 mg, 0,35 mmol) em diclorometano seco (5 mL), trietilamina (145 µL, 1 mmol) e 3,4-difluorobenzoíla cloreto (52 µL, 0,4 mmol) foram adicionados em gotas a 0°C. A mistura de reação foi deixa-

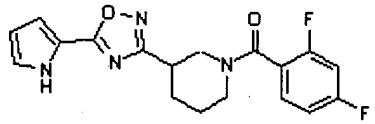
da aquecer em temperatura ambiente e agitada durante 30 minutos sob atmosfera de nitrogênio. A solução foi então tratada com água (5 mL) e as fases foram separadas. A camada orgânica foi lavada subseqüentemente com HCl 0,5 N (10 mL, 2 vezes), 5% $NaHCO_3$ (10 mL, duas vezes), em seguida foi secado sobre Na_2SO_4 e evaporado sob pressão reduzida. O bruto foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel, éter de petróleo eluente: AcOEt 1:1) para fornecer 49 mg do composto do título.

Rendimento: 70% (sólido branco); ponto de fusão = 177°C; LCMS (TA): 6,88 minutos (Método Q); MS (ES+) forneceu m/z: 359,1 (MH+).

H-RMN (DMSO-d_6), δ(ppm): 12,02 (s br, 1H); 7,44 (m, 2H); 7,26 (m, 1H); 7,12 (dd, 1H); 6,96 (dd, 1H); 6,30 (dd, 1H); 4,22 (m, 1H); 3,80 (m, 1H); 3,34 (dd, 1H); 3,22 (ddd, 1H); 3,10 (m, 1H); 2,19 (m, 1H); 1,96-1,76 (m, 2H); 1,64 (m, 1H).

Exemplo 6

(2,4-Difluoro-fenil)-{3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 5(F), iniciando de cloridrato de 3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina (preparado como descrito no Exemplo 5(E)). Purificação do composto final foi realizada por cromatografia instantânea em sílica-gel (eluente: Hexano: AcOEt 1:1)

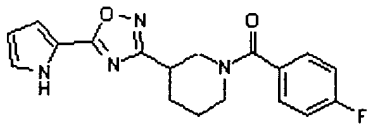
Rendimento: 61% (sólido branco); ponto de fusão = 151°C; LCMS (TA): 7,11 minutos (Método Q); MS (ES+) forneceu m/z: 359,1.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6), δ (ppm): 12,02 (s br, 1H); 7,45 (m, 1H); 7,22 (m, 1H); 7,12 (m, 2H); 6,96 (d, 1H); 6,30 (dd, 1H); 4,57 (m br, 1H); 3,95 (m br, 1H); 3,44 - 3,13 (m, 2H); 3,05 (m, 1H); 2,19 (m, 1H); 1,96 - 1,74 (m, 2H); 1,59 (m, 1H).

Exemplo 7

(4-Fluoro-fenil)-{3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-

metanona



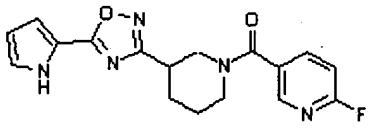
O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 5(F), iniciando de cloridrato de 3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina (preparado como descrito no Exemplo 5(E)). Purificação do composto final foi realizada por cromatografia instantânea em sílica-gel (eluente: Hexano: AcOEt 1:1)

Rendimento: 52% (sólido branco); ponto de fusão = 158°C; LCMS (TA): 6,88 minutos (Método Q); MS (ES+) forneceu m/z: 341,2 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6), δ (ppm): 12,03 (s br, 1H); 7,47 (dd, 2H); 7,22 (dd, 2H); 7,12 (dd, 1H); 6,96 (dd, 1H); 6,30 (dd, 1H); 4,26 (m, 1H); 3,83 (m, 1H); 3,32 (dd, 1H); 3,19 (ddd, 1H); 3,08 (m, 1H); 2,19 (m, 1H); 1,96-1,76 (m, 2H); 1,63 (m, 1H).

Exemplo 8

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona



Uma mistura de cloridrato de 3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina (50 mg, 0,2 mmol; preparado como descrito no Exemplo 5(E)), ácido 6-fluoro-nicotínico (32 mg, 0,23 mmol), EDCI.HCl (56 mg, 0,3 mmol), HOBT (44 mg, 0,3 mmol) e TEA (0,083 mL, 0,59 mmol) em DCM (3 mL) foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, sob atmosfera de nitrogênio. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (5 mL) e acetato de etila (10 mL), as fases foram separadas e a camada orgânica foi lavada com Na_2CO_3 de 2N (5 mL x 2 vezes) e secada sobre Na_2SO_4. Evaporação do solvente sob pressão reduzida forneceu um sólido bruto que foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel (eluente éter de petróleo / acetato de etila 1:1).

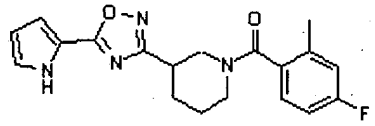
Rendimento: 56% (sólido branco); ponto de fusão = 143°C; LCMS (TA): 6,44

minutos (Método Q); MS (ES+) forneceu m/z: 342,1 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6), δ (ppm): 12,03 (s br, 1H); 8,31 (m, 1H); 8,02 (ddd, 1H); 7,21 (ddd, 1H); 7,13 (dd, 1H); 6,96 (dd, 1H); 6,30 (dd, 1H); 4,24 (m, 1H); 3,81 (m, 1H); 3,46-3,21 (m, 2H); 3,13 (m, 1H); 2,19 (m, 1H); 1,97-1,76 (m, 2H); 1,65 (m, 1H).

Exemplo 9

(4-Fluoro-2-metil-fenil)-{3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona



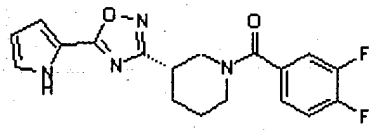
O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 8, usando ácido 4-fluoro-2-metil-benzóico como ácido de escolha e iniciando de cloridrato de 3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina (preparado como descrito no Exemplo 5(E)). Purificação do composto final foi realizada por cromatografia instantânea em sílica-gel (eluente éter de petróleo / acetato de etila 1:1)

Rendimento: 43% (sólido branco); ponto de fusão = 203°C; LCMS (TA): 6,68 minutos (Método Q); MS (ES+) forneceu m/z: 355,2 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6), δ (ppm): 12,02 (s br, 1H); 7,22 (m, 1H); 7,15-6,92 (m, 4H); 6,30 (dd, 1H); 4,56 (m br, 1H); 3,79 (m br, 1H); 3,32 (dd, 1H); 3,21-2,99 (m, 2H); 2,24 (s, 3H); 2,19 (m, 1H); 1,96-1,72 (m, 2H); 1,58 (m, 1H).

Exemplo 10

(3,4-Difluorofenil)-{3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona



10(A) Éster de terc-butila de ácido (S)-3-carbamoil-piperidina-1-carboxílico

Trietilamina (1,21mL, 8,72 mmols) e em seguida cloroformiato de etila (0,8 mL, 8,30 mmols) foram adicionados em gotas a 0°C a uma solução de ácido (S)-1-boc-piperidina-3-carboxílico (2 g, 8,72 mmols) em clorofórmio

(40 mL), sob atmosfera de nitrogênio. Após agitar 10 minutos a 0°C, NH_3 (gás) foi borbulhado dentro da solução durante 1 hora. A mistura de reação foi então agitada em temperatura ambiente durante 3 horas, 5% de $NaHCO_3$ (aq) foram adicionados e as fases foram separadas. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida para fornecer o composto do título, que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Rendimento: quantitativo; LCMS (TA): 3,31 minutos (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 229,0 (MH+).

10(B) Éster de terc-butila de ácido (S)-3-ciano-piperidina-1-carboxílico

Oxicloreto de fósforo (812 µL, 8,72 mmols) foi adicionado em gotas a 0°C a uma solução de éster de terc-butila de ácido (S)-3-carbamoil-piperidina-1-carboxílico (2 g, 8,72 mmols) em piridina (20 mL), sob atmosfera de nitrogênio. Após agitar durante a noite em temperatura ambiente, acetato de etila foi adicionado e a solução foi lavada com 10% de HCl (2 vezes). As fases foram separadas e os orgânicos foram secados sobre sulfato de sódio e evaporados até a secura sob pressão reduzida. O composto do título foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Rendimento: quantitativo; LCMS (TA): 4,48 minutos (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 211,1 (MH+).

10(C) Éster de terc-butila de ácido (S)-3-(N-hidroxicarbamimidoil)-piperidina-1-carboxílico

Uma solução de éster de terc-butila de ácido (S)-3-ciano-piperidina-1-carboxílico (1,8 g, 8,72 mmols) e hidroxilamina aquosa (50% em água, 2,1 mL, 34,88 mmols) em etanol (20 mL) foi refluxada durante 2 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Rendimento: quantitativo; LCMS (TA): 2,71 minutos (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 244,0 (MH+).

10(D) Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico

Uma mistura de éster de terc-butila de ácido (S)-3-(N-

hidroxicarbamimidoil)-piperidina-1-carboxílico (0,4 g, 1,6 mmol), preparada como descrito no exemplo 10(C), ácido 1H-pirrol-2-carboxílico (182 mg, 1,6 mmol), HOBT (248 mg, 1,6 mmol), EDCI.HCl (0,47 g, 2,5 mmols) e trietilamina seca (0,461 mL, 3,29 mmols) em dioxano seco (4 mL) foi mantida sob agitação em temperatura ambiente durante 20 horas, sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi então refluxada durante 5 horas e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (15 mL) e acetato de etila (15 mL), as fases foram separadas e a camada orgânica foi lavada seqüencialmente com água (10 mL, duas vezes), 1N de Na_2CO_3 (10 mL, duas vezes) e com salmoura. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e o solvente foi removido sob vácuo para fornecer um resíduo que foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 4:1) para fornecer o composto do título puro (110 mg).

Rendimento: 35%; LCMS (TA): 5,55 minutos (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 319,1 (MH+).

10(E) Cloridrato de (S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina

A uma solução de éster de terc-butila de ácido (S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico (0,110 g, 0,35 mmol) em diclorometano (5 mL), 1,5 mL de 4N de HCl (solução de dioxano) foram adicionados a 0°C e a mistura de reação foi deixada aquecer em temperatura ambiente e agitada durante 20 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título como um sólido branco, que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Rendimento: quantitativo; LCMS (TA): 2,25 minutos (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 219,1 (MH+).

10(F) (3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

A uma suspensão de cloridrato de (S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina (88 mg, 0,35 mmol) em diclorometano seco (5 mL), trietilamina (145 µL, 1 mmol) e cloreto de 3,4-difluorobenzoíla (52 µL,

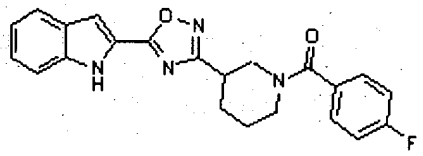
0,4 mmol) foram adicionados em gotas a 0°C. A mistura de reação foi deixada aquecer em temperatura ambiente e agitada durante 30 minutos sob atmosfera de nitrogênio. A solução foi então tratada com água (5 mL) e as fases foram separadas. A camada orgânica foi lavada subseqüentemente com 0,5 N de HCl (10 mL, 2 vezes), 5% de $NaHCO_3$ (10 mL, duas vezes), em seguida foi secada sobre Na_2SO_4 e evaporada sob pressão reduzida. O bruto foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel, éter de petróleo eluente: AcOEt 1:1) para fornecer 49 mg do composto do título.

Rendimento: 48% (sólido branco); ponto de fusão = 168°C; LCMS (TA): 6,42 minutos (Método Q); MS (ES+) forneceu m/z: 359,2 (MH+).

H-RMN (DMSO-d_6), δ(ppm): 12,02 (s br, 1H); 7,50-7,38 (m, 2H); 7,27 (m, 1H); 7,12 (dd, 1H); 6,96 (dd, 1H); 6,30 (dd, 1H); 4,22 (m, 1H); 3,80 (m, 1H); 3,34 (dd, 1H); 3,22 (ddd, 1H); 3,10 (ddd, 1H); 2,19 (m, 1H); 1,97 - 1,76 (m, 2H); 1,63 (m, 1H).

Exemplo 11

(4-Fluoro-fenil)-{3-[5-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona



11(A) Éster de terc-butila de ácido 3-[5-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico

Uma mistura de éster de terc-butila de ácido 3-(N-hidroxicarbamimidoil)-piperidina-1-carboxílico (0,3 g, 1,2 mmol, preparada como descrito no exemplo 5(C)), ácido 1H-indol-2-carboxílico (0,2 g, 1,2 mmol), HOBT (0,17 g, 1,2 mmol), EDCI.HCl (0,71 g, 3,7 mmols) e DIEA seco (0,631 mL, 3,7 mmols) em acetonitrila seca (10 mL) foi aquecida a 130°C durante 30 minutos em um forno de microondas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e então o resíduo foi diluído com água (15 mL) e acetato de etila (15 mL), as fases foram separadas e a camada orgânica foi lavada seqüencialmente com água (10 mL, duas vezes), 1N de Na_2CO_3 (10 mL, duas vezes) e com salmoura. A camada orgânica foi secada sobre sulfa-

to de sódio e o solvente foi removido sob vácuo para fornecer um resíduo que foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel, eluente: éter de petróleo : acetato de etila 4:1) para fornecer o composto do título puro (120 mg).

Rendimento: 27%; LCMS (TA): 6,47 minutos (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 369,1 (MH+).

11(B) Cloridrato de 2-(3-piperidin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-1H-indol.

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 10(E) iniciando de éster de terc-butila de ácido 3-[5-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico (preparada como descrito no exemplo 11(A)).

Rendimento: quantitativo (pó branco); LCMS (TA): 3,06 minutos (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 269,1 (MH+).

11(C) (4-Fluoro-fenil)-{3-[5-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona.

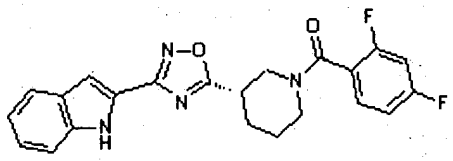
O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 10(F), usando cloridrato de 2-(3-piperidin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-1H-indol (preparado como descrito no Exemplo 11(B)). Purificação do composto final foi realizada por cromatografia instantânea em sílica-gel (eluente: Hexano: AcOEt 6:4)

Rendimento: 64% (sólido branco); ponto de fusão = 199-201°C; LCMS (TA): 7,28 minutos (Método Q); MS (ES+) forneceu m/z: 391,2 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6), δ (ppm): 12,04 (s br, 1H); 7,70 (dd, 1H); 7,53 (dd, 1H); 7,48 (dd, 2H); 7,34 (dd, 1H); 7,30 (ddd, 1H); 7,23 (dd, 2H); 7,13 (ddd, 1H); 4,31 (m, 1H); 3,85 (m, 1H); 3,38 (dd, 1H); 3,27 - 3,11 (m, 2H); 2,25 (m, 1H); 2,00 - 1,78 (m, 2H); 1,65 (m, 1H).

Exemplo 12

(2,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona.



12 (A) Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1 (A), iniciando de 1H-indol-2-carbonitrilo. Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico foi usado sem outra purificação.

Rendimento: quantitativo (óleo marrom); LCMS (TA): 6,41 minutos (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 369,1 (MH+).

12 (B) Cloridrato de 2-((S)-5-piperidin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-1H-indol.

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1 (B), iniciando de éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico

Rendimento: quantitativo (sólido marrom); LCMS (TA): 2,63 minutos (Método B); MS (ES+) forneceu m/z: 269,1 (MH+).

12 (C) (2,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona.

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1 (C), iniciando de cloridrato de 2-((S)-5-piperidin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-1H-indol.

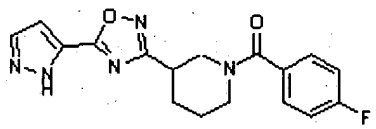
(2,4-difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona foi obtido puro após cromatografia de coluna instantânea (sílica-gel, eluente: AcOEt: éter de petróleo 3:7).

Rendimento: 3% (sólido branco); LCMS (TA): 7,13 minutos (Método Q); MS (ES+) forneceu m/z: 409,3 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6), δ (ppm): 11,67 (s br, 1H); 7,65 (d, 1H); 7,52 - 7,43 (m, 2H); 7,30 - 7,03 (m, 5H); 4,41 (m, 1H); 3,98 (m, 1H); 3,58 (dd, 1H); 3,45 - 3,19 (m, 2H); 2,29 (m,1H); 2,02 (m, 1H); 1,84 (m, 1H); 1,65 (m, 1H).

Exemplo 13

(4-Fluoro-fenil)-{3-[5-(2H-pirazol-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona



13(A) Éster de terc-butila de ácido 3-[5-(2H-pirazol-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico

Uma mistura de éster de terc-butila de ácido 3-(N-hidroxicarbamimidoil)-piperidina-1-carboxílico (0,5 g, 2,05 mmol, preparado como descrito no 5 (C)), ácido 2H-pirazol-3-carboxílico (0,23 mg, 2,05 mmols), HOBT (0,31 mg, 2,05 mmols), EDCI.HCl (0,59 g, 3,08 mmols) e trietilamina seca (1,1 mL, 4 mmols) em dioxano seco (8 mL) foi mantida sob agitação em temperatura ambiente durante 5 horas, sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi então diluída com DCM e lavada com 5% de $NaHCO_3$ e salmoura. A camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 e concentrada. O bruto foi purificado em sílica-gel (eluente: DCM: MeOH 20:1,5) para fornecer 520 mg de éster de terc-butila de ácido 3-{[(hidroxiimino]-[(2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-metil}-piperidina-1-carboxílico (Rendimento: 75%; LCMS (TA): 3,18 minutos (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 338,06).

Uma solução de éster de terc-butila de ácido 3-{[(hidroxiimino]-[(2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-metil}-piperidina-1-carboxílico (0,52 g, 1,54 mmol) e trietilamina (0,43 mL, 3,086 mmols) em dioxano (4 mL) foi refluxada durante 14 horas e então o solvente foi parcialmente removido sob vácuo. O precipitado sólido foi filtrado para fornecer 360 mg do composto do título.

Rendimento: 73% (sólido branco); LCMS (TA): 3,5 minutos (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 320,1 (MH+).

13(B) Cloridrato de 3-[5-(2H-pirazol-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 5(E) iniciando de éster de terc-butila de ácido 3-[5-(2H-pirazol-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico (preparado como descrito no exemplo 13(A)).

Rendimento: quantitativo (pó branco); LCMS (TA): 1,1 minuto (Método C); MS (ES+) forneceu m/z: 220,1 (MH+).

13(C) (4-Fluoro-fenil)-{3-[5-(2H-pirazol-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 5(F), usando cloridrato de 3-[5-(2H-pirazol-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-

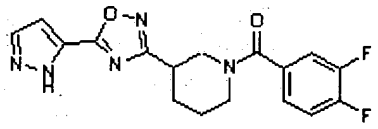
il]-piperidina (preparado como descrito no Exemplo 13(B)). Purificação do composto final foi realizada por cromatografia instantânea em sílica-gel (eluente: AcOEt: Hexano 3:1)

Rendimento: 62% (sólido branco amorfo); LCMS (T.R.): 6,90 minutos (Método Q); MS (ES+) forneceu m/z: 342,2 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6), δ (ppm): 13,60 (s br, 1H); 7,93 (d, 1H); 7,47 (dd, 2H); 7,23 (dd, 2H); 6,92 (d, 1H); 4,23 (m, 1H); 3,83 (m, 1H); 3,37 (dd, 1H); 3,27-3,09 (m, 2H); 2,20 (m, 1H); 1,98-1,76 (m, 2H); 1,63 (m, 1H).

Exemplo 14

(3,4-Difluoro-fenil)-{3-[5-(2H-pirazol-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona.



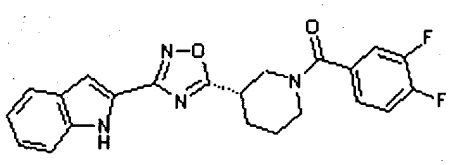
O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 5(F), usando cloridrato de 3-[5-(2H-pirazol-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina (preparado como descrito no Exemplo 13(B)). Purificação do composto final foi realizada por cromatografia instantânea em sílica-gel (eluente: AcOEt : éter de petróleo 3:1)

Rendimento: 54% (sólido branco amorfo); LCMS (TA): 7,07 minutos (Método Q); MS (ES+) forneceu m/z: 360,2 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6), δ (ppm): 13,61 (s br, 1H); 7,93 (d, 1H); 7,51-7,39 (m, 2H); 7,27 (m, 1H); 6,92 (d, 1H); 4,19 (m, 1H); 3,79 (m, 1H); 3,39 (dd, 1H); 3,30-3,11 (m, 2H); 2,19 (m, 1H); 2,00-1,76 (m, 2H); 1,64 (m, 1H).

Exemplo 15

(3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona.



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1 (C), iniciando de cloridrato de 2-((S)-5-piperidin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-1H-

indol (preparado como descrito no exemplo 12 (B)).

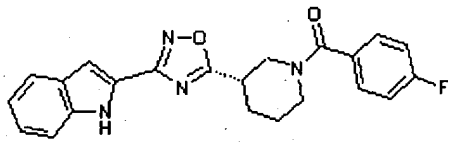
(3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona foi obtido puro após cromatografia de coluna instantânea (sílica-gel, eluente: AcOEt : éter de petróleo 3:7).

Rendimento: 13% (sólido branco); ponto de fusão = 93-94°C; LCMS (TA): 7,11 minutos (Método Q); MS (ES+) forneceu m/z: 409,2 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6), δ (ppm): 11,70 (s br, 1H); 7,64 (d, 1H); 7,53-7,42 (m, 3H); 7,28 (m, 1H); 7,22 (dd, 1H); 7,12 (s br, 1H); 7,07 (dd, 1H); 4,24 (m, 1H); 3,73 (m, 1H); 3,57 (dd, 1H); 3,45 (m, 1H); 3,31 (m, 1H); 2,26 (m, 1H); 2,02 (m, 1H); 1,82 (m, 1H); 1,67(m, 1H).

Exemplo 16

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1 (C), iniciando de cloridrato de 2-((S)-5-piperidin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-1H-indol (preparado como descrito no exemplo 12 (B)).

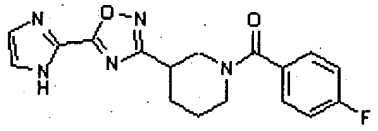
(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona foi obtida pura após cromatografia de coluna instantânea (sílica-gel, eluente: AcOEt : éter de petróleo 3:7).

Rendimento: 18% (sólido branco); LCMS (TA): 6,99 minutos (Método Q); MS (ES+) forneceu m/z: 391,2 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6), δ (ppm): 11,70 (s, 1H); 7,64 (d, 1H); 7,48 (m, 3H); 7,28-7,18 (m, 3H); 7,12 (m, 1H); 7,07 (dd, 1H); 4,27 (m, 1H); 3,78 (m, 1H); 3,56 (dd, 1H); 3,43 (m, 1H); 3,30 (ddd, 1H); 2,30 (m, 1H); 2,01 (m, 1H); 1,84 (m, 1H); 1,67 (m, 1H).

Exemplo 17

(4-Fluoro-fenil)-{3-[5-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona



17(A) Éster de terc-butila de ácido 3-[5-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico

Uma mistura de éster de terc-butila de ácido 3-(N-hidroxicarbamidoil)-piperidina-1-carboxílico (0,25 g, 1,03 mmol, preparado como descrito no exemplo 5 (C)), ácido 1H-imidazol-2-carboxílico (116 mg, 1,03 mmol), HOBT (161 mg, 1,05 mmol), EDCI.HCl (0,3 g, 1,55 mmol) e trietilamina seca (0,29 mL, 2,05 mmols) em DCM seco (10 mL) foi agitada durante 4 horas em temperatura ambiente, sob atmosfera de nitrogênio. A solução foi então concentrada sob vácuo e o bruto foi purificado em sílica-gel (eluente: DCM: MeOH 20:1) para fornecer 100 mg de éster de terc-butila de ácido 3-{[(hidroxiimino]-[(1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-metil}-piperidina-1-carboxílico (Rendimento: 29%; LCMS (TA): 2,54 minutos (Método B); MS (ES+) forneceu m/z: 357,95 (MH+).).

Uma solução de éster de terc-butila de ácido 3-{[(hidroxiimino]-[(1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-metil}-piperidina-1-carboxílico (0,1 g, 0,3 mmol) e DIEA (0,043 mL, 0,3 mmol) em MeCN (4 mL) foi aquecida durante 30 minutos a 150° em um tubo selado sob irradiação de microondas. Sob resfriamento um sólido branco precipitou-se, o qual foi coletado por filtração para fornecer 43 mg do composto do título.

Rendimento: 45% (sólido branco); LCMS (TA): 2,97 minutos (Método B); MS (ES+) forneceu m/z: 320,1(MH+).

17(B) Trifluoroacetato de 3-[5-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina

Éster de terc-butila de ácido 3-[5-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico (40 mg, 0,125 mmol), preparado como descrito no exemplo 17 (A), foi dissolvido em DCM (1mL) e TFA (1mL) foi adicionado. A solução foi agitada durante 30 minutos e então o solvente foi removido sob vácuo para fornecer o composto do título como uma goma incolor, que foi usada sem outra purificação.

Rendimento: quantitativo (goma incolor); LCMS (TA): 0,65 minuto (Método

B); MS (ES+) forneceu m/z: 220,1(MH+).

17(C) (4-Fluoro-fenil)-{3-[1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona.

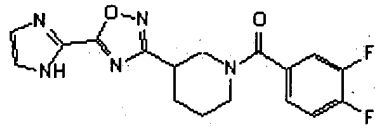
Cloreto de 4-fluorobenzoíla (16 µL, 0-13 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de trifluoroacetato de 3-[5-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina (preparada como descrito no exemplo 19 (B)) e trietilamina (35 µL, 0,25 mmol) em DCM seco (2 mL). A solução foi agitada sob atmosfera de nitrogênio durante 2 horas e então concentrada sob vácuo. Purificação do bruto foi realizada por cromatografia instantânea em sílica-gel (eluente: DCM : MeOH 20:1). O composto do título foi obtido como um sólido branco (35 mg).

Rendimento: 81% (sólido branco amorfo); LCMS (TA): 5,58 minutos (Método Q); MS (ES+) forneceu m/z: 342,1 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 343K), δ (ppm): 8,80 (s br, 1H); 7,47 (dd, 2H); 7,36 (s, 2H); 7,23 (dd, 2H); 4,29 (m, 1H); 3,83 (m, 1H); 3,34 (dd, 1H); 3,25-3,08 (m, 2H); 2,22 (m, 1H); 1,98-1,77 (m, 2H); 1,64 (m, 1H).

Exemplo 18

(3,4-Difluoro-fenil)-{3-[5-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona



O composto do título foi obtido seguindo o procedimento experimental descrito no exemplo 17(C), iniciando de trifluoroacetato de 3-[5-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina (preparado como descrito no exemplo 17(B)) e cloreto de 3,4-difluorobenzoíla. Purificação foi realizada por trituração de éter de dietila para fornecer (3,4-difluoro-fenil)-{3-[5-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona como um sólido branco.

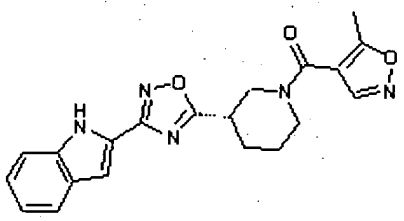
Rendimento: 60% (sólido branco); ponto de fusão =148,5-148,9°C; LCMS (TA): 6,73 minutos (Método Q); MS (ES+) forneceu m/z: 360,2 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 343K), δ (ppm): 13,51 (s br, 1H); 7,52-7,38 (m, 3H);

7,32-7,20 (m, 2H); 4,21 (m, 1H); 3,79 (m, 1H); 3,45-3,08 (m, 3H); 2,29-2,14 (m, 1H); 2,12-1,46 (m, 3H).

Exemplo 19

{(S)-3-[3-(1H-Indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 4, iniciando de cloridrato de 2-((S)-5-piperidin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-1H-indol (preparado como descrito no exemplo 12 (B)) e usando ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico como o ácido de escolha.

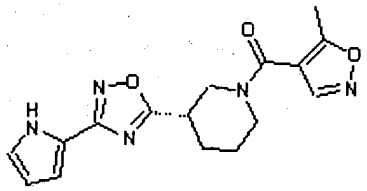
{(S)-3-[3-(1H-Indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona foi obtido puro após cromatografia de coluna instantânea (sílica-gel, eluente: DCM).

Rendimento: 5% (pó branco); ponto de fusão =163-164 °C; LCMS (TA): 6,63 minutos (Método Q); MS (ES+) forneceu m/z: 378,2 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 373K), δ (ppm): 11,48 (s br, 1H); 8,54 (s, 1H); 7,64 (d, 1H); 7,51 (d, 1H); 7,22 (dd, 1H); 7,12 (m, 1H); 7,07 (dd, 1H); 4,27 (dd, 1H); 3,80 (ddd, 1H); 3,63 (dd, 1H); 3,48-3,33 (m, 2H); 2,48 (s, 3H); 2,30 (m, 1H); 2,04 (m, 1H); 1,88 (m, 1H); 1,68 (m, 1H).

Exemplo 20

(5-Metil-isoxazol-4-il)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 4, iniciando de cloridrato de (S)-3-[3-(1H-Pirrol-2-il)-

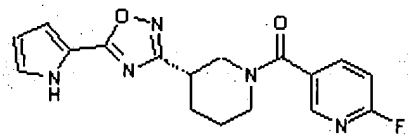
[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado como descrito no exemplo 1 (B)) e usando ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico como o ácido de escolha. (5-Metil-isoxazol-4-il)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona foi obtido puro após cromatografia de coluna instantânea (sílica-gel, eluente: hexano/acetato de etila 3:7).

Rendimento: 60% (pó branco); ponto de fusão =125-127°C; $[\alpha]_D^{20}$ = +47,8 (c=0,68, MeOH); LCMS (TA): 6,01 minutos (Método Q); MS (ES+) forneceu m/z: 328,1 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 373K), δ (ppm): 11,32 (s br, 1H); 8,52 (s, 1H); 6,97 (m, 1H); 6,74 (m, 1H); 6,22 (m, 1H); 4,22 (dd, 1H); 3,78 (ddd, 1H); 3,58 (dd, 1H); 3,36 (m, 2H); 2,46 (s, 3H); 2,24 (m, 1H); 2,06-1,79 (m, 2H); 1,66 (m, 1H).

Exemplo 21

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona



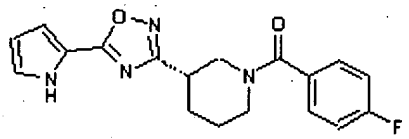
O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 8, iniciando de cloridrato de ((S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina (preparado como descrito no exemplo 10 (E)) e usando ácido 6-fluoro-piridina-3-carboxílico como o ácido de escolha. (6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona foi obtido puro após cromatografia de coluna instantânea (sílica-gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 1:1).

Rendimento: 49% (sólido branco); ponto de fusão =147 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = +118,45 (c=1,005, MeOH); LCMS (TA): 6,03 minutos (Método Q); MS (ES+) forneceu m/z: 342,1 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 343K), δ (ppm): 12,05 (s br, 1H); 8,32 (m, 1H); 8,03 (ddd, 1H); 7,21 (ddd, 1H); 7,13 (dd, 1H); 6,96 (dd, 1H); 6,30 (dd, 1H); 4,23 (m, 1H); 3,81 (m, 1H); 3,37 (dd, 1H); 3,26 (ddd, 1H); 3,13 (m, 1H); 2,19 (m, 1H); 1,97-1,76 (m, 2H); 1,66 (m, 1H).

Exemplo 22

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1(C), iniciando de cloridrato de ((S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina (preparado como descrito no exemplo 10 (E)) e usando cloreto de 4-fluorobenzoíla como o agente de acilação.

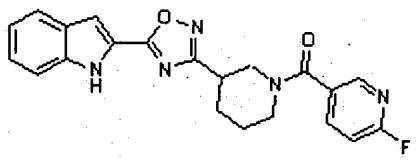
(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona foi obtida pura após cromatografia de coluna instantânea (sílica-gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 1:1).

Rendimento: 54% (sólido branco); ponto de fusão =181°C; $[\alpha]_D^{20}$ = +108,05 (c=0,975, MeOH); LCMS (TA): 6,41 minutos (Método Q); MS (ES+) forneceu m/z: 341,2 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 343K), δ (ppm): 12,04 (s br, 1H); 7,47 (dd, 2H); 7,22 (dd, 2H); 7,12 (m, 1H); 6,96 (m, 1H); 6,30 (dd, 1H); 4,26 (m, 1H); 3,83 (m, 1H); 3,31 (dd, 1H); 3,19 (ddd, 1H); 3,08 (m, 1H); 2,19 (m, 1H); 1,95-1,76 (m, 2H); 1,62 (m, 1H).

Exemplo 23

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{3-[5-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 8, iniciando de cloridrato de 2-(3-piperidin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-1H-indol (preparado como descrito no exemplo 11 (B)) e usando ácido 6-fluoro-piridina-3-carboxílico como o ácido de escolha.

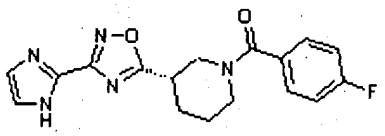
Rendimento: 51% (sólido branco); ponto de fusão =163,1-164,3°C; LCMS (TA): 7,52 minutos (Método Q); MS (ES+) forneceu m/z: 392,2 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 343K), δ (ppm): 12,07 (s br, 1H); 8,33 (m, 1H); 8,05

(ddd, 1H); 7,70 (d, 1H); 7,53 (dd, 1H); 7,34 (d, 1H); 7,30 (ddd, 1H); 7,22 (dd, 1H); 7,12 (dd, 1H); 4,28 (m, 1H); 3,83 (m, 1H); 3,43 (dd, 1H); 3,34-3,16 (m, 2H); 2,24 (m, 1H); 1,94 (m, 1H); 1,85 (m, 1H); 1,70 (m, 1H).

Exemplo 24

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona



24(A) Amida de ácido 1H-imidazol-2-carboxílico.

Uma solução de ácido 1H-imidazol-2-carboxílico (200 mg, 1,78 mmol) e cloreto de tionila (3 mL) foi refluxada durante 2 horas. A mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente e despejada em tolueno (5 mL), o precipitado resultante foi coletado por filtração e então lavado com éter de dietila. O sólido foi dissolvido em NH_4OH conc. (aq) (3 mL) e agitado a 10°C durante 1 hora, em seguida a mistura foi deixada aquecer em TA. Um sólido precipitou-se e foi filtrado, lavado com água e secado em um forno a vácuo a 40°C durante 1 noite para fornecer 72 mg de amida de ácido 1H-imidazol-2-carboxílico

Rendimento: 36%; LCMS (TA): 0,62 minuto (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 112,0 (MH+).

24(B) N-Hidróxi-1H-imidazol-2-carboxamidina

Uma solução de amida de ácido 1H-imidazol-2-carboxílico (360 mg, 3,24 mmols) e diclorofosfato de fenila (2 mL) foi aquecida a 170°C durante 8 minutos, em um forno de microondas. A mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente e despejada em água (50 mL). A solução foi resfriada a 0°C e o pH foi ajustado para 11 por adição de NaOH de 10 M. Acetato de etila foi adicionado e as fases foram separadas. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e evaporada em vácuo para fornecer 1H-Imidazol-2-carbonitrilo. Uma solução de 1H-imidazol-2-carbonitrilo e hidroxilamina (50% de sol. em água, 794 µL, 13 mmols) em etanol (15 mL) foi refluxada durante 4 horas. O solvente foi removido e a N-hidróxi-1H-

imidazol-2-carboxamidina bruta foi usada para a etapa seguinte sem outra purificação.

Rendimento: quantitativo; LCMS (TA): 0,62 minuto (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 127,0 (MH+).

24(C) Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico

Uma mistura de N-hidróxi-1H-imidazol-2-carboxamidina (3,24 mmols), ácido *S*-1-Boc-piperidina-3-carboxílico (0,743 g, 3,24 mmols), ED-CI.HCl (0,932 g, 4,86 mmols) e HOBT (0,438 g, 3,24 mmols) em DCM (10 mL) foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, sob atmosfera de nitrogênio. A mistura foi lavada com $NaHCO_3$ (aq), as fases foram separadas e a camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida. Purificação do bruto por cromatografia instantânea (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH 98/2) forneceu um sólido que foi dissolvido em CH_3CN (5 mL), trietilamina (450 µL, 3,24 mmols) foi adicionada e a solução resultante foi aquecida a 150°C durante 1 hora, em um forno de microondas. O solvente foi removido e o bruto foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH 98/2) para fornecer éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico (50 mg).

Rendimento: 5%; LCMS (TA): 3,21 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 342,11 (MH+).

24(D) Cloridrato de (S)-3-[3-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina

A uma solução de éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico (50 mg, 0,157 mmol) em diclorometano (1 mL), 1 mL de HCl de 4N (solução de dioxano) foi adicionado a 0°C e a mistura de reação foi deixada aquecer em temperatura ambiente e agitada durante 2 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título como um sólido branco, que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Rendimento: quantitativo.

24(E) (4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

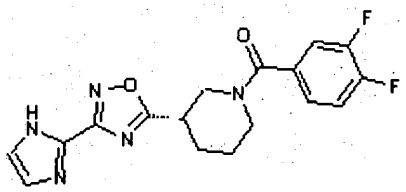
O composto do título foi obtido seguindo o procedimento experimental descrito no exemplo 1(C), iniciando de cloridrato de (S)-3-[3-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina e usando cloreto de 4-fluorobenzoíla como o agente de acilação. Purificação por HPLC preparativa forneceu (4-fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona como um óleo incolor.

Rendimento: 12% (óleo incolor); LCMS (TA): 5,34 minutos (Método Q); MS (ES+) forneceu m/z: 342,2 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6 343K), δ (ppm): 7,48 (dd, 2H); 7,30 (s, 2H); 7,24 (dd, 2H); 4,27 (m, 1H); 3,79 (m, 1H); 3,51 (dd, 1H); 3,42 (ddd, 1H); 3,26 (ddd, 1H); 2,27 (m, 1H); 2,05-1,78 (m, 2H); 1,66 (m, 1H).

Exemplo 25

(3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona



O composto do título foi obtido seguindo o mesmo procedimento experimental descrito no exemplo 4, iniciando de cloridrato de (S)-3-[3-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado como descrito no exemplo 24 (D)) e usando ácido 3,4-difluorobenzóico como o ácido de escolha.

Purificação foi realizada por cromatografia instantânea (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH 98:2).

Rendimento: 19% (pó branco); ponto de fusão =156-157°C; $[\alpha]_D^{20}$ = +90,0 (c=0,50, MeOH).

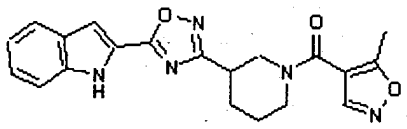
LCMS (TA): 5,31 minutos (Método Q); MS (ES+) forneceu m/z: 360,2 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 343K), δ (ppm): 12,91 (s br, 1H); 7,53-7,40 (m, 2H); 7,34-7,13 (m, 3H); 4,23 (m, 1H); 3,76 (m, 1H); 3,53 (dd, 1H); 3,43 (ddd, 1H);

3,29 (ddd, 1H); 2,29 (m, 1H); 1,98 (m, 1H); 1,83 (m, 1H); 1,66 (m, 1H).

Exemplo 26

{3-[5-(1H-Indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona



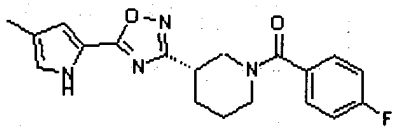
O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 8, iniciando de cloridrato de 2-(3-piperidin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-1H-indol (preparado como descrito no exemplo 11 (B)) e usando ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico como o ácido de escolha.

Rendimento: 97% (sólido branco); ponto de fusão =175,6-177,2°C; LCMS (TA): 8,01 minutos (Método Q); MS (ES+) forneceu m/z: 378,2 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 343K), δ (ppm): 12,08 (s br, 1H); 8,60 (s, 1H); 7,70 (d, 1H); 7,53 (dd, 1H); 7,35 (dd, 1H); 7,30 (ddd, 1H); 7,13 (ddd, 1H); 4,31 (m, 1H); 3,87 (m, 1H); 3,42 (dd, 1H); 3,28 (ddd, 1H); 3,17 (m, 1H); 2,48 (d, 3H); 2,23 (m, 1H); 2,03-1,79 (m, 2H); 1,66 (m, 1H).

Exemplo 27

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona



27 (A) Éster de terc-butila de ácido (S)-3-carbamoil-piperidina-1-carboxílico

Trietilamina (1,21mL, 8,72 mmols) e em seguida cloroformiato de etila (0,8 mL, 8,30 mmols) foram adicionados em gotas a 0°C a uma solução de ácido (S)-1-boc-piperidina-3-carboxílico (2 g, 8,72 mmols) em clorofórmio (40 mL), sob atmosfera de nitrogênio. Após agitar 10 minutos a 0°C, NH_3 (gás) foi borbulhado dentro da solução durante 1 hora. A mistura de reação foi então agitada em temperatura ambiente durante 3 horas, 5% de $NaHCO_3$ (aq) foram adicionados e as fases foram separadas. A camada orgânica foi

secada sobre sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida para fornecer o composto do título, que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Rendimento: quantitativo; LCMS (TA): 3,31 minutos (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 229,0 (MH+).

27 (B) Éster de terc-butila de ácido (S)-3-ciano-piperidina-1-carboxílico

Oxicloreto de fósforo (812 µL, 8,72 mmols) foi adicionado em gotas a 0°C a uma solução de éster de terc-butila de ácido (S)-3-carbamoil-piperidina-1-carboxílico (2 g, 8,72 mmols) em piridina (20 mL), sob atmosfera de nitrogênio. Após agitar durante a noite em temperatura ambiente, acetato de etila foi adicionado e a solução foi lavada com 10% de HCl (2 vezes). As fases foram separadas e os orgânicos foram secados sobre sulfato de sódio e evaporados até a secura sob pressão reduzida.

O composto do título foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Rendimento: quantitativo; LCMS (TA): 4,48 minutos (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 211,1 (MH+).

27 (C) (S)-1-(4-Fluoro-benzoil)-piperidina-3-carbonitrilo.

Éster de terc-butila de ácido (S)-3-ciano-piperidina-1-carboxílico (1,5 g, 7,14 mmols), foi dissolvido em dioxano (15 mL) e 10 mL de 4N de HCl (solução de dioxano) foram adicionados em gotas a 0°C. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 5 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para fornecer cloridrato de (S)-piperidina-3-carbonitrilo como um sólido branco, que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

A uma suspensão de cloridrato de (S)-piperidina-3-carbonitrilo (7,14 mmols) em diclorometano seco (100 mL), trietilamina (3 mL, 21,4 mmols) e cloreto de 4-fluorobenzoíla (930 µL, 7,85 mmols) foram adicionados em gotas a 0°C. A mistura de reação foi deixada aquecer em temperatura ambiente e agitada durante 3 horas sob atmosfera de nitrogênio. A solução foi então tratada com 5% de $NaHCO_3$ (50 mL, duas vezes) e as fases foram separadas. A camada orgânica foi lavada com 1N de HCl (50 mL) e

com salmoura (50 mL), em seguida foi secada sobre Na_2SO_4 e evaporada sob pressão reduzida. O bruto foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel, gradiente eluente: de éter de petróleo / acetato de etila 7:3 para éter de petróleo / acetato de etila 1:1) para fornecer 1,01 g do composto do título.

Rendimento: 61% (óleo amarelo); LCMS (TA): 3,7 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 233,1 (MH+).

27 (D) (S)-1-(4-Fluoro-benzoil)-N-hidróxi-piperidina-3-carboxamidina

Uma solução de (S)-1-(4-fluoro-benzoil)-piperidina-3-carbonitrila (1,01 g, 4,35 mmols) e hidroxilamina aquosa (50% em água, 1,1 mL, 17,4 mmols) em etanol (10 mL) foi refluxada durante 4 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (1,15 g) que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Rendimento: quantitativo; ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 343K), δ (ppm): 8,61 (s br, 1H); 7,44 (dd, 2H); 7,22 (dd, 2H); 5,12 (s br, 2H); 4,00 (m, 2H); 3,17-2,82 (m, 3H); 2,23 (m, 1H); 1,98 (m, 1H); 1,78-1,55 (m, 2H).

27 (E) (4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

Uma mistura de (S)-1-(4-fluoro-benzoil)-N-hidróxi-piperidina-3-carboxamidina (150 mg, 0,56 mmol), ácido 4-metil-pirrol-2-carboxílico (70 mg, 0,56 mmol), EDCI.HCl (162 mg, 0,85 mmol) e HOBT (85 mg, 0,56 mmol) em dioxano (2 mL) foi agitada a 40°C durante 2 horas, em seguida a 90°C durante 20 horas, então sob refluxo durante 24 horas, sob atmosfera de nitrogênio. A mistura foi diluída com acetato de etila e lavada com 1N de Na_2CO_3 (aq), as fases foram separadas e a camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida. Purificação do bruto por cromatografia instantânea (sílica-gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 3:2) forneceu um sólido que foi triturado de acetato de etila/éter de dietila 1:1.

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona foi obtido (20 mg).

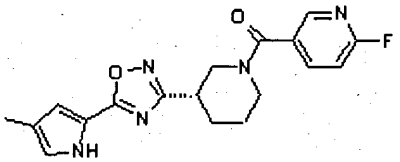
Rendimento: 10% (sólido branco); ponto de fusão =183 °C; LCMS (TA): 6,69

minutos (Método Q); MS (ES+) forneceu m/z: 355,1 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 343K), δ (ppm): 11,61 (s br, 1H); 7,46 (dd, 2H); 7,21 (dd, 2H); 6,89 (m, 1H); 6,76 (m, 1H); 4,24 (m, 1H); 3,84 (m, 1H); 3,31 (dd, 1H); 3,18 (ddd, 1H); 3,05 (m, 1H); 2,18 (m, 1H); 2,09 (s, 3H); 1,95-1,73 (m, 2H); 1,70-1,51 (m, 1H).

Exemplo 28

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona



28(A) Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico

Uma mistura de ácido 4-metil-pirrol-2-carboxílico (412 mg, 3,28 mmols), HOAT (448 mg, 3,28 mmols), EDCI.HCl (948 mg, 4,92 mmols) em dioxano seco (12 mL) foi mantida sob agitação a 50°C durante 1 hora, sob atmosfera de nitrogênio, em seguida éster de terc-butila de ácido (S)-3-(N-hidroxicarbamimidoil)-piperidina-1-carboxílico (0,8 g, 3,28 mmols), preparado como descrito no exemplo 10(C), foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a 50°C durante 2 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (15 mL) e acetato de etila (15 mL), as fases foram separadas e a camada orgânica foi lavada seqüencialmente com 5% de $NaHCO_3$ (aq) (10 mL, duas vezes) e com salmoura. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e o solvente foi removido sob vácuo para fornecer um resíduo que foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 1:1) para fornecer 950 mg de um sólido. O sólido foi dissolvido em acetonitrila (10 mL), peneiras moleculares 4A ativadas foram adicionadas e a mistura foi aquecida a 120°C durante 2 horas em um forno de microondas. Acetato de etila foi adicionado e as peneiras moleculares foram filtradas. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida e o bruto foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 2:1) para fornecer éster

de terc-butila de ácido (S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico (464 mg) como um óleo amarelo.

Rendimento: 43% (óleo amarelo); LCMS (TA): 5,3 minutos (Método E); MS (ES+) forneceu m/z: 333,2 (MH+).

28(B) Cloridrato de (S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina

A uma solução de éster de terc-butila de ácido (S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico (0,46 g, 1,38 mmol) em diclorometano (20 mL), 3,45 mL de HCl de 4N (solução de dioxano) foram adicionados a 0°C e a mistura de reação foi deixada aquecer em temperatura ambiente e agitada durante 3 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título como um sólido marrom, que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Rendimento: quantitativo.

28(C) (6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

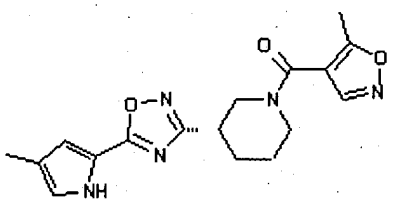
Uma mistura de ácido 6-fluoro-nicotínico (63 mg, 0,44 mmol), HOAT (76 mg, 0,55 mmol), EDCI.HCl (107 mg, 0,55 mmol) e trietilamina (156 µL, 1,11 mmol) em DCM seco (10 mL) foi mantida sob agitação a TA durante 15 minutos, sob atmosfera de nitrogênio, em seguida cloridrato de (S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina (0,1 g, 0,37 mmol), foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a TA durante 2 horas. A mistura foi diluída com DCM e foi lavada seqüencialmente com 5% de $NaHCO_3$ (aq) (10 mL, duas vezes) e com salmoura. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e o solvente foi removido sob vácuo para fornecer um resíduo que foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 1,5:1) para fornecer 59 mg de um sólido. O sólido foi então cristalizado de EtOH/iPrOH para fornecer 44 mg de (6-fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona.

Rendimento: 33% (sólido branco); $[\alpha]_D^{20}$ = +124,5° (c=0,90, MeOH); LCMS (TA): 2,61 minutos (Método N); MS (ES+) forneceu m/z: 356,4 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 353K), δ (ppm): 11,70 (s br, 1H); 8,31 (m, 1H); 8,02 (ddd, 1H); 7,20 (dd, 1H); 6,90 (m, 1H); 6,77 (m, 1H); 4,23 (m, 1H); 3,81 (m, 1H); 3,37 (dd, 1H); 3,26 (ddd, 1H); 3,12 (m, 1H); 2,18 (m, 1H); 2,09 (s, 3H); 1,96-1,76 (m, 2H); 1,65 (m, 1H).

Exemplo 29

(5-Metil-isoxazol-4-il)-{(S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona



O composto do título foi preparado seguindo o procedimento experimental descrito no exemplo 28(C), iniciando de cloridrato de (S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina, preparado como descrito no exemplo 28 (B), e usando ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico como o ácido de escolha.

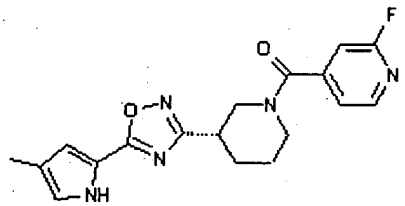
Purificação foi realizada por cromatografia instantânea (sílica-gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 1,5:1).

Rendimento: 36% (sólido branco); $[\alpha]_D^{20}$ = +95,0 (c=1,01; MeOH); LCMS (TA): 2,56 minutos (Método N); MS (ES+) forneceu m/z: 342,4 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6 353K), δ (ppm): 11,69 (s br, 1H); 8,57 (m, 1H); 6,90 (m, 1H); 6,77 (m, 1H); 4,24 (m, 1H); 3,85 (m, 1H); 3,36 (dd, 1H); 3,26 (ddd, 1H); 3,07 (m, 1H); 2,47 (d, 3H); 2,18 (m, 1H); 2,09(m, 3H); 1,97-1,77 (m, 2H); 1,63 (m, 1H).

Exemplo 30

(2-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona.



O composto do título foi preparado seguindo o procedimento ex-

perimental descrito no exemplo 28(C), iniciando de cloridrato de (S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina, preparado como descrito no exemplo 28 (B), e usando ácido 2-fluoro-piridina-4-carboxílico como o ácido de escolha.

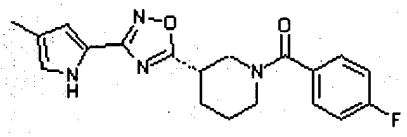
Purificação foi realizada por cromatografia instantânea (sílica-gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 2:1).

Rendimento: 49% (sólido branco); $[\alpha]_D^{20}$ = +100,1 (c=0,82, MeOH); LCMS (TA): 2,64 minutos (Método N); MS (ES+) forneceu m/z: 356,4 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 353K), δ (ppm): 11,69 (s br, 1H); 8,31 (d, 1H); 7,34 (ddd, 1H); 7,16 (m, 1H); 6,90 (m, 1H); 6,77 (m, 1H); 4,60-3,53 (m br, 2H); 3,41-3,07 (m, 3H); 2,18 (m, 1H); 2,10 (s, 3H); 1,96-1,74 (m, 2H); 1,65 (m, 1H).

Exemplo 31

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona



31(A) Amida de ácido 4-metil-1H-pirrol-2-carboxílico

Uma solução de ácido 4-metil-pirrol-2-carboxílico (250 mg, 2 mmol) e carbonil-diimidazol (356 mg, 2,2 mmols) em acetonitrila (10 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas, em seguida NH_4OH conc. (2 mL) foi adicionado e a mistura foi aquecida a 80°C durante 3 horas. O solvente foi removido, o resíduo foi dissolvido em água e tratado com 1N de HCl para ajustar o pH para 1. Acetato de etila foi então adicionado, as fases foram separadas e a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio e evaporada sob vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia instantânea (cartucho de sílica-gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexano/acetato de etila 0:100) para fornecer 215 mg.

Rendimento: 87%; LCMS (TA): 2,01 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 125,1 (MH+).

31(B) 4-Metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo.

Uma solução de amida de ácido 4-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (210 mg, 1,7 mmol) em oxicloreto de fósforo (5 mL) foi aquecida a 100°C durante 5 minutos, em seguida a mistura foi resfriada, gelo foi adicionado e NH_4OH conc. foi adicionado para ajustar o pH para 10. Extração com acetato de etila foi realizada, a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio e evaporada sob vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia instantânea (cartucho de sílica-gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexano/acetato de etila 60:40) para fornecer 180 mg.
Rendimento: 100%; LCMS (TA): 2,74 minutos (Método B); MS (ES+) forneceu m/z: 107,0 (MH+).

31(C) N-Hidróxi-4-metil-1H-pirrol-2-carboxamidina

Uma solução de 4-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (180 mg, 1,7 mmol) e hidroxilamina aquosa (50% em água, 460 µL, 7 mmols) em etanol (10 mL) foi refluxada durante 1 hora. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo bruto foi purificado por cromatografia instantânea (cartucho de sílica-gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexano/acetato de etila 0:100) para fornecer 240 mg.
Rendimento: 100%; LCMS (TA): 0,63 minuto (Método B); MS (ES+) forneceu m/z: 140,1 (MH+).

31(D) Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico

Uma mistura de ácido (S)-N-boc-nipecótico (460 mg, 2 mmols), HOAT (272 mg, 2 mmols), EDCI.HCl (480 mg, 2,5 mmols) em DCM seco (10 mL) foi mantida sob agitação a temperatura ambiente durante 10 minutos, sob atmosfera de nitrogênio, em seguida N-hidróxi-4-metil-1H-pirrol-2-carboxamidina (240 mg, 1,7 mmol) foi adicionado e agitação a TA foi mantida durante a noite. O solvente foi removido sob vácuo para fornecer um resíduo que foi purificado por cromatografia instantânea (cartucho de sílica-gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexano/acetato de etila 60:40). O sólido desse modo obtido foi dissolvido em acetonitrila (2 mL) e aquecido em um tubo selado a 80°C durante 2:20 horas, em um forno de microondas. Solvente foi removido e o resíduo bruto foi purificado por croma-

tografia instantânea (cartucho de sílica-gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexano/acetato de etila 80:20) para fornecer éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico

Rendimento: 12%; LCMS (TA): 5,84 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 333,1 (MH+).

31(E) Trifluoroacetato de (S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina

A uma solução de éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico (50 mg, 0,15 mmol) em diclorometano (2 mL), 0,5 mL de TFA foi adicionado a 0°C e a mistura de reação foi agitada a 0°C durante 1 hora, no escuro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título, que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Rendimento: quantitativo; LCMS (TA): 2,6 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 233,2 (MH+).

31(F) (4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona.

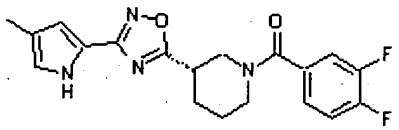
O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1(C), iniciando de trifluoroacetato de (S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina e usando cloreto de 4-fluorobenzoíla como o agente de acilação. O composto final foi purificado por cromatografia instantânea (cartucho de sílica-gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexano/acetato de etila 60:40).

Rendimento: 60% (sólido não totalmente branco); $[\alpha]_D^{20}$ = +114 (c=0,4, MeOH); ponto de fusão = 188-190°C; LCMS (TA): 7,01 minutos (Método C); MS (ES+) forneceu m/z: 355,2 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 343K), δ (ppm): 11,15 (s br, 1H); 7,46 (dd, 2H); 7,23 (dd, 2H); 6,73 (m, 1H); 6,55 (m, 1H); 4,21 (m, 1H); 3,76 (m, 1H); 3,48 (dd, 1H); 3,38-3,19 (m, 2H); 2,23 (m, 1H); 2,07 (s, 3H); 2,01-1,76 (m, 2H); 1,64 (m, 1H).

Exemplo 32

(3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona



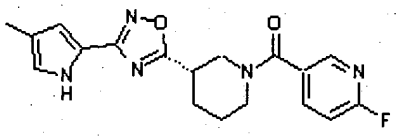
O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1(C), iniciando de trifluoroacetato de (S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina, preparado como descrito no exemplo 31 (E), e usando cloreto de 3,4-difluorobenzoíla como o agente de acilação. O composto final foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexano/acetato de etila 40:60).

Rendimento: 77% (sólido branco); $[\alpha]_D^{20}$ = +107 (c=0,5, MeOH); ponto de fusão = 166-167°C; LCMS (TA): 3,02 minutos (Método N); MS (ES+) forneceu m/z: 373,1 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 353K), δ (ppm): 11,09 (s br, 1H); 7,51-7,38 (m, 2H); 7,26 (m, 1H); 6,73 (m, 1H); 6,56 (m, 1H); 4,18 (m, 1H); 3,73 (dt, 1H); 3,51 (dd, 1H); 3,40-3,24 (m, 2H); 2,23 (m, 1H); 2,08 (s, 3H); 2,02-1,75 (m, 2H); 1,65 (m, 1H).

Exemplo 33

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona



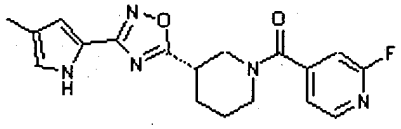
O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 28 (C), iniciando de trifluoroacetato de (S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina, preparado como descrito no exemplo 31 (E), e usando ácido 6-fluoro-nicotínico como o ácido de escolha. O composto final foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexano/acetato de etila 0:100).

Rendimento: 93% (sólido branco); $[\alpha]_D^{20}$ = +131 (c=0,5, MeOH);

LCMS (TA): 2,58 minutos (Método N); MS (ES+) forneceu m/z: 356,1 (MH+). ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 353K), δ (ppm): 11,16 (s br, 1H); 8,31 (m, 1H); 8,02 (ddd, 1H); 7,22 (dd, 1H); 6,74 (m, 1H); 6,56 (m, 1H); 4,21 (m, 1H); 3,76 (m, 1H); 3,54 (dd, 1H); 3,43-3,27 (m, 2H); 2,22 (m, 1H); 2,08 (s, 3H); 2,03-1,75 (m, 2H); 1,66 (m, 1H).

Exemplo 34

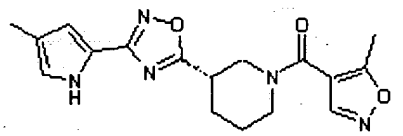
(2-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 28 (C), iniciando de trifluoroacetato de (S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina, preparado como descrito no exemplo 31 (E), e usando ácido 2-fluoro-isonicotínico como o ácido de escolha. O composto final foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexano/acetato de etila 1:1). Rendimento: 49% (vidro branco); $[\alpha]_D^{20}$ = +113 (c=0,67, MeOH); LCMS (TA): 3,68 minutos (Método P); MS (ES+) forneceu m/z: 356,4 (MH+). ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 353K), δ (ppm): 11,15 (s br, 1H); 8,32 (m, 1H); 7,34 (ddd, 1H); 7,16 (m, 1H); 6,74 (m, 1H); 6,56 (m, 1H); 4,18 (m br, 1H); 3,69 (m br, 1H); 3,53 (dd, 1H); 3,43-3,24 (m, 2H); 2,22 (m, 1H); 2,08 (s, 3H); 2,03-1,75 (m, 2H); 1,67 (m, 1H).

Exemplo 35

(5-Metil-isoxazol-4-il)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 28 (C), iniciando de trifluoroacetato de (S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina, preparado como descrito no exemplo 31

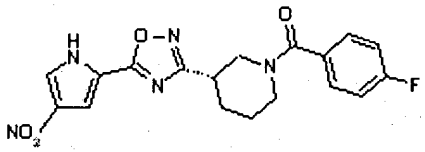
(E), e usando ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico como o ácido de escolha. O composto final foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexano/acetato de etila 1:1).

Rendimento: 68% (goma incolor); $[\alpha]_D^{20}$ = +102,5 (c=0,62, MeOH); LCMS (TA): 2,5 minutos (Método N); MS (ES+) forneceu m/z: 342,3 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 353K), δ (ppm): 11,15 (s br, 1H); 8,58 (m, 1H); 6,74 (m, 1H); 6,56 (m, 1H); 4,22 (m, 1H); 3,78 (dt, 1H); 3,54 (dd, 1H); 3,42-3,27 (m, 2H); 2,46 (d, 3H); 2,22 (m, 1H); 2,08 (m, 3H); 2,03-1,76 (m, 2H); 1,65 (m, 1H).

Exemplo 36

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-nitro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona



Uma mistura de ácido 4-nitro-pirrol-2-carboxílico (200 mg, 1,28 mmol), EDCI.HCl (370 mg, 1,92 mmol) e HOAT (175 mg, 1,28 mmol) em dioxano (70 mL) foi agitada a 50°C durante 1 hora, em seguida (S)-1-(4-fluoro-benzoil)-N-hidróxi-piperidina-3-carboxamidina (340 mg, 1,28 mmol), preparada como descrito no exemplo 27 (D), foi adicionada e a mistura foi agitada a 80°C durante a noite, então durante um final de semana em temperatura ambiente e então sob refluxo durante 20 horas. Solvente foi removido. O resíduo foi diluído com acetato de etila e água, as fases foram separadas e a camada orgânica foi lavada com Na_2CO_3 (aq), secada sobre Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida. Purificação do bruto por cromatografia instantânea (sílica-gel, gradiente eluente: de DCM/MeOH 99:1 para DCM/MeOH 97:3) forneceu um sólido que foi triturado de diisopropiléter.

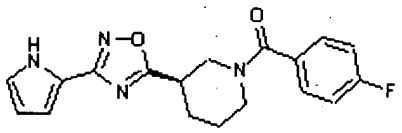
Rendimento: 34% (pó branco); $[\alpha]_D^{20}$ = +92,8 (c=0,91 MeOH); ponto de fusão = 157-158°C; LCMS (TA): 6,47 minutos (Método Q); MS (ES+) forneceu m/z: 386,1 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 368K), δ (ppm): 13,10 (s br, 1H); 8,02 (d, 1H); 7,45 (dd,

2H); 7,43 (m, 1H); 7,20 (dd, 2H); 4,26 (m, 1H); 3,82 (m, 1H); 3,38 (dd, 1H); 3,23 (ddd, 1H); 3,14 (m, 1H); 2,27-2,16 (m, 1H); 1,99-1,77 (m, 2H); 1,71-1,55 (m, 1H).

Exemplo 37

(4-Fluoro-fenil)-{(R)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona.



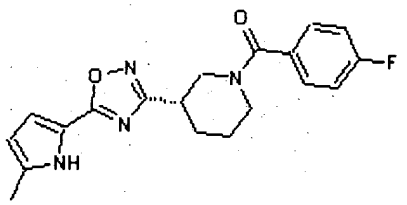
O composto do título foi preparado seguindo o procedimento experimental descrito no exemplo 1, iniciando de 1H-pirrol-2-carbonitrilo e usando ácido (R)-N-Boc-nipecótico. Purificação do composto final foi realizada por cromatografia instantânea (sílica-gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 7:3 para hexano/acetato de etila 1:1). O óleo incolor resultante foi triturado com diisopropiléter para fornecer (4-fluoro-fenil)-{(R)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona como um sólido branco.

Rendimento: 47% (pó branco); $[\alpha]_D^{20}$ = -125,7 (c=0,98, MeOH); ponto de fusão = 132-133°C; LCMS (TA): 6,71 minutos (Método C); MS (ES+) forneceu m/z: 341,1 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6), δ (ppm): 11,54 (s br, 1H); 7,46 (dd, 2H); 7,23 (dd, 2H); 6,97 (m, 1H); 6,74 (m, 1H); 6,21 (m, 1H); 4,22 (m, 1H); 3,77 (m, 1H); 3,50 (dd, 1H); 3,39-3,21 (m, 2H); 2,24 (m, 1H); 2,02-1,75 (m, 2H); 1,63 (m, 1H).

Exemplo 38

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(5-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona



38(A) Ácido 5-metil-1H-pirrol-2-carboxílico

Uma solução de éster de etila de ácido 5-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (400 mg, 2,61 mmols), preparada como descrito no Curran, T.;

Keaney, M.; *J.Org.Chem.*, 61 (25), 1996, 9068-9069, e hidróxido de sódio (520 mg, 13 mmols) em dioxano/água/etanol (10 mL/1 mL/2 mL) foi refluxada durante 3 horas. O solvente foi removido e o bruto foi dividido entre água e DCM. 1N de HCl foi adicionado para ajustar o pH para 1 e as fases foram separadas. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e evaporada sob vácuo para fornecer um sólido que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Rendimento: quantitativo; LCMS (TA): 2,51 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 126,03 (MH+).

38(B) (4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(5-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

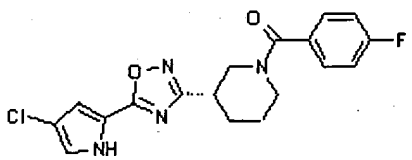
Uma mistura de ácido 5-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (236 mg, 1,89 mmol), (S)-1-(4-fluoro-benzoil)-N-hidróxi-piperidina-3-carboxamidina (500 mg, 1,89 mmol), preparada como descrito no exemplo 27 (D), EDCI.HCl (543 mg, 2,84 mmols) e HOAT (257 mg, 1,89 mmol) em DCM (15 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, em seguida o solvente foi removido e o resíduo foi dissolvido em dioxano e refluxado durante 24 horas. Solvente foi removido e o resíduo foi diluído com acetato de etila e água, as fases foram separadas e a camada orgânica foi lavada com Na_2CO_3 (aq), em seguida com 1N de HCl, secada sobre Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida. Purificação do bruto foi realizada por HPLC preparativa.

Rendimento: 1% (óleo preto); LCMS (TA): 7,41 minutos (Método C); MS (ES+) forneceu m/z: 355,2 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6 343K), δ (ppm): 10,86 (s br, 1H); 8,15 (dd,, 2H); 7,44 (dd, 2H); 6,39 (m, 1H); 5,82 (m, 1H); 4,56 (m, 1H); 4,23 (m, 1H); 3,44-3,18 (m, 2H); 3,09 (m, 1H); 2,24 (m, 1H); 2,20 (s, 3H); 1,99-1,80 (m, 2H); 1,61 (m, 1H).

Exemplo 39

{(S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona



39(A) Ácido 4-cloro-1H-pirrol-2-carboxílico.

Uma mistura de 2,2,2-tricloro-1-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)-etanona (14,12 mmols), preparada como descrito no Belanger; *Tetrahedron Lett.*; 1979; 2505-2508, e 5 mL de 10% de NaOH (aq) em THF (10 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. O solvente foi removido e o bruto foi dividido entre água e acetato de etila, em seguida 10% de HCl foram adicionados para ajustar o pH para 5. As fases foram separadas, a camada aquosa foi reextraída com acetato de etila, os orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de magnésio. Após evaporação, ácido 4-cloro-1H-pirrol-2-carboxílico foi obtido como um sólido, que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Rendimento: quantitativo; LCMS (TA): 3,3 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 145,9 e 147,9 (MH+).

39(B) Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[5-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico.

Uma mistura de ácido 4-cloro-1H-pirrol-2-carboxílico (769 mg, 5,28 mmols), éster de terc-butila de ácido (S)-3-(N-hidroxicarbamimidoil)-piperidina-1-carboxílico (4,8 mmol), preparado como descrito no exemplo 10 (C), EDCI.HCl (1,38 g, 7,2 mmols) e HOAT (653 mg, 4,8 mmols) em dioxano (15 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Solvente foi removido e o resíduo foi diluído com acetato de etila e água, as fases foram separadas e a camada orgânica foi lavada com 1M de NaOH (aq), em seguida secada sobre Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida.

O resíduo foi dissolvido em acetonitrila (2 mL), na presença de poucas peneiras moleculares 4A, e aquecido a 100°C durante 50 minutos, em um tubo selado, em um forno de microondas. O solvente foi removido e o bruto foi passado através de uma almofada curta de sílica-gel (eluente: éter de petróleo / acetato de etila 2:1) para fornecer éster de terc-butila de ácido (S)-3-[5-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico

(250 mg).

Rendimento: 73% (óleo amarelo); LCMS (TA): 5,42 minutos (Método E); MS (ES+) forneceu m/z: 353,08 (MH+).

39(C) Cloridrato de (S)-3-[5-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina

A uma solução de éster de terc-butila de ácido (S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico (0,25 g, 0,71 mmol) em diclorometano (10 mL), 1,7 mL de 4N de HCl (solução de dioxano) foram adicionados a 0°C e a mistura de reação foi deixada aquecer em temperatura ambiente e agitada durante 3 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título, que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Rendimento: 92%; LCMS (TA): 3,0 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 253,1 (MH+).

39(D) {(S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona.

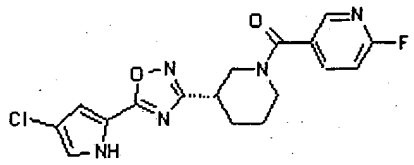
O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1(C), iniciando de cloridrato de (S)-3-[5-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina, preparado como descrito no exemplo 39 (C), e usando cloreto de 4-fluorobenzoíla como o agente de acilação. O composto final foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 1:2).

Rendimento: 79% (sólido branco); LCMS (TA): 3,00 minutos (Método N); MS (ES+) forneceu m/z: 375,2 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6 353K), δ (ppm): 7,46 (dd, 2H); 7,22 (dd, 2H); 7,20 (m, 1H); 6,94 (d, 1H); 4,25 (m, 1H); 3,83 (m, 1H); 3,33 (dd, 1H); 3,20 (ddd, 1H); 3,09 (m, 1H); 2,19 (m, 1H); 1,96-1,76 (m, 2H); 1,62 (m, 1H).

Exemplo 40

{(S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(6-fluoro-piridin-3-il)-metanona



O composto do título foi preparado seguindo o procedimento experimental descrito no exemplo 28(C), iniciando de cloridrato de (S)-3-[5-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina, preparado como descrito no exemplo 39 (C), e usando ácido 6-fluoro-nicotínico como o ácido de escolha.

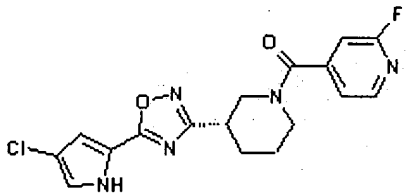
Purificação foi realizada por cromatografia instantânea (sílica-gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 1:2).

Rendimento: 82% (sólido branco); $[\alpha]_D^{20}$ = +109,8 (c=1,08, MeOH); LCMS (TA): 2,69 minutos (Método N); MS (ES+) forneceu m/z: 376,3 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6 353K), δ (ppm): 12,37 (s br, 1H); 8,31 (m, 1H); 8,02 (ddd, 1H); 7,23-7,18 (m, 2H); 6,94 (d, 1H); 4,24 (m, 1H); 3,81 (m, 1H); 3,38 (dd, 1H); 3,27 (ddd, 1H); 3,14 (m, 1H); 2,20 (m, 1H); 1,98-1,76 (m, 2H); 1,66 (m, 1H).

Exemplo 41

{(S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(2-fluoro-piridin-4-il)-metanona



O composto do título foi preparado seguindo o procedimento experimental descrito no exemplo 28(C), iniciando de cloridrato de (S)-3-[5-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina, preparado como descrito no exemplo 39 (C), e usando ácido 2-fluoro-piridina-4-carboxílico como o ácido de escolha.

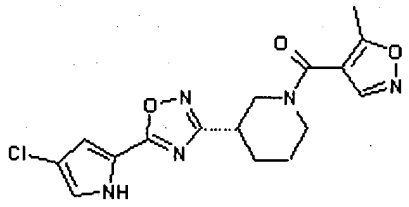
Purificação foi realizada por cromatografia instantânea (sílica-gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 1:2).

Rendimento: 86% (sólido branco); $[\alpha]_D^{20}$ = +94,5 (c=0,92, MeOH); LCMS (TA): 2,69 minutos (Método N); MS (ES+) forneceu m/z: 376,2 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6 373K), δ (ppm): 12,24 (s br, 1H); 8,31 (m, 1H); 7,32 (ddd, 1H); 7,18 (d, 1H); 7,13 (m, 1H); 6,93 (d, 1H); 4,19 (m, 1H); 3,74 (m, 1H); 3,39 (dd, 1H); 3,26 (ddd, 1H); 3,15 (m, 1H); 2,20 (m, 1H); 1,98-1,76 (m, 2H); 1,67 (m, 1H).

Exemplo 42

{(S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona



O composto do título foi preparado seguindo o procedimento experimental descrito no exemplo 28(C), iniciando de cloridrato de (S)-3-[5-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina, preparado como descrito no exemplo 39 (C), e usando ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico como o ácido de escolha.

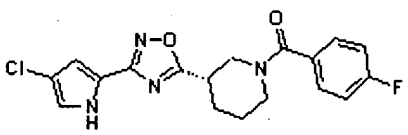
Purificação foi realizada por cromatografia instantânea (sílica-gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 1:2).

Rendimento: 91% (sólido branco); $[\alpha]_D^{20}$ = +90,2 (c = 1,05, MeOH); LCMS (TA): 2,63 minutos (Método N); MS (ES+) forneceu m/z: 362,2 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6 373K), δ (ppm): 12,27 (s br, 1H); 8,53 (m, 1H); 7,18 (d, 1H); 6,94 (d, 1H); 4,25 (m, 1H); 3,84 (m, 1H); 3,39 (dd, 1H); 3,28 (ddd, 1H); 3,10 (m, 1H); 2,47 (d, 3H); 2,20 (m, 1H); 1,98-1,79 (m, 2H); 1,64 (m, 1H).

Exemplo 43

{(S)-3-[3-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona.



43(A) Amida de ácido 4-cloro-1H-pirrol-2-carboxílico

Uma solução de 2,2,2-tricloro-1-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)-etanona (7,6 mmols), preparada como descrito no Belanger; *Tetrahedron Lett.*; 1979; 2505-2508, e

NH_4OH conc. (15 mL) em acetonitrila (15 mL) foi refluxada durante 10 minutos. O solvente foi removido e o bruto foi dividido entre água e acetato de etila, a camada orgânica foi então secada sobre sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida. O bruto foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 4:6).

Rendimento: 100%; LCMS (TA): 2,37 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 145,17 (MH+).

43(B) 4-Cloro-1H-pirrol-2-carbonitrilo

Uma solução de amida de ácido 4-cloro-1H-pirrol-2-carboxílico (570 mg, 3,94 mmol) e oxicloreto de fósforo (370 µL, 3,94 mmols) em piridina (10 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, em seguida a mistura foi diluída com acetato de etila e lavada com 10% de HCl (duas vezes). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida para fornecer um bruto que foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 9:1).

Rendimento: 22%; LCMS (TA): 3,97 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 127,13 (MH+).

43(C) 4-Cloro-N-hidróxi-1H-pirrol-2-carboxamidina

O composto foi preparado seguindo o mesmo procedimento experimental descrito no exemplo 31 (C), iniciando de 4-cloro-1H-pirrol-2-carbonitrila.

Rendimento: 100%; LCMS (TA): 0,71 minuto (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 160,21 (MH+).

43(D) Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico

Uma mistura de ácido (S)-N-Boc-nipecótico (199 mg, 0,87 mmol), 4-cloro-N-hidróxi-1H-pirrol-2-carboxamidina (0,87 mmol), HOAT (119 mg, 0,87 mmol), EDCI.HCl (250 mg, 1,305 mmol) em dioxano seco (10 mL) foi aquecida a 80°C durante 16 horas, sob atmosfera de nitrogênio. O solvente foi removido sob vácuo, o resíduo foi dividido entre água e acetato de etila, as fases foram separadas. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio para fornecer um resíduo que foi purificado por cromatografia ins-

tantânea (sílica-gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 8:2).

Rendimento: 20%; LCMS (TA): 6,03 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 353,0 (MH+).

43(E) Cloridrato de (S)-3-[3-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina

A uma solução de éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico (60 mg, 0,17 mmol) em diclorometano (2 mL), 1,0 mL de 4N de HCl (solução de dioxano) foi adicionado a 0°C e a mistura de reação foi deixada aquecer em temperatura ambiente e agitada durante 1 hora. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título, que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Rendimento: quantitativo; LCMS (TA): 2,68 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 253,28 (MH+).

43(F) {(S)-3-[3-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona

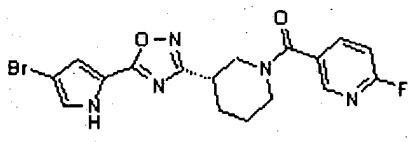
O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1(C), iniciando de cloridrato de (S)-3-[3-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina, preparado como descrito no exemplo 43 (E), e usando cloreto de 4-fluorobenzoíla como o agente de acilação. O composto final foi purificado por HPLC preparativa.

Rendimento: 31% (sólido rosa); $[\alpha]_D^{20}$ = +114,1 (c=0,80, CH_3OH); LCMS (TA): 6,01 minutos (Método R); MS (ES+) forneceu m/z: 375,1 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6 353K), δ (ppm): 11,83 (s br, 1H); 7,45 (dd, 2H); 7,22 (dd, 2H); 7,03 (dd, 1H); 6,69 (dd, 1H); 4,22 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,51 (dd, 1H); 3,41-3,19 (m, 2H); 2,24 (m, 1H); 2,04-1,75 (m, 2H); 1,64 (m, 1H).

Exemplo 44

{(S)-3-[5-(4-Bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(6-fluoro-piridin-3-il)-metanona.



44 (A) (S)-1-(6-Fluoro-piridina-3-carbonil)-N-hidróxi-piperidina-3-carboxamidina

Éster de terc-butila de ácido (S)-3-ciano-piperidina-1-carboxílico (2,33 g, 11,1 mmol), preparado como descrito no exemplo 27 (B), foi dissolvido em DCM (15 mL) e 9 mL de HCl de 4N (solução de dioxano) foram adicionados em gotas a 0°C. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 1,5 hora. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para fornecer cloridrato de (S)-piperidina-3-carbonitrilo como um sólido branco, que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Uma mistura de cloridrato de (S)-piperidina-3-carbonitrilo (11,1 mmol), ácido 6-fluoro-nicotínico (1,6 g, 11,1 mmols), HOBT (2,24 g, 16,6 mmols), EDCI.HCl (2,13 g, 11,1 mmols) e trietilamina (3,1 mL, 22,2 mmols) em DCM seco (20 mL) foi mantida sob agitação a TA durante a noite, sob atmosfera de nitrogênio. A mistura foi diluída com DCM e foi lavada seqüencialmente com 5% de Na_2CO_3 (aq) (10 mL, duas vezes) e com salmoura. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e o solvente foi removido sob vácuo para fornecer um resíduo que foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH 98:2) para fornecer 1,36 g de (S)-1-(6-fluoro-piridina-3-carbonil)-piperidina-3-carbonitrila.

Uma solução de (S)-1-(6-fluoro-piridina-3-carbonil)-piperidina-3-carbonitrilo (150 mg, 0,64 mmol) e hidroxilamina aquosa (50% em água, 160 uL, 2,6 mmols) em etanol (5 mL) foi refluxada durante 4 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Rendimento: quantitativo; HPLC (TA): 1,48 minuto (Método F).

44 (B) Ácido 4-bromo-1H-pirrol-2-carboxílico

Uma solução de 1-(4-bromo-1H-pirrol-2-il)-2,2,2-tricloro-etanona (4,7 mmol), preparada como descrito no Belanger; *Tetrahedron Lett.*; 1979; 2505-2508, e 1 mL de 10% de NaOH (aq) em THF (5 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. O solvente foi removido e o bruto foi dividido entre água e acetato de etila, em seguida 10% de HCl foram adicionados para ajustar o pH para 5. As fases foram separadas, a camada aquosa foi

reextraída com acetato de etila, os orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de magnésio. Após evaporação, ácido 4-bromo-1H-pirrol-2-carboxílico foi obtido como um sólido, que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Rendimento: 64%; LCMS (TA): 2,74 minutos (Método B); MS (ES+) forneceu m/z: 191 e 193.

44 (C) {(S)-3-[5-(4-Bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(6-fluoro-piridin-3-il)-metanona

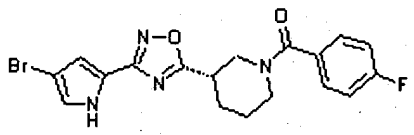
Uma solução de ácido 4-bromo-1H-pirrol-2-carboxílico (134 mg, 0,704 mmol), (S)-1-(6-fluoro-piridina-3-carbonil)-N-hidróxi-piperidina-3-carboxamidina (0,64 mmol), EDC (184 mg, 0,96 mmol), HOAT (87 mg, 0,64 mmol) em dioxano (5 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido, o bruto foi diluído com DCM e lavado com 1N de NaOH, a camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida para fornecer um sólido que foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH 9:1). O sólido obtido após esta purificação foi dissolvido em acetonitrila e aquecido a 110°C durante 6 horas, em um tubo selado, em um forno de microondas, em seguida outro ciclo de aquecimento foi realizado (6 horas, 130°C, microondas). O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o bruto foi purificado por H-PLC preparativa.

Rendimento: 11% (óleo amarelo); $[\alpha]_D^{20}$ = +95,19 (c=1,2, CH_3OH); LCMS (TA): 2,80 minutos (Método N); MS (ES+) forneceu m/z: 420,0 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6 353K), δ (ppm): 12,36 (s br, 1H); 8,30 (m, 1H); 8,01 (ddd, 1H); 7,22 (d, 1H); 7,19 (dd, 1H); 6,99 (d, 1H); 4,23 (m, 1H); 3,80 (m, 1H); 3,39 (dd, 1H); 3,27 (ddd, 1H); 3,14 (m, 1H); 2,20 (m, 1H); 1,98-1,76 (m, 2H); 1,66 (m, 1H).

Exemplo 45

{(S)-3-[3-(4-Bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona



45 (A) Cloridrato de (S)-3-[3-(4-bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina

O composto foi preparado iniciando de 1-(4-bromo-1H-pirrol-2-il)-2,2,2-tricloro-etanona (preparada como descrito no Belanger; *Tetrahedron Lett.*; 1979; 2505-2508) de acordo com os procedimentos experimentais descritos nos exemplos 43 (A), 43 (B), 43 (C), 43 (D) e 43 (E).

LCMS (TA): 2,93 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 297,17 (MH+).

45 (B) {(S)-3-[3-(4-Bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona

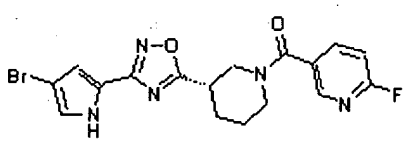
O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1(C), iniciando de cloridrato de (S)-3-[3-(4-bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina, preparado como descrito no exemplo 45 (A), e usando cloreto de 4-fluorobenzoíla como o agente de acilação. O composto final foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 7:3) e em seguida por HPLC preparativa.

Rendimento: 26% (sólido branco); $[\alpha]_D^{20}$ = +123,3 (c=0,73, CH_3OH); LCMS (TA): 6,08 minutos (Método R); MS (ES+) forneceu m/z: 419,1 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6 353K), δ (ppm): 11,89 (s br, 1H); 7,45 (dd, 2H); 7,22 (dd, 2H); 7,06 (d, 1H); 6,75 (d, 1H); 4,22 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,51 (dd, 1H); 3,41-3,21 (m, 2H); 2,24 (m, 1H); 2,04-1,76 (m, 2H); 1,63 (m, 1H).

Exemplo 46

{(S)-3-[3-(4-Bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(6-fluoro-piridin-3-il)-metanona



O composto do título foi preparado seguindo o procedimento experimental descrito no exemplo 28(C), iniciando de cloridrato de (S)-3-[3-(4-

bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina, preparado como descrito no exemplo 45 (A), e usando ácido 6-fluoro-nicotínico como o ácido de escolha.

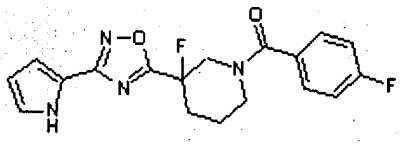
O composto final foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH 99:1) e em seguida por HPLC preparativa.

Rendimento: 30% (sólido gomoso branco); LCMS (TA): 2,72 minutos (Método N); MS (ES+) forneceu m/z: 419,9 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6 353K), δ (ppm): 11,91 (s br, 1H); 8,30 (m, 1H); 8,01 (dd, 1H); 7,21 (dd, 1H); 7,06 (dd, 1H); 6,75 (dd, 1H); 4,23 (m, 1H); 3,76 (m, 1H); 3,55 (dd, 1H); 3,45-3,27 (m, 2H); 2,25 (m, 1H); 2,05-1,76 (m, 2H); 1,67 (m, 1H).

Exemplo 47

(4-Fluoro-fenil)-{3-fluoro-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona



47 (A) Éster de etila de ácido 1-(4-fluoro-benzoil)-piperidina-3-carboxílico

A uma solução resfriada de nipecotato de etila (0,5 mL, 3,21 mmols) em DCM seco (10 mL), cloreto de 4-fluorobenzoíla (380 µL, 3,21 mmols) e em seguida trietilamina (496 µL, 3,54 mmols) foram lentamente adicionados. Após agitar 2 horas em temperatura ambiente, solvente foi removido e o resíduo foi tratado com água e acetato de etila. As fases foram separadas, a camada orgânica foi lavada com 1N de NaOH (duas vezes), com 1N de HCl (duas vezes), e então com salmoura. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida para fornecer 881 mg de um óleo que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Rendimento: 98% (óleo); LCMS (TA): 4,57 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 280,3 (MH+).

47 (B) Éster de etila de ácido 3-fluoro-1-(4-fluoro-benzoil)-piperidina-3-

carboxílico

LHMDS (1N de solução em THF, 3,5 mL, 3,48 mmols) foi lentamente adicionado a uma solução de éster de etila de ácido 1-(4-fluoro-benzoil)-piperidina-3-carboxílico (881 mg, 3,16 mmols) em THF seco (20 mL), resfriado a -78°C, sob atmosfera de nitrogênio. A solução foi agitada a -78°C durante 1 hora, em seguida uma solução de N-fluoro-dibenzenossulfonimida (997 mg, 3,16 mmols) em THF seco (10 mL) foi lentamente adicionada. Após agitar 3 horas a -78°C, a mistura foi deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada em temperatura ambiente durante a noite. 1N de HCl foi lentamente gotejado a 0°C. Solvente foi removido e o resíduo foi tratado com 1N de HCl e acetato de etila. As fases foram separadas e os orgânicos foram lavados com 1N de HCl (3 vezes) e com salmoura, em seguida a camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e evaporada sob vácuo para fornecer um óleo bruto. O óleo foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Rendimento: quantitativo (óleo); LCMS (TA): 4,59 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 298,2 (MH+).

47 (C) Ácido 3-fluoro-1-(4-fluoro-benzoil)-piperidina-3-carboxílico.

Uma solução de éster de etila de ácido 3-fluoro-1-(4-fluoro-benzoil)-piperidina-3-carboxílico (3,16 mmols) e NaOH (126 mg, 3,16 mmols) em água (10 mL) e etanol (10 mL) foi refluxada durante 3 horas. Solvente foi removido. A camada aquosa de resíduo foi diluída com água, lavada duas vezes com DCM e então acidificada com 6N de HCl para ajustar o pH para 1. A camada aquosa foi extraída com DCM. Os orgânicos foram lavados com água, secados sobre sulfato de sódio e evaporados sob pressão reduzida para fornecer 1,3g de sólido amarelo.

Rendimento: quantitativo; LCMS (TA): 3,34 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 270,26 (MH+).

47 (D) (4-Fluoro-fenil)-{3-fluoro-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona.

Uma solução de ácido 3-fluoro-1-(4-fluoro-benzoil)-piperidina-3-carboxílico (450 mg, 1,67 mmol), N-hidróxi-1H-pirrol-2-carboxamidina (209

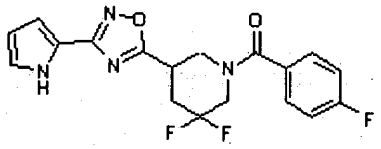
mg, 1,67 mmol), preparada como descrito no exemplo 1(A), HOBT (225 mg, 1,67 mmol), EDCI.HCl (480 mg, 2,5 mmols) e trietilamina (470 µL, 3,34 mmols) em dioxano (25 mL) foi agitada a TA durante 2 horas, em seguida foi refluxada durante 3 horas. Solvente foi removido, o resíduo bruto foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel, eluente: DCM/acetato de etila 20:1) para fornecer 135 mg de (4-fluoro-fenil)-{3-fluoro-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona.

Rendimento: 23% (sólido branco); ponto de fusão = 114,8-118°C; LCMS (TA): 2,82 minutos (Método N); MS (ES+) forneceu m/z: 359,1 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6 353K), δ (ppm): 11,60 (s br, 1H); 7,46 (dd, 2H); 7,25 (dd, 2H); 7,01 (ddd, 1H); 6,79 (ddd, 1H); 6,24 (ddd, 1H); 4,42 (m, 1H); 4,02-3,78 (m, 2H); 3,27 (m, 1H); 2,47-2,24 (m, 2H); 1,96-1,74 (m, 2H).

Exemplo 48

{3,3-Difluoro-5-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona



48 (A) Éster de etila de ácido 5-hidróxi-piperidina-3-carboxílico

Uma solução de ácido 5-hidróxi-piperidina-3-carboxílico (900 mg, 6,2 mmols) e H_2SO_4 (1,5 mL) em etanol absoluto (80 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o éster de etila de ácido 5-hidróxi-piperidina-3-carboxílico bruto foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

Rendimento: 100%; LCMS (TA): 0,63 minuto (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 174,32 (MH+).

48 (B) Éster de etila de ácido 1-(4-fluoro-benzoil)-5-hidróxi-piperidina-3-carboxílico

Uma mistura de éster de etila de ácido 5-hidróxi-piperidina-3-carboxílico (1,08 g, 6,2 mmols), ácido 4-fluorobenzóico (870 mg, 6,2 mmols), HOAt (850 mg, 6,2 mmols), EDCI.HCl (1,78 g, 9,3 mmol) e trietilamina (8,7 mL, 62 mmols) em DCM seco (70 mL) foi mantida sob agitação em tempera-

tura ambiente durante 3 dias, sob atmosfera de nitrogênio. A camada orgânica foi lavada com 2N de HCl (1x40 mL), 5% de Na_2CO_3 (aq) (1x40 mL), salmoura (1x40 mL) e em seguida foi secada sobre Na_2SO_4. O solvente foi removido sob vácuo para fornecer éster de etila de ácido 1-(4-fluoro-benzoil)-5-hidróxi-piperidina-3-carboxílico que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

Rendimento: 100%; LCMS (TA): 2,69 minutos (Método B); MS (ES+) forneceu m/z: 296,24 (MH+).

48 (C) Éster de etila de ácido 1-(4-fluoro-benzoil)-5-oxo-piperidina-3-carboxílico

Uma solução de DMSO (120 µL, 1,65 mmol) em DCM seco (15 mL) foi resfriada a -78°C sob atmosfera de nitrogênio. Cloreto de oxalila (140 µL, 1,5 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada a -78°C durante 15 minutos, em seguida éster de etila de ácido 1-(4-fluoro-benzoil)-5-hidróxi-piperidina-3-carboxílico (300 mg, 1,02 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada a -78°C durante 3 horas, em seguida trietilamina (425 µL, 3,05 mmols) foi adicionada. Agitação a -78°C foi mantida durante 30 minutos, em seguida a reação foi deixada aquecer para temperatura ambiente. DCM (30 mL) foi adicionado e a solução foi lavada com 5% de solução de ácido cítrico (2x40 mL), então solvente foi removido sob pressão reduzida e o éster de etila de ácido 1-(4-fluoro-benzoil)-5-oxo-piperidina-3-carboxílico bruto foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

Rendimento: 63%; LCMS (TA): 2,72 minutos (Método B); MS (ES+) forneceu m/z: 294,24 (MH+).

48 (D) Éster de etila de ácido 5,5-difluoro-1-(4-fluoro-benzoil)-piperidina-3-carboxílico

Uma solução de éster de etila de ácido 1-(4-fluoro-benzoil)-5-oxo-piperidina-3-carboxílico (189 mg, 0,64 mmol) em DCM seco (15 mL) foi resfriada a -78°C sob atmosfera de nitrogênio. DAST (700 µL, 5,2 mmols) foi adicionado, a reação foi deixada aquecer para temperatura ambiente, então agitação foi mantida durante a noite. DCM (30 mL) foi adicionado e a solução foi lavada com 5% de $NaHCO_3$ (aq) (2x40 mL). A camada orgânica foi

secada sobre Na_2SO_4, em seguida solvente foi removido sob pressão reduzida e o éster de etila de ácido 5,5-difluoro-1-(4-fluoro-benzoil)-piperidina-3-carboxílico bruto foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

Rendimento: 96%; LCMS (TA): 3,29 minutos (Método B); MS (ES+) forneceu m/z: 316,22 (MH+).

48 (E) Ácido 5,5-difluoro-1-(4-fluoro-benzoil)-piperidina-3-carboxílico

Uma solução de éster de etila de ácido 5,5-difluoro-1-(4-fluoro-benzoil)-piperidina-3-carboxílico (194 mg, 0,61 mmol) e NaOH (50 mg, 1,22 mmol) em dioxano/H_2O 10/1 (33 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas, em seguida o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi dissolvido em H_2O, em seguida 5% de HCl foram adicionados para ajustar o pH para 2. A fase aquosa foi extraída com AcOEt (3x10 mL), em seguida as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O ácido 5,5-difluoro-1-(4-fluoro-benzoil)-piperidina-3-carboxílico bruto foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

Rendimento: 95%; LCMS (TA): 2,81 minutos (Método B); MS (ES+) forneceu m/z: 288,18 (MH+).

48 (F) {3,3-Difluoro-5-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona

Uma solução de 1H-pirrol-2-carbonitrilo (4,6 mL, 54,3 mmols) e hidroxilamina (50% de sol. aq., 13,3 mL, 217,2 mmols) em etanol (150 mL) foi refluxada durante 4 horas, em seguida o solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer N-Hidróxi-1H-pirrol-2-carboxamidina. Uma mistura de ácido 5,5-difluoro-1-(4-fluoro-benzoil)-piperidina-3-carboxílico (167 mg, 0,58 mmol), HOAT (80 mg, 0,58 mmol) e EDCI.HCl (165 mg, 0,87 mmol) em dioxano (60 mL) foi agitada a 50°C durante 2 horas, em seguida N-hidróxi-1H-pirrol-2-carboxamidina (80 mg, 0,58 mmol) foi adicionada e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 dias, em seguida a 80°C durante a noite.

O solvente foi removido sob pressão reduzida, em seguida o bruto foi dividido entre AcOEt e H_2O. As duas camadas foram separadas e a

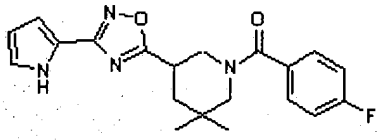
camada orgânica foi lavada com 5% de Na_2CO_3 (aq) (2x10 mL), com salmoura (1x10 mL) e em seguida foi secada sobre Na_2SO_4. O solvente foi removido sob pressão reduzida, em seguida o bruto foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel, eluente: hexano/acetato de etila 70:30) e por HPLC preparativa.

Rendimento: 14% (pó branco); LCMS (TA): 2,9 minutos (Método N); MS (ES+) forneceu m/z: 377,0 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6 353K), δ (ppm): 11,48 (s br, 1H); 7,54 (dd, 2H); 7,28 (dd, 2H); 6,96 (ddd, 1H); 6,75 (ddd, 1H); 6,22 (ddd, 1H); 4,40 (m, 1H); 4,15 (m, 1H); 3,77-3,50 (m, 3H); 2,80-2,56 (m, 2H).

Exemplo 49

{3,3-Dimetil-5-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona



49 (A) Éster de terc-butila de ácido 3,3-dimetil-4-oxo-piperidina-1-carboxílico

Uma solução de éster de terc-butila de ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico (500 mg, 4,2 mmols) em THF seco (10 mL) foi resfriada para 10°C sob atmosfera de nitrogênio. NaH (403 mg, 9,2 mmols) e CH_3I (664 µL, 10,5 mmols) foram adicionadas e a mistura foi agitada a 10°C durante 30 minutos. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o bruto foi dividido entre éter de dietila e salmoura. As duas camadas foram separadas e a camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o éster de terc-butila de ácido 3,3-dimetil-4-oxo-piperidina-1-carboxílico bruto foi usado na etapa seguinte sem outra purificação

Rendimento: 73%; ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 300MHz): 1,05 (s, 6H), 1,45 (s, 9H), 2,50 (t, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,75 (t, 2H).

49 (B) Éster de 3-metila de éster de 1-terc-butila de ácido 5,5-dimetil-4-oxo-piperidina-1,3-dicarboxílico

Uma solução de éster de terc-butila de ácido 3,3-dimetil-4-oxo-

piperidina-1-carboxílico (1,8 g, 7,9 mmols) em THF seco (30 mL) foi resfriada para -78°C sob atmosfera de nitrogênio. LHMDS (1M em THF, 9,5 mL, 9,5 mmols) foi adicionado, agitação foi mantida a -78°C durante 1 hora, em seguida $CNCO_2Me$ (752 µL, 9,5 mmols) foi lentamente adicionado. A mistura foi agitada a -78°C durante 10 minutos, em seguida H_2O (30 mL) foi adicionado. A reação foi deixada aquecer para temperatura ambiente. THF foi removido sob pressão reduzida, em seguida a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3x30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4, então o solvente foi removido sob pressão reduzida e o éster de 3-metila de éster de 1-terc-butila de ácido 5,5-dimetil-4-oxo-piperidina-1,3-dicarboxílico bruto foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

Rendimento: 100%; LCMS (TA): 6,39 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 286,2 (MH+).

49 (C) Éster de metila de ácido 1-(4-fluoro-benzoil)-5,5-dimetil-4-oxo-piperidina-3-carboxílico

Uma solução de éster de 3-metila de éster de 1-terc-butila de ácido 5,5-dimetil-4-oxo-piperidina-1,3-dicarboxílico (200 mg, 0,70 mmol) em DCM (5 mL) foi resfriada a 0°C. HCl (4M em dioxano, 1,5 mL, 6 mmols) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o bruto foi dissolvido em DCM (5 mL). Trietilamina (293 µL, 2,1 mmols) e cloreto de 4-fluorobenzoíla (99 µL, 0,84 mmol) foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A camada orgânica foi lavada com 1M de HCl (2x5 mL), com $NaHCO_3$ (2x5 mL), em seguida foi secada sobre Na_2SO_4. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o bruto foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel, eluente: hexano/acetato de etila 10:1) para produção de éster de metila de ácido 1-(4-fluoro-benzoil)-5,5-dimetil-4-oxo-piperidina-3-carboxílico

Rendimento: 21%; LCMS (TA): 5,28 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 308,16 (MH+).

49 (D) Éster de metila de ácido 1-(4-fluoro-benzoil)-4-hidróxi-5,5-dimetil-

piperidina-3-carboxílico.

A uma solução de éster de metila de ácido 1-(4-fluoro-benzoil)-5,5-dimetil-4-oxo-piperidina-3-carboxílico (80 mg, 0,26 mmol) em MeOH (1 mL), $NaBH_4$ (10 mg, 0,26 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 minutos, em seguida acetona (5 mL) foi adicionada. O solvente foi removido sob pressão reduzida, o bruto foi dissolvido em acetato de etila e lavado com 1M de HCl (2x5 mL). O éster de metila de ácido 1-(4-fluoro-benzoil)-4-hidróxi-5,5-dimetil-piperidina-3-carboxílico bruto foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

Rendimento: 100%; LCMS (TA): 3,73 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 310,29 (MH+).

49 (E) Éster de metila de ácido 1-(4-fluoro-benzoil)-5,5-dimetil-1,2,5,6-tetraidro-piridina-3-carboxílico

Uma solução de éster de metila de ácido 1-(4-fluoro-benzoil)-4-hidróxi-5,5-dimetil-piperidina-3-carboxílico (280 mg, 0,91 mmol) em DCM (10 mL) foi resfriada a 0°C, em seguida trietilamina (380 µL, 2,73 mmols) e MsCl (106 µL, 1,37 mmol) foram adicionados. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas, em seguida a solução foi lavada com H_2O (2x10 mL) e secada sobre Na_2SO_4. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o bruto foi dissolvido em tolueno (5 mL). DBU (272 µL, 1,82 mmol) foi adicionado e a mistura foi aquecida a 80°C durante 30 minutos. A solução foi diluída com DCM e lavada com 1M de HCl (2x15 mL). A camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4, em seguida o solvente foi removido sob pressão reduzida. O bruto foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel, eluente: DCM/Metanol 100:1) para produção de éster de metila de ácido 1-(4-fluoro-benzoil)-5,5-dimetil-1,2,5,6-tetraidro-piridina-3-carboxílico

Rendimento: 48%; LCMS (TA): 4,86 minutos (Método D) MS (ES+) forneceu m/z: 292,24 (MH+).

49 (F) Éster de metila de ácido 1-(4-fluoro-benzoil)-5,5-dimetil-piperidina-3-carboxílico

A uma suspensão de 10% de Pd/C (20 mg) em EtOH (10 mL), éster de metila de ácido 1-(4-fluoro-benzoil)-5,5-dimetil-1,2,5,6-tetraidro-

piridina-3-carboxílico (125 mg, 0,43 mmol) foi adicionado. A mistura foi hidrogenada (2,81 kg/cm^2, temperatura ambiente) durante a noite. A mistura foi então filtrada sobre uma almofada de celite, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o bruto foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel, eluente: hexano/acetato de etila 80:20) para produção de éster de metila de ácido 1-(4-fluoro-benzoil)-5,5-dimetil-piperidina-3-carboxílico

Rendimento: 37%; LCMS (TA): 4,88 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 294,25 (MH+).

49 (G) 1-(4-fluoro-benzoil)-5,5-dimetil-piperidina-3-carboxilato de lítio

A uma solução de éster de metila de ácido 1-(4-fluoro-benzoil)-5,5-dimetil-piperidina-3-carboxílico (43 mg, 0,15 mmol) em THF/MeOH 1:1 (5 mL), LiOH (4 mg, 0,15 mmol) e H_2O (100 µL) foram adicionados. A mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, em seguida o solvente foi removido sob pressão reduzida e o 1-(4-fluoro-benzoil)-5,5-dimetil-piperidina-3-carboxilato de lítio bruto foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

Rendimento: 100%; LCMS (TA): 4,02 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 280,26 (MH+).

49 (H) {3,3-Dimetil-5-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona

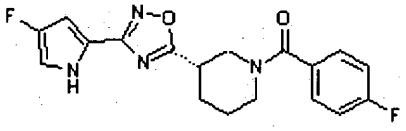
Uma mistura de 1-(4-fluoro-benzoil)-5,5-dimetil-piperidina-3-carboxilato de lítio (42 mg, 0,15 mmol), HOAT (20 mg, 0,15 mmol) e EDCI.HCl (43 mg, 0,23 mmol) em dioxano (2 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos. N-Hidróxi-1H-pirrol-2-carboxamidina (19 mg, 0,15 mmol, preparada como descrito no exemplo 1(A)) e trietilamina (41 µL, 0,30 mmol) foram adicionadas. A mistura foi agitada durante 3 dias em temperatura ambiente, em seguida a 80°C durante 4 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida, em seguida o bruto foi dissolvido em DCM e lavado com 5% de Na_2CO_3 (aq) (2x5 mL). A camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4, em seguida o solvente foi removido sob pressão reduzida e o bruto foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel; eluente: DCM/metanol 98:2).

Rendimento: 60% (sólido branco); LCMS (TA): 3,09 minutos (Método N); MS (ES+) forneceu m/z: 369,2 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6 353K), δ (ppm): 11,42 (s br, 1H); 7,50 (dd, 2H); 7,25 (dd, 2H); 6,96 (dd, 1H); 6,73 (dd, 1H); 6,21 (dd, 1H); 4,47 (m, 1H); 3,71 (m, 1H); 3,46 (m, 1H); 3,21-3,04 (m, 2H); 2,00 (m, 1H); 1,74 (dd, 1H); 0,99 (s, 3H); 0,96 (s, 3H).

Exemplo 50

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona



50(A) Éster de metila de ácido (S)-4-oxo-*N*-Boc-pirrolidina-2-carboxílico

Uma solução de DMSO (1,38 mL, 19,5 mmols) em DCM seco (30 mL) foi resfriada para -78°C e cloreto de oxalila (1,65 mL, 18 mmols) foi adicionado. Após agitar a -78°C sob N_2 durante 15 minutos, éster de metila de prolina de *N*-Boc-*trans*-4-hidróxi (3,07g, 12,5 mmols) foi adicionado e a solução resultante agitada durante 4 horas a -50°C sob N_2. Trietilamina (5 mL, 36 mmols) foi adicionada, e a solução deixada aquecer lentamente para temperatura ambiente, em seguida agitada durante a noite. A solução foi diluída com aprox. 50 mL de DCM, então lavada duas vezes com 10% de solução aquosa de ácido cítrico, em seguida com água e com salmoura. A solução foi secada sobre sulfato de sódio e o solvente removido para fornecer o produto como um óleo amarelo pálido.

Rendimento: 100%; LCMS (TA): 3,53min (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 244 (MH+).

50(B) Éster de metila de ácido (S)-4,4-difluoro-*N*-Boc-pirrolidina-2-carboxílico.

Uma solução de éster de metila de ácido (S)-4-oxo-*N*-Boc-pirrolidina-2-carboxílico (1 g, 4,1 mmols) em DCM seco (10 mL) foi resfriada para -78°C sob N_2, e então trifluoreto de enxofre de dietilamino (1,95 mL, 16 mmols) foi

adicionado. A mistura foi agitada a -78°C durante 10 minutos, em seguida deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada sob N_2 durante 2 horas. Gelo foi adicionado e a solução foi então basificada com 5% de $NaHCO_3$ (aq) e extraída três vezes com DCM. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com 5% de solução de $NaHCO_3$ (aq), água e salmoura, secados sobre sulfato de sódio e o solvente removido para fornecer o requerido produto como um óleo amarelo.

Rendimento: 99%; LCMS (TA): 5,03 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 266 (MH+).

50(C) Trifluoroacetato de éster de metila de ácido (S)-4,4-difluoropirrolidina-2-carboxílico

Éster de metila de ácido (S)-4,4-difluoro-*N*-Boc-pirrolidina-2-carboxílico (1,08 g, 4,07 mmols) foi dissolvido em TFA (5 mL) e agitado sob N_2 durante 30 minutos. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo dissolvido em MeOH, carregado sobre uma coluna de permuta de íon SCX, lavado com MeOH e DCM, em seguida eluído com 5% de NH_3 em MeOH. O solvente foi removido para fornecer o produto como um óleo marrom pálido.

Rendimento: 77%; LCMS (TA): 0,63 minuto (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 166 (MH+).

50(D) Éster de metila de ácido (S)-4,4-difluoro-*N*-tosil-pirrolidina-2-carboxílico

Cloreto de tosila (667 mg, 3,5 mmols) e trietilamina (550 µL, 4 mmols) foram adicionados a uma solução de trifluoroacetato de éster de metila de ácido (S)-4,4-difluoropirrolidina-2-carboxílico (520 mg, 3,15 mmols) em DCM e a mistura resultante foi agitada durante dois dias. A solução foi lavada duas vezes com 10% de solução de ácido cítrico, em seguida com 5% de solução de $NaHCO_3$ e com salmoura, secada e o solvente removido. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (cartucho de sílica-gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexano/acetato de etila 70:30) para fornecer o produto como um óleo incolor que solidificou-se em repouso.

Rendimento: 76%; LCMS (TA): 5,2 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 320 (MH+).

50(E) Éster de metila de ácido 4-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico.

Sódio (830 mg, 35 mmols) foi dissolvido em MeOH seco (10 mL) sob N_2 e então adicionado a uma solução de éster de metila de ácido (S)-4,4-difluoro-*N*-tosil-pirrolidina-2-carboxílico (765 mg, 2,4 mmols) em MeOH seco (10 mL). A solução foi agitada sob N_2 durante 2 horas e então o solvente foi removido sob vácuo. 10% de solução aquosa de ácido cítrico (30 mL) foram adicionados e a solução extraída três vezes com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de sódio e o solvente removido. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (cartucho de sílica-gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexano/acetato de etila 75:25) para fornecer o produto como um sólido branco.

Rendimento: 77%; LCMS (TA): 3,7 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 112 $[M\text{-}OMe]^+$

50(F) Ácido 4-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico

Éster de metila de ácido 4-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico (264 mg, 1,85 mmol) e NaOH (75 mg, 1,9 mmol) foram dissolvidos em 1:1 dioxano/água (10 mL) e agitados durante a noite. O solvente foi removido, 10% de solução aquosa de ácido cítrico (20 mL) adicionados e a solução extraída três vezes com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados sobre sulfato de sódio e o solvente removido para fornecer o produto como um sólido branco.

Rendimento: 97% LCMS (TA): 2,7 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 130 (MH+).

50(G) Amida de ácido 4-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico

Diimidazol de carbonila (340 mg, 2,1 mmols) foi adicionado a uma solução de ácido 4-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico (230 mg, 1,78 mmol) em MeCN (10 mL) e agitado durante 90 minutos. Solução de NH_4OH concentrada (2 mL) foi adicionada e a mistura resultante refluxada durante 90 minutos. O solvente foi removido, 10% de solução de ácido cítrico (10 mL) foram adicionados e a solução extraída três vezes com EtOAc. Os extratos

orgânicos foram combinados, secados sobre sulfato de sódio e o solvente removido para fornecer o produto como um sólido branco.

Rendimento: 100% LCMS (TA): 2,1 minutos (Método G); MS (ES+) forneceu m/z: 129 (MH+).

50(H) 4-Fluoro-1H-pirrol-2-carbonitrila.

Uma solução de amida de ácido 4-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico (210 mg, 1,7 mmol) em oxicloreto de fósforo (5 mL) foi aquecida a 100°C durante 5 minutos, resfriada, gelo foi adicionado, basificado com solução de NH_4OH conc., em seguida extraído três vezes com EtOAc. Os extratos orgânicos foram combinados, secados e o solvente removido para fornecer o produto como um óleo marrom pálido

Rendimento: 90% LCMS (TA): 3,5 minutos (Método G); MS (ES+) forneceu m/z: 111 (MH+).

50(I) 4-Fluoro-*N*-hidróxi-1H-pirrol-2-carboxamidina

50% de solução de hidroxilamina em água (1,2 mL, 20 mmols) foram adicionados a uma solução de 4-fluoro-1H-pirrol-2-carbonitrilo (176 mg, 1,6 mmol) em etanol (3 mL) e aquecidos sob refluxo durante 1 hora. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo purificado por cromatografia instantânea (cartucho de sílica-gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexano/acetato de etila 0:100) para fornecer o produto como um sólido branco.

Rendimento: 95% LCMS (TA): 1,4 minuto (Método G); MS (ES+) forneceu m/z: 144 (MH+).

50(J) Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico

Uma mistura de ácido (S)-N-Boc-nipecótico (229 mg, 1 mmol), HOAT (163 mg, 1,2 mmol), EDCI.HCl (230 mg, 1,2 mmol) em DCM seco (10 mL) foi agitada sob N_2 durante 10 minutos, em seguida 4-fluoro-*N*-hidróxi-1H-pirrol-2-carboxamidina (131 mg, 0,92 mmol) foi adicionado e a solução agitada durante a noite. A solução foi lavada com água, 10% de solução de ácido cítrico e 5% de solução de $NaHCO_3$, secada sobre sulfato de sódio e o solvente removido para fornecer um resíduo que foi purificado por cromato-

grafia instantânea (cartucho de sílica-gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexano/acetato de etila 80:20). O sólido desse modo obtido foi dissolvido em acetonitrila (2 mL) e aquecido em um tubo selado a 75°C durante 90 minutos em um reator de microondas. O solvente foi removido e o resíduo bruto foi purificado por cromatografia instantânea (cartucho de sílica-gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexano/acetato de etila 80:20) para fornecer o produto como um sólido branco.

Rendimento: 64%; LCMS (TA): 5,8 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 337 (MH+).

50(K) Sal de trifluoroacetato de (S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina

Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico (200 mg, 0,59 mmol) foi dissolvido em DCM (5 mL) e ácido trifluoroacético (2 mL) adicionado. A solução foi agitada durante 30 minutos e então o solvente removido e secado sob vácuo elevado.

Rendimento: 100%; LCMS (TA): 2,6 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 237 (MH+).

50(L) (4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona.

Sal de trifluoroacetato de (S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (104 mg, 0,3 mmol) foi dissolvido em DCM (5 mL) e cloreto de 4-fluoro-benzoíla (49 µL, 0,4 mmol) foi adicionado seguido por trietilamina (125 µL, 0,9 mmol). A solução foi agitada durante 1 hora, em seguida lavada com 0,1 M de solução de HCl, com 0,1 M de NaOH e o solvente removido. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (cartucho de sílica-gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexano/acetato de etila 30:70) para fornecer o produto como um sólido branco.

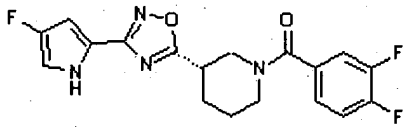
Rendimento: 68%; $[\alpha]_D^{20}$ = +116,6 (c=0,5, MeOH); ponto de fusão = 146,5-147,2°C; LCMS (TA): 2,84 minutos (Método N); MS (ES+) forneceu m/z:

359,1 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6 353K), δ (ppm): 11,38 (s br, 1H); 7,46 (dd, 2H); 7,42 (dd, 2H); 6,83 (m, 1H); 6,53 (m, 1H); 4,22 (dd, 1H); 3,76 (dt, 1H); 3,50 (dd, 1H); 3,40-3,21 (m, 2H); 2,24 (m, 1H); 2,03-1,76 (m, 2H); 1,64 (m, 1H).

Exemplo 51

(3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

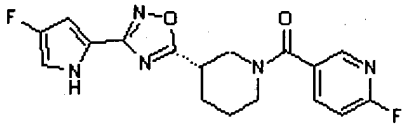


Sal de trifluoroacetato de (S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (104 mg, 0,3 mmol) (preparado como descrito no exemplo 50(K)) foi dissolvido em DCM (5 mL) e cloreto de 3,4-difluorobenzoíla (50 µL, 0,4 mmol) foi adicionado seguido por trietilamina (125 µL, 0,9 mmol). A solução foi agitada durante 1 hora, em seguida lavada com 0,1 M de solução de HCl, com 0,1 M de NaOH e então o solvente foi removido. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (cartucho de sílica-gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexano/acetato de etila 30:70) para fornecer o produto como um sólido branco. Rendimento: 63%; $[\alpha]_D^{20}$ = +111,2 (c=0,5, MeOH); ponto de fusão = 147,5-148,2°C; LCMS (TA): 2,91 minutos (Método N); MS (ES+) forneceu m/z: 377,0 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6 353K), δ (ppm): 11,39 (s br, 1H); 7,50-7,39 (m, 2H); 7,25 (m, 1H); 6,84 (m, 1H); 6,53 (m, 1H); 4,20 (dd, 1H); 3,74 (dt, 1H); 3,51 (dd, 1H); 3,42-3,23 (m, 2H); 2,23 (m, 1H); 2,02-1,75 (m, 2H); 1,65 (m, 1H).

Exemplo 52

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona.



52(A) Sal de cloridrato de (S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-

[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina.

Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico (120 mg, 0,36 mmol) (preparado como descrito no exemplo 50(J)) foi dissolvido em DCM (1 mL) e 4M de HCl em dioxano (2 mL) adicionados. A solução foi agitada durante 30 minutos em temperatura ambiente e então o solvente removido e secado sob vácuo elevado.

Rendimento: 100%; LCMS (TA): 2,6 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 237 (MH+).

52(B) (6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

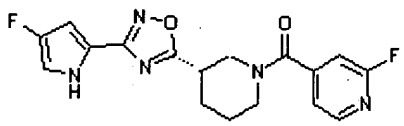
Uma mistura de ácido 6-fluoro nicotínico (56 mg, 0,4 mmol), HOAT (68 mg, 0,5 mmol), EDCI.HCl (96 mg, 0,5 mmol) em DCM seco (10 mL) foi agitada sob N_2 durante 10 minutos em temperatura ambiente, em seguida sal de cloridrato de (S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (98 mg, 0,36 mmol) e trietilamina (83 μL, 0,6 mmol) foram adicionadas e a solução agitada durante 1 hora em temperatura ambiente. A solução foi lavada com água e com 0,2 M de solução de NaOH, secada e o solvente removido para fornecer um resíduo que foi purificado por cromatografia instantânea (cartucho de sílica-gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexano/acetato de etila 30:70) para fornecer o produto como uma goma incolor.

Rendimento: 77%; $[\alpha]_D^{20}$ = +72 (c = 0,3, MeOH); LCMS (TA): 3,27 minutos (Método P); MS (ES+) forneceu m/z: 360,1 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6 353K), δ (ppm): 11,45 (s br, 1H); 8,31 (m, 1H); 8,02 (ddd, 1H); 7,22 (dd, 1H); 6,85 (dd, 1H); 6,54 (d, 1H); 4,23 (m, 1H); 3,77 (m, 1H); 3,55 (dd, 1H); 3,46 - 3,26 (m, 2H); 2,23 (m, 1H); 2,04 - 1,75 (m, 2H); 1,67 (m, 1H).

Exemplo 53

(2-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona.

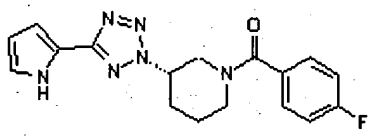


Uma mistura de ácido 2-fluoroisonicotínico (42 mg, 0,3 mmol), HOAT (41 mg, 0,3 mmol), EDCI.HCl (58 mg, 0,3 mmol) em DCM seco (10 mL) foi agitada em temperatura ambiente sob N_2 durante 10 minutos, em seguida sal de cloridrato de (S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (63 mg, 0,23 mmol) (preparado como descrito no exemplo 52(A)) e trietilamina (83 µL, 0,6 mmol) foram adicionados e a solução agitada durante a noite em temperatura ambiente. A solução foi lavada com água e com 0,2M de solução de NaOH, secada e o solvente removido para fornecer um resíduo que foi purificado por cromatografia instantânea (cartucho de sílica-gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexano/acetato de etila 0:100) para fornecer o produto como uma goma incolor. Rendimento: 73%; $[\alpha]_D^{20}$ = +110 (c=0,7, MeOH); LCMS (TA): 2,50 minutos (Método N); MS (ES+) forneceu m/z: 360,3 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6 353K), δ (ppm): 11,44 (s br, 1H); 8,32 (d, 1H); 7,33 (ddd, 1H); 7,15 (m, 1H); 6,86 (dd, 1H); 6,54 (d, 1H); 4,18 (m, 1H); 3,71 (m, 1H); 3,53 (dd, 1H); 3,45 - 3,22 (m, 2H); 2,22 (m, 1H); 2,04 - 1,75 (m, 2H); 1,67 (m, 1H).

Exemplo 54

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-tetrazol-2-il]-piperidin-1-il}-metanona.



54(A) (4-Fluoro-fenil)-((R)-3-hidróxi-piperidin-1-il)-metanona

Uma mistura de cloridrato de piperidina de (R)-3-hidróxi (0,2 g, 1,45 mmol), 4-fluoro benzóico ácido (0,204 g, 1,45 mmol), EDC.HCl (0,42 g, 2,18 mmols), HOBT (0,196 g, 1,45 mmol), trietilamina (320 µL, 4,36 mmols) em diclorometano (10 mL) foi agitada sob atmosfera de nitrogênio durante a noite em temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com diclorometano (20 mL) e lavada subseqüentemente com 0,1 N de HCl (2 vezes), com 0,1N de NaOH (2 vezes) e então com salmoura. A camada orgânica foi

secada sobre sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida para fornecer um óleo amarelo pálido (275 mg), que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Rendimento: 85%; $[\alpha]_D^{20}$ = -8,7 (c=0,615, $CHCl_3$); LCMS (TA): 3,1 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 224,0 (MH+).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ(ppm): 7,43 (dd, 2H); 7,08 (dd, 2H); 4,00 - 3,14 (m br, 5H); 2,27 (s br, 1H); 1,98 - 1,76 (m, 2H); 1,74 - 1,55 (m, 2H).

54(B) 5-(1H-Pirrol-2-il)-2H-tetrazol

2-Cianopirrol (300 µL, 3,55 mmols), azida de sódio (275 mg, 4,25 mmols) e cloreto de amônio (134 mg, 4,25 mmols) foram dissolvidos em DMF (1 mL) e aquecido em um tubo selado em um reator de microondas durante 20 minutos a 120°C, em seguida durante 25 minutos a 160°C e então durante 5 minutos a 180°C. Após resfriamento, o tubo foi aberto para liberar a pressão gerada durante a reação e água foi adicionada. A solução foi lavada com EtOAc, acidificada para cerca de pH 3 com 1M de HCl e em seguida extraída três vezes com DCM. Os extratos orgânicos combinados foram secados e o solvente removido para fornecer o produto como um sólido branco.

Rendimento: 57%; LCMS (TA): 1,8 minuto (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 136 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO); δ(ppm): 11,92 (s br, 1H); 7,01 (d, 1H); 6,79 (d, 1H); 6,24 (dd, 1H).

54(C) (4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-tetrazol-2-il]-piperidin-1-il}-metanona.

Diisopropilazadicarboxilato (DIAD, 141 µL, 0,72 mmol) foram adicionados em gotas a 0°C com agitação a uma mistura de 5-(1H-pirrol-2-il)-2H-tetrazol (95 mg, 0,7 mmol), (4-fluoro-fenil)-((R)-3-hidróxi-piperidin-1-il)-metanona (100 mg, 0,36 mmol) e trifenilfosfina sustentada por sólido (PS-PPh_3, ex Argonaut Technologies, carga 2,4 mmols/g, 420 mg, 1 mmol) em diclorometano (4 mL). A mistura foi aquecida em um tubo selado em um reator de microondas a 100°C durante 30 minutos. A resina foi filtrada e lavada com DCM e MeOH. As soluções combinadas foram concentradas sob vácuo

e o resíduo purificado por cromatografia instantânea (cartucho de sílica-gel, gradiente eluente: de DCM/MeOH 100:0 a DCM/MeOH 98:2). O material bruto desse modo recuperado foi então dissolvido em tolueno e passado através de cartucho de sílica-gel (Isolute Instantânea II 2 g, eluído com hexano, em seguida com hexano/éter de dietila 75:25, em seguida com hexano/éter de dietila 60:40, em seguida com DCM/MeOH 98:2).

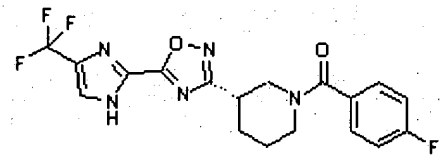
O composto do título foi obtido puro como uma goma incolor.

Rendimento: 30%; LCMS (TA): 6,28 minutos (Método Q); MS (ES+) forneceu m/z: 341,2 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6 368K), δ (ppm): 11,31 (s br, 1H); 7,45 (dd, 2H); 7,19 (dd, 2H); 6,93 (m, 1H); 6,70 (m, 1H); 6,21 (m, 1H); 4,99 (dddd, 1H); 4,31 (dd, 1H); 3,77 (dd, 1H); 3,71 (m, 1H); 3,42 (ddd, 1H); 2,47 - 2,23 (m, 2H); 2,03 - 1,90 (m, 1H); 1,73 (m, 1H).

Exemplo 55

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona



55(A) Éster de etila de ácido 4-trifluorometil-1H-imidazol-2-carboxílico

3,3-Dibromo-1,1,1-trifluoropropanona (1g, 3,7 mmols) foram adicionados a uma solução de triidrato de acetato de sódio (1g, 7,4 mmols) em água (5 mL) e a mistura refluxada durante 30 minutos. Após resfriamento, uma solução de glioxalato de etila (590 µL, 3 mmols) e solução de amônio concentrada (500 µL) em MeOH (2 mL) foram adicionados e a mistura agitada durante 24 horas em temperatura ambiente. O pH foi ajustado para cerca de 8 e a solução extraída três vezes com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram secados e o solvente removido para fornecer o produto como um sólido branco.

Rendimento: 69%; LCMS (TA): 3,31 minutos (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 209 (MH+).

55(B) Sal de sódio de ácido 4-trifluorometil-1H-imidazol-2-carboxílico

Éster de etila de ácido 4-trifluorometil-1H-imidazol-2-carboxílico (245 mg, 1,18 mmol) foi dissolvido em 5M de solução de NaOH (235 µL, 1,18 mmol) e aquecido durante 12 horas a 70°C. O solvente foi removido por destilação azeotrópica com tolueno para fornecer o produto como um sólido branco.

Rendimento: 100%; LCMS (TA): 2,32 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 181 (MH+).

55(C) Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[5-(4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico

Ácido 4-trifluorometil-1H-imidazol-2-carboxílico (417 mg, 2,06 mmols) e éster de terc-butila de ácido (S)-3-(N-hidroxicarbamimidoil)-piperidina-1-carboxílico (500 mg, 2,06 mmols) (preparado como descrito no exemplo 10(C)), foram dissolvidos em dioxano (5 mL). HOAt (561 mg, 4,12 mmols) foram adicionados com agitação, seguido por EDC.HCl (593 mg, 3,1 mmols). A solução foi aquecida a 70°C durante 9 h, resfriada, água foi adicionada e a solução foi extraída três vezes com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram secados e o solvente removido. O sólido desse modo obtido foi dissolvido em acetonitrila (2 mL) e aquecido em um tubo selado a 80°C durante 1 hora em um reator de microondas. O solvente foi removido, o resíduo dissolvido in EtOAc e lavado duas vezes com 5% solução de ácido cítrico, com 1M de NaOH e com salmoura e o solvente removido. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (Biotage sílica-gel, eluído com EtOAc/hexano 10:90) para fornecer o requerido produto.

Rendimento: 10%; LCMS (TA): 4,18 minutos (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 389 (MH+).

55(D) Sal de cloridrato de (S)-3-[5-(4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina

Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[5-(4-Trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico (83 mg, 0,214 mmol) foi dissolvido em uma mistura de 2:1 de DCM/ MeOH (3 mL) e 4M de HCl em dioxano (1 mL) foram adicionados a 0°C. A solução foi agitada sob N_2 durante 2 horas em temperatura ambiente, em seguida o solvente foi re-

movido para fornecer o produto como um sólido branco.

Rendimento: 100%; LCMS (TA): 2,80 minutos (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 289 (MH+).

55(E) (4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

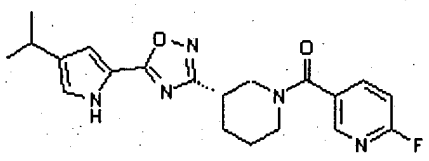
Sal de cloridrato de (S)-3-[5-(4-Trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina (70 mg, 0,214 mmol) foi suspenso em DCM seco (7 mL) a 0°C e trietilamina (63 µL, 0,45 mmol) adicionada, seguido por cloreto de 4-fluorobenzoíla (25 µL, 0,214 mmol). A mistura foi agitada sob N_2 em temperatura ambiente durante 3 horas, em seguida lavada com água, 5% solução de ácido cítrico e salmoura, secada e o solvente removido. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto do título.

Rendimento: 13%; LCMS (TA): 2,76 minutos (Método N); MS (ES+) forneceu m/z: 410,1 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6 353K), δ (ppm): 7,97 (m, 1H); 7,47 (dd, 2H); 7,21 (dd, 2H); 4,28 (m, 1H); 3,83 (m, 1H); 3,38 (dd, 1H); 3,29 - 3,12 (m, 2H); 2,24 (m, 1H); 2,00 - 1,76 (m, 2H); 1,65 (m, 1H).

Exemplo 56

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(4-isopropil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona



56 (A) 3-Metil-2-metileno-butiraldeído

O composto foi preparado como descrito no *Tetrahedron*, 1996, 1231-1234.

Rendimento: 37%; ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): 9,54 (s, 1H), 6,23 (d, 1H), 5,94 (s, 1H), 2,81 (m, 1H), 1,09 (d, 1H).

56 (B) Éster de metila de ácido (tolueno-4-sulfonilamino)-acético

A uma solução de ácido (tolueno-4-sulfonilamino)-acético (2 g, 8,72 mmols) em metanol (60 mL), H_2SO_4 concentrado (1,5 mL) foi adiciona-

do. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas em seguida o solvente foi removido sob pressão reduzida. O bruto foi dissolvido em DCM (20 mL) e a fase orgânica foi lavada com H_2O (1x20 mL), 5% de Na_2CO_3 (aq) (1x20 mL) e salmoura (1x20 mL). A camada orgânica foi seca-
5 da sobre Na_2SO_4 e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O éster de metila de ácido (tolueno-4-sulfonilamino)-acético bruto foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

Rendimento: 98%; LCMS (TA): 3,47 minutos (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 244,03 (MH+).

10 56 (C) Éster de metila de ácido 3-hidróxi-4-isopropil-1-(tolueno-4-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

A uma solução de 3-metil-2-metileno-butiraldeído (850 mg, 8,72 mmols) e éster de metila de ácido (tolueno-4-sulfonilamino)-acético (2,09 g, 8,59 mmols) em THF (60 mL), DBU (2,90 mL, 19,18 mmols) foi adicionado.
15 A mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, em seguida o solvente foi removido sob pressão reduzida e o bruto foi dissolvido in éter de dietila (50 mL). A camada orgânica foi lavada com 1N de HCl (1x50 mL), 5% de $NaHCO_3$ (aq) (1x50 mL) e H_2O (1x50 mL), em seguida ela foi secada sobre Na_2SO_4 e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O éster de
20 metila de ácido 3-hidróxi-4-isopropil-1-(tolueno-4-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico bruto foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

Rendimento: 99%; LCMS (TA): 3,94 minutos (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 341,00 (MH+).

56 (D) Éster de metila de ácido 4-isopropil-1-(tolueno-4-sulfonil)-4,5-
25 diidro-1H-pirrol-2-carboxílico

Uma solução de éster de metila de ácido 3-hidróxi-4-isopropil-1-(tolueno-4-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico (2,89 g, 8,46 mmols) em piridina (30 mL) foi resfriada a 0°C. $POCl_3$ (2 mL) foi adicionado em gotas durante 5 minutos e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 dias. A
30 mistura foi despejada em gelo e diluída com dietiléter. As duas camadas foram separadas e a fase orgânica foi lavada com HCl a 5% (2x20 mL), 5% de $NaHCO_3$ (aq) (2x20 mL) e salmoura (1x20 mL). A camada orgânica foi seca-

da sobre Na_2SO_4 em seguida o solvente foi removido sob pressão reduzida para produzir o éster de metila de ácido 4-isopropil-1-(tolueno-4-sulfonil)-4,5-diidro-1H-pirrol-2-carboxílico bruto, que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

Rendimento: 68%; LCMS (TA): 4,35 minutos (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 324,03 (MH+).

56 (E) Éster de metila de ácido 4-isopropil-1H-pirrol-2-carboxílico

A uma solução de ácido 4-isopropil-1-(tolueno-4-sulfonil)-4,5-diidro-1H-pirrol-2-carboxílico (1,86 g, 5,75 mmols) em tolueno (100 mL), DBU (1,72 mL, 11,50 mmols) foi adicionado. A mistura foi refluxada durante 4 horas, em seguida foi resfriada para temperatura ambiente e diluída com éter de dietila. A camada orgânica foi lavada com 10% HCl (2x100 mL), 5% de $NaHCO_3$ (aq) (2x100 mL) e salmoura (1x100 mL), em seguida ela foi secada sobre Na_2SO_4 e o solvente foi removido sob pressão reduzida para produzir o éster de metila de ácido 4-isopropil-1H-pirrol-2-carboxílico bruto que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

Rendimento: 65%; LCMS (TA): 3,94 minutos (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 168,05 (MH+).

56 (F) Ácido 4-isopropil-1H-pirrol-2-carboxílico

Uma mistura de éster de metila de ácido 4-isopropil-1H-pirrol-2-carboxílico (530 mg, 3,17 mmols) e NaOH (400 mg, 9,51 mmols) em dioxano/H_2O 10/1 (110 mL) foi refluxada durante 4 horas, em seguida agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi dissolvido em H_2O, em seguida 5% de HCl foram adicionados para ajustar o pH para 2. A fase aquosa foi extraída com AcOEt (3x30 mL), em seguida as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 e o solvente foi removido sob pressão reduzida. 4-isopropil-1H-pirrol-2-carboxílico ácido foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

Rendimento: 97%; LCMS (TA): 1,16 minuto (Método H); MS (ES+) forneceu m/z: 154,14 (MH+).

56 (G) Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[5-(4-isopropil-1H-pirrol-2-il)-

[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico

Uma mistura de ácido 4-isopropil-1H-pirrol-2-carboxílico (200 mg, 1,31 mmol), HOAT (180 mg, 1,31 mmol), EDCI.HCl (380 mg, 1,96 mmol) em dioxano (30 mL) foi agitada a 50°C durante 2 horas, em seguida éster de terc-butila de ácido (S)-3-(N-hidroxicarbamimidoil)-piperidina-1-carboxílico (320 mg, 1,31 mmol, preparada como descrito no exemplo 10 (C)) foi adicionado. A mistura foi agitada durante a noite a 80°C, em seguida em temperatura ambiente durante 24 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida, o bruto foi dissolvido em acetato de etila e a camada orgânica foi lavada com 5% de Na_2CO_3 (aq) (2x30 mL) e com salmoura (1x30 mL). a fase orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O bruto foi dissolvido em CH_3CN, trietilamina (182 µL, 1,3 mmol) foram adicionados e a mistura foi aquecida a 130°C durante 5 horas, em um tubo selado, em forno de microondas. O solvente foi removido e o bruto foi purificado através de um cartucho de sílica-gel (eluente: hexano/acetato de etila 80:20) para produção de éster de terc-butila de ácido (S)-3-[5-(4-isopropil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico
Rendimento: 100%; LCMS (TA): 4,72 minutos (Método A); MS (ES+) forneceu m/z: 261,14 (MH+).

56 (H) (6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(4-isopropil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

Uma solução de éster de terc-butila de ácido (S)-3-[5-(4-isopropil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico (500 mg, 1,31 mmol) em DCM (60 mL) foi resfriada a 0°C, em seguida HCl (4M em dioxano, 2 mL, 8 mmols) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 horas, em seguida o solvente foi removido sob pressão reduzida. O bruto foi dissolvido em DCM (50 mL), em seguida ácido 6-fluoro-nicotínico (185 mg, 1,31 mmol), HOAT (180 mg, 1,31 mmol), EDCI.HCl (380 mg, 1,96 mmol) e trietilamina (580 µL, 3,93 mmols) foram adicionadas. A mistura foi agitada durante 3 dias em temperatura ambiente em seguida o solvente foi removido sob pressão reduzida. O bruto foi dissolvido em acetato de etila e a camada orgânica foi lavada com 5% de Na_2CO_3 (aq)

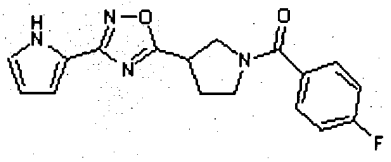
(2x20 mL) e salmoura (1x20 mL). A fase orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O bruto foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel, eluente: hexano/acetato de etila 50:50) para produção de (6-fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(4-isopropil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona.

Rendimento: 26% (óleo marrom); $[\alpha_D]$= +90,8 (c=0,93, CH_3OH); LCMS (TA): 4,23 minutos (Método N); MS (ES+) forneceu m/z: 384,1 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 353K), δ (ppm): 11,71 (s br, 1H); 8,30 (m, 1H); 8,02 (ddd, 1H); 7,20 (dd, 1H); 6,92 (m, 1H); 6,84 (m, 1H); 4,23 (m, 1H); 3,81 (m, 1H); 3,38 (dd, 1H); 3,27 (ddd, 1H); 3,16 - 3,06 (m, 1H); 2,84 (septeto, 1H); 2,19 (m, 1H); 1,97 - 1,75 (m, 2H); 1,66 (m, 1H); 1,21 (d, 6H).

Exemplo 57

(4-Fluoro-fenil)-{3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-pirrolidin-1-il}-metanona.



57(A) Éster de terc-butila de ácido 3-[3-(1H-Pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-pirrolidina-1-carboxílico

A uma solução de 1H-pirrol-2-carbonitrilo (0,110 mL, 1,3 mmol) em EtOH (2 mL), hidroxilamina (50% em peso solução aquosa, 0,318 mL, 5,2 mmols) foi adicionada em temperatura ambiente e a solução foi agitada sob refluxo durante 2 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer N-hidróxi-1H-pirrol-2-carboxamidina que foi usado imediatamente para a etapa seguinte.

Uma mistura de N-hidróxi-1H-pirrol-2-carboxamidina (290 mg, 2,32 mmols), ácido Boc-1-pirrolidina-3-carboxílico (0,5 g, 2,32 mmols), EDCI.HCl (0,668 g, 3,48 mmols) e HOBT (0,358 g, 2,32 mmols) e trietilamina (977 µL, 6,96 mmols) em dioxano (40 mL) foi agitada durante 9 horas sob refluxo, sob atmosfera de nitrogênio. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (20 mL) e acetato de etila (20 mL), as fases foram separadas e a camada orgânica foi lavada seqüencialmente

com água (20 mL x 2 vezes) e com de 1N de NaOH (20 mL x 2 vezes), em seguida com 5% solução de ácido cítrico. A camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida. 647 mg de éster de terc-butila de ácido 3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-pirrolidina-1-carboxílico foram obtidos.

Rendimento: 92%; LCMS (TA): 7,8 minutos (Método F); MS (ES+) forneceu m/z: 305,3 (MH+).

57(B) 5-Pirrolidin-3-il-3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazole cloridrato

3-[3-(1H-Pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-pirrolidina-1-carboxílico éster de terc-butila de ácido (0,64 g, 2,10 mmols) foi dissolvido em DCM (8 mL) e MeOH (0,5 mL) e 8 mL de 4N HCl (solução de dioxano) foram adicionados em gotas a 0°C. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para fornecer 497 mg (Rendimento: 98%) de cloridrato de 5-pirrolidin-3-il-3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol como um sólido branco.

Rendimento: 98%; LCMS (TA): 2,33 minutos (Método F); MS (ES+) forneceu m/z: 205,3 (MH+).

57(C) (4-Fluoro-fenil)-{3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-pirrolidin-1-il}-metanona

A uma suspensão de cloridrato de 5-pirrolidin-3-il-3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol (500 mg, 2,08 mmols) em diclorometano seco (20 mL), trietilamina (0,614 mL, 4,37 mmols) e cloreto de 4-fluorobenzoíla (0,246 mL, 2,08 mmols) foram adicionados em gotas a 0°C. A mistura de reação foi deixada aquecer em temperatura ambiente e agitada sob atmosfera de nitrogênio durante a noite. A solução foi então tratada com de 1N de NaOH (10 mL) e as fases foram separadas. A camada orgânica foi lavada com água (5 mL) e com salmoura (5 mL), em seguida foi secada sobre Na_2SO_4 e evaporada sob pressão reduzida. O bruto foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel, eluente gradiente: de éter de petróleo / acetato de etila 6:4 para éter de petróleo / acetato de etila 1:1) para fornecer 213 mg do composto do título.

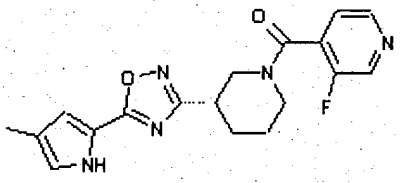
Rendimento: 33% (sólido gomoso bege); LCMS (TA): 5,56 minutos (Método

R); MS (ES+) forneceu m/z: 327,2 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6 353K), δ (ppm): 11,46 (s br, 1H); 7,60 (dd, 2H); 7,23 (dd, 2H); 6,97 (m, 1H); 6,75 (m, 1H); 6,22 (dd, 1H); 4,01 - 3,79 (m, 3H); 3,71 - 3,57 (m, 2H); 2,44 (m, 1H); 2,29 (m, 1H).

Exemplo 58

(3-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona



O composto do título foi preparado seguindo o procedimento experimental descrito no exemplo 28(C), iniciando de cloridrato de (S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina, preparada como descrito no exemplo 28 (B), e usando 3-fluoro-piridina-4-carboxílico ácido como o ácido de escolha.

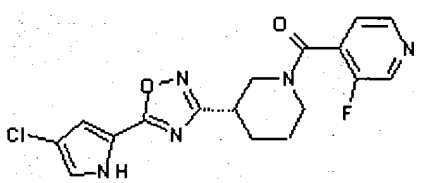
Purificação foi realizada por cromatografia instantânea (sílica-gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 1:2).

Rendimento: 98% (sólido amorfo branco); $[\alpha]_D^{20}$ = +101,8 (c = 0,94; MeOH); LCMS (TA): 1,91 minuto (Método S); MS (ES+) forneceu m/z: 356,1 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6 373 K), δ (ppm): 11,57 (s br 1H); 8,61 (s 1H); 8,50 (dd 1H); 7,43 (dd 1H); 6,89 (s 1H); 6,67 (s 1H); 4,45 (m br 1H); 3,95 (m br 1H); 3,38 (m 1H); 3,30 (m 1H); 3,06 (m 1H); 2,20 (m 1H); 2,11 (s 3H); 1,99 - 1,79 (m 2H); 1,63 (m 1H).

Exemplo 59

{(S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(3-fluoro-piridin-4-il)-metanona



O composto do título foi preparado seguindo o procedimento experimental descrito no exemplo 28(C), iniciando de cloridrato de (S)-3-[5-(4-

cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina, preparada como descrito no exemplo 39 (C), e usando ácido 3-fluoro-piridina-4-carboxílico como o ácido de escolha.

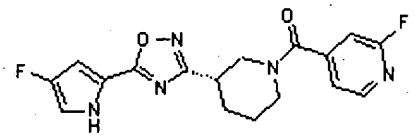
Purificação foi realizada por cromatografia instantânea (sílica-gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 2:8) e em seguida por HPLC preparativa.

Rendimento: 18%; LCMS (TA): 2,01 minutos (Método S); MS (ES+) forneceu m/z: 376,1 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6 373K), δ (ppm): 12,26 (s br 1H); 8,61 (s 1H); 8,50 (d 1H); 7,43 (dd 1H); 7,18 (d 1H); 6,93 (s 1H); 4,51 (m br 1H); 3,87 (m br 1H); 3,46 (m 1H); 3,27 (m 1H); 3,10 (m 1H); 2,21 (m 1H); 2,00 - 1,80 (m 2H); 1,64 (m 1H).

Exemplo 60

(2-Fluoro-piridin-4-il)-{(s)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona



60(A) Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico

Uma mistura de ácido 4-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico (300 mg, 2,33 mmols), preparada como descrito no exemplo 50(F), éster de terc-butila de ácido (S)-3-(N-hidroxicarbamimidoil)-piperidina-1-carboxílico (567 mg, 2,33 mmols), preparada como descrito no exemplo 10 (C), EDCI.HCl (672 mg, 3,5 mmols) e HOBT (315 mg, 2,33 mmols) em dioxano (10 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, em seguida a 80°C durante 24 horas, na presença de peneiras moleculares 3A ativadas. As peneiras moleculares foram filtradas, em seguida o solvente foi removido. Purificação do bruto foi realizada por cromatografia instantânea (sílica-gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 8:2).

Rendimento: 38%; LCMS (TA): 5,91 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 337,0 (MH+).

60(B) Cloridrato de (S)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina

Uma solução de éster de terc-butila de ácido (S)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico (77 mg, 0,23 mmol) em DCM (3 mL) foi resfriada a 0°C, em seguida 4M de HCl em dioxano (1 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas em seguida o solvente foi removido sob pressão reduzida.

Rendimento: quantitativo.

60(C) (2-Fluoro-piridin-4-il)-{(s)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona.

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento experimental descrito no exemplo 28(C), iniciando de cloridrato de (S)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina, preparada como descrito no exemplo 60 (B), e usando ácido 2-fluoro-piridina-4-carboxílico como o ácido de escolha.

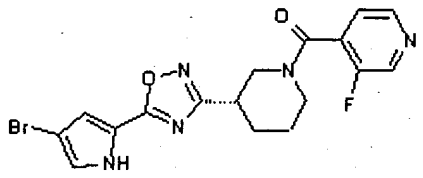
Purificação foi realizada por cromatografia instantânea (sílica-gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 4:6).

Rendimento: 61% (sólido branco); LCMS (TA): 1,97 minuto (Método S); MS (ES+) forneceu m/z: 360,0 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6 353K), δ (ppm): 11,97 (s br 1H); 8,32 (d 1H); 7,34 (m 1H); 7,16 (m 1H); 7,04 (dd 1H); 6,78 (m 1H); 4,24 (m br 1H); 3,76 (m br 1H); 3,46 - 3,05 (m 3H); 2,19 (m 1H); 1,96 - 1,76 (m 2H); 1,66 (m 1H).

Exemplo 61

{(S)-3-[5-(4-Bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(3-fluoro-piridin-4-il)-metanona



61(A) Cloridrato de(S)-3-[5-(4-Bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento ex-

perimental descrito no exemplo 28(A) e 28(B), iniciando de ácido 4-bromo-1H-pirrol-2-carboxílico, preparado como descrito no exemplo 44 (B).

Rendimento: 38%; LCMS (TA): 2,65 minutos (Método E); MS (ES+) forneceu m/z: 297,03 e 299,03.

61(B) {(S)-3-[5-(4-Bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(3-fluoro-piridin-4-il)-metanona

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento experimental descrito no exemplo 28(C), iniciando de cloridrato de (S)-3-[5-(4-bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina, preparado como descrito no exemplo 61 (A), e usando ácido 3-fluoro-piridina-4-carboxílico como o ácido de escolha.

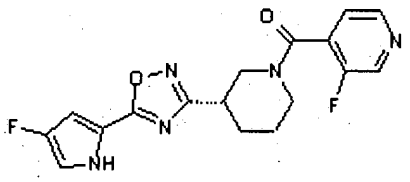
Purificação foi realizada por cromatografia instantânea (sílica-gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 1:2).

Rendimento: 79%; LCMS (TA): 3,12 minutos (Método P); MS (ES+) forneceu m/z: 419,9 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6 373K), δ (ppm): 12,34 (s br, 1H); 8,61 (s, 1H); 8,50 (m, 1H); 7,44 (dd, 1H); 7,22 (d, 1H); 6,99 (s, 1H); 4,98 - 3,86 (m br, 2H); 3,41 (m, 1H); 3,27 (m, 1H); 3,10 (m, 1H); 2,21 (m, 1H); 2,01 - 1,80 (m, 2H); 1,65 (m, 1H).

Exemplo 62

(3-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona



O composto do título foi preparado seguindo o procedimento experimental descrito no exemplo 28(C), iniciando de cloridrato de (S)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina, preparado como descrito no exemplo 60 (B), e usando ácido 3-fluoro-piridina-4-carboxílico como o ácido de escolha.

Purificação foi realizada por cromatografia instantânea (sílica-

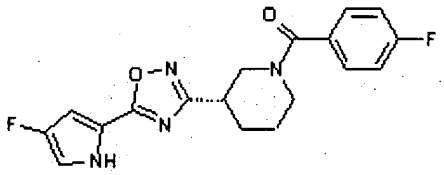
gel, eluente: DCM/MeOH 99:1).

Rendimento: 64%; LCMS (TA): 1,83 minutos (Método S); MS (ES+) forneceu m/z: 360,1 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6 373K), δ (ppm): 11,87 (s br, 1H); 8,62 (s, 1H); 8,51 (m, 1H); 7,43 (dd, 1H); 7,01 (m, 1H); 6,76 (s br, 1H); 4,75 - 4,20 (m br, 2H); 3,41 (m, 1H); 3,28 (m, 1H); 3,10 (m, 1H); 2,20 (m, 1H); 2,01 - 1,79 (m, 2H); 1,64 (m, 1H).

Exemplo 63

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona.



O composto do título foi preparado seguindo o procedimento experimental descrito no exemplo 1(C), iniciando de cloridrato de (S)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina, preparada como descrito no exemplo 60 (B), e usando cloreto de 4-fluorobenzoíla como o agente de acilação.

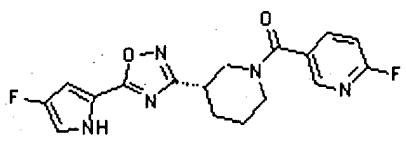
Purificação foi realizada por cromatografia instantânea (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH 98:2).

Rendimento: 31%; LCMS (TA): 2,21 minutos (Método S); MS (ES+) forneceu m/z: 359,1 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6 353K), δ (ppm): 12,01 (s br 1H); 7,47 (dd 2H); 7,23 (dd 2H); 7,04 (m 1H); 6,68 (m 1H); 4,25 (m 1H); 3,83(m 1H); 3,33 (dd 1H); 3,20 (ddd 1H); 3,09(m 1H); 2,20 (m 1H); 1,96 - 1,77 (m 2H); 1,64 (m 1H).

Exemplo 64

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona



O composto do título foi preparado seguindo o procedimento experimental descrito no exemplo 28(C), iniciando de cloridrato de (S)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina, preparada como descrito no exemplo 60 (B), e usando ácido 2-fluoro-piridina-5-carboxílico como o ácido de escolha.

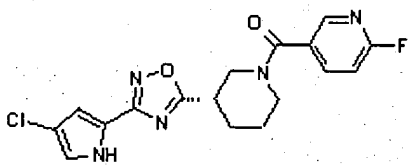
Purificação foi realizada por cromatografia instantânea (sílica-gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 4:6) e em seguida por uma segunda coluna de cromatografia instantânea (sílica-gel, eluente: DCM).

Rendimento: 7% (sólido branco gomoso); LCMS (TA): 1,99 minuto (Método S); MS (ES+) forneceu m/z: 360,1 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6 353K), δ (ppm): 11,99 (s br 1H); 8,31 (m 1H); 8,02 (ddd 1H); 7,21 (ddd 1H); 7,05 (dd 1H); 6,78 (m 1H); 4,24 (m 1H); 3,80 (m 1H); 3,38 (dd 1H); 3,27 (ddd 1H); 3,13 (m 1H); 2,20 (m 1H); 1,97 - 1,77 (m 2H); 1,76 (m 1H).

Exemplo 65

{(S)-3-[3-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(6-fluoro-piridin-3-il)-metanona



O composto do título foi preparado seguindo o procedimento experimental descrito no exemplo 28(C), iniciando de cloridrato de (S)-3-[3-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina, preparada como descrito no exemplo 43 (E), e usando ácido 2-fluoro-piridina-5-carboxílico como o ácido de escolha.

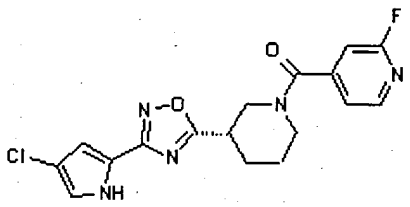
Purificação foi realizada por cromatografia instantânea (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH 40:1). Rendimento: 56% (sólido amorfo branco); [α_D]= +125,0 (c = 0,98; MeOH); LCMS (TA): 2,12 minutos (Método S); MS (ES+) forneceu m/z: 376,1 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6 353K), δ (ppm): 11,88 (s br 1H); 8,13 (m 1H); 8,02 (ddd 1H); 7,22 (dd 1H); 7,04 (d 1H); 6,70 (d 1H); 4,23 (m 1H); 3,76 (m 1H); 3,55 (dd 1H); 3,41 (ddd 1H); 3,33 (ddd 1H); 2,25 (m 1H); 1,97 (m 1H); 1,82 (m

1H); 1,68 (m 1H).

Exemplo 66

{(S)-3-[3-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(2-fluoro-piridin-4-il)-metanona



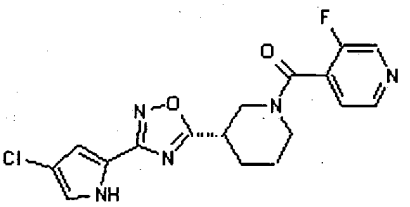
O composto do título foi preparado seguindo o procedimento experimental descrito no exemplo 28(C), iniciando de cloridrato de (S)-3-[3-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina, preparada como descrito no exemplo 43 (E), e usando ácido 2-fluoro-piridina-4-carboxílico como o ácido de escolha.

Purificação foi realizada por cromatografia instantânea (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH 40:1) e em seguida por uma coluna sucessiva de cromatografia instantânea (sílica-gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 2:1).

Rendimento: 66% (sólido amorfo branco); $[\alpha_D]$= +120,6 (c = 0,79; MeOH); LCMS (TA): 2,12 minutos (Método S); MS (ES+) forneceu m/z: 376,1 (MH+). ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 353K), δ (ppm): 11,90 (s br 1H); 8,33 (d 1H); 7,34 (m 1H); 7,16 (m 1H); 7,04 (d 1H); 6,70 (d 1H); 4,16 (m br 1H); 3,70 (m br 1H); 3,54 (dd 1H); 3,41 (m 1H); 3,30 (m 1H); 2,25 (m 1H); 1,96(m 1H); 1,82 (m 1H); 1,67 (m 1H).

Exemplo 67

{(S)-3-[3-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(3-fluoro-piridin-4-il)-metanona



O composto do título foi preparado seguindo o procedimento experimental descrito no exemplo 28(C), iniciando de cloridrato de (S)-3-[3-(4-

cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina, preparada como descrito no exemplo 43 (E), e usando ácido 3-fluoro-piridina-4-carboxílico como o ácido de escolha.

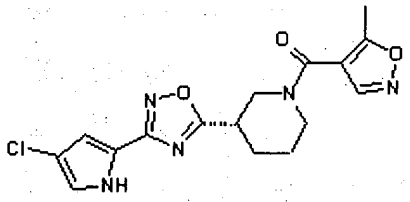
Purificação foi realizada por cromatografia instantânea (sílica-gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 2:1).

Rendimento: 84% (sólido amorfo branco); $[\alpha_D]$= +107,7 (c = 1,09; MeOH); LCMS (TA): 2,00 minutos (Método S); MS (ES+) forneceu m/z: 376,1 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 353K), δ (ppm): 11,90 (s br 1H); 8,65 (s 1H); 8,52 (dd 1H); 7,44 (dd 1H); 7,04 (d 1H); 6,70 (m br 1H); 4,51 (m br 1H); 4,07 (m br 1H); 3,57 (dd 1H); 3,38 (m 2H); 2,25 (m 1H); 1,99(m 1H); 1,83(m 1H); 1,66 (m 1H).

Exemplo 68

{(S)-3-[3-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona



O composto do título foi preparado seguindo o procedimento experimental descrito no exemplo 28(C), iniciando de cloridrato de (S)-3-[3-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina, preparada como descrito no exemplo 43 (E), e usando ácido 5-metil-isoxazole-4-carboxílico como o ácido de escolha.

Purificação foi realizada por cromatografia instantânea (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH 40:1).

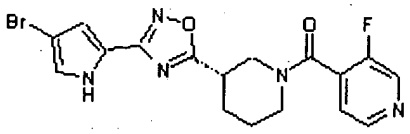
Rendimento: 38% (sólido amorfo branco); $[\alpha_D]$= +95,1 (c = 0,54; MeOH); LCMS (TA): 2,09 minutos (Método S); MS (ES+) forneceu m/z: 362,1 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 373K), δ (ppm): 11,77 (s br 1H); 8,54 (s 1H); 7,02 (m 1H); 6,70 (m 1H); 4,23 (dd 1H); 3,79 (dd 1H); 3,57 (dd 1H); 3,37 (m 2H); 2,47 (d 3H); 2,25 (m 1H); 1,97(m 1H); 1,85 (m 1H); 1,66 (m 1H).

Exemplo 69

{(S)-3-[3-(4-Bromo-1h-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(3-fluoro-

piridin-4-il)-metanona



O composto do título foi preparado seguindo o procedimento experimental descrito no exemplo 28(C), iniciando de cloridrato de (S)-3-[3-(4-bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina, preparada como descrito no exemplo 45 (A), e usando ácido 3-fluoro-piridina-4-carboxílico como o ácido de escolha.

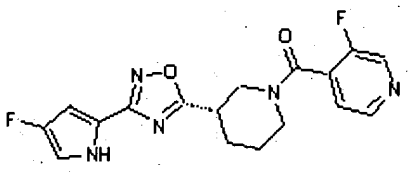
Purificação foi realizada por cromatografia instantânea (sílica-gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexano/acetato de etila 0:100).

Rendimento: 60% (sólido amorfo branco); $[\alpha_D]$= +100,3 (c= 0,525, MeOH); LCMS (TA): 5,20 minutos (Método T); MS (ES+) forneceu m/z: 419,9 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6 353K), δ (ppm): 11,97 (s br 1H); 8,64 (s 1H); 8,52 (dd 1H); 7,45 (dd 1H); 7,08 (m 1H); 6,76 (m br 1H); 4,51 (s br 1H); 4,06 (m br 1H); 3,57 (dd 1H); 3,37 (m 2H); 2,25 (m 1H); 1,99 (m 1H); 1,81 (m 1H); 1,64 (m 1H).

Exemplo 70

(3-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona



O composto do título foi preparado seguindo o procedimento experimental descrito no exemplo 28(C), iniciando de sal de cloridrato de (S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina, preparada como descrito no exemplo 52 (A), e usando ácido 3-fluoro-piridina-4-carboxílico como o ácido de escolha.

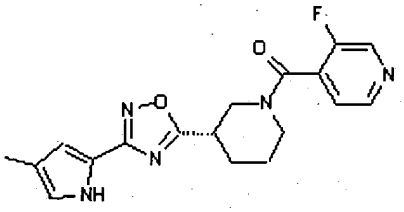
Rendimento: 40% (sólido branco); LCMS (TA): 1,83 minuto (Método S); MS (ES+) forneceu m/z: 360,1 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6 353K), δ (ppm): 11,46 (s br 1H); 8,64 (s 1H); 8,52 (dd

1H); 7,45 (dd 1H); 6,86 (m 1H); 6,54 (m br 1H); 4,49 (m br 1H); 4,07 (m br 1H); 3,56 (dd 1H); 3,34 (m 2H); 2,25 (m 1H); 1,99 (m 1H); 1,82 (m 1H); 1,64 (m 1H).

Exemplo 71

(3-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona.



O composto do título foi preparado seguindo o procedimento experimental descrito no exemplo 28(C), iniciando de trifluoroacetato de (S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina, preparada como descrito no exemplo 31 (E), e usando ácido 3-fluoro-piridina-4-carboxílico como o ácido de escolha.

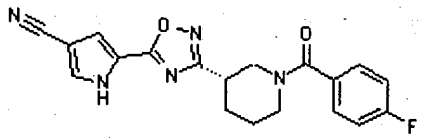
Purificação foi realizada por cromatografia instantânea (sílica-gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 2:1).

Rendimento: 65% (sólido amorfo branco); $[\alpha_D]$= +112,1 (c = 0,80; MeOH); LCMS (TA): 1,89 minuto (Método S); MS (ES+) forneceu m/z: 356,1 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 353K), δ (ppm): 11,16 (s br 1H); 8,65 (s 1H); 8,52 (dd 1H); 7,45 (dd 1H); 6,74 (s 1H); 6,57 (m br 1H); 4,51 (m br 1H); 4,06 (m br 1H); 3,56 (dd 1H); 3,34 (m br 2H); 2,24 (m 1H); 2,08 (s 3H); 1,98(m 1H); 1,82 (m 1H); 1,64 (m 1H).

Exemplo 72

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-ciano-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona



72(A) 5-(2,2,2-Tricloro-acetil)-1H-pirrol-3-carbonitrila

Uma solução de 2,2,2-tricloro-1-(1H-pirrol-2-il)-etanona (1,5 g, 7 mmols) (preparada como descrito no Belanger; *Tetrahedron Lett.*; 1979;

2505-2508) em MeCN (15 mL) foi resfriada para 0°C e isocianato de clorossulfonila (1,32 mL, 15 mmols) foi adicionado. A solução foi deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada durante 3 horas sob N_2, em seguida DMF (5 mL) foi adicionado e a solução agitada durante a noite. Água foi adicionada e a solução extraída três vezes com DCM. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução de $NaHCO_3$ a 5% e o solvente removido. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (cartucho de sílica-gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexano/acetato de etila 40:60) para fornecer o produto como um sólido amarelo pálido.

Rendimento: 85%; LCMS (TA): 5,0 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 237 (MH+).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ(ppm): 9,72 (s br, 1H); 7,10 (s, 1H); 7,09 (s, 1H).

72(B) (4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-ciano-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

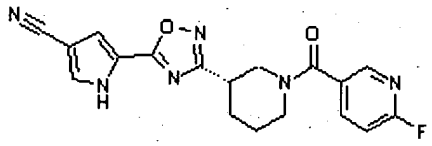
5-(2,2,2-Tricloro-acetil)-1H-pirrol-3-carbonitrila (150 mg, 0,63 mmol), (S)-1-(4-fluoro-benzoil)-N-hidróxi-piperidina-3-carboxamidina (167 mg, 0,63 mmol) (preparada como descrito no exemplo 27(D)), e trietilamina (100 µL, 0,72 mmol) foram dissolvidos em MeCN e aquecidos em um tubo selado em um reator de microondas durante 15 minutos a 100°C, em seguida 1 hora a 100°C, em seguida 30 minutos a 120°C. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (cartucho de sílica-gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexano/acetato de etila 20:80) para fornecer o produto como uma goma incolor que foi então recristalizado from DCM/hexano para fornecer o produto como um sólido branco.

Rendimento: 26%; ponto de fusão = 204,8 - 205,6°C; $[\alpha_D]$ = +87 (c=0,42, MeOH); LCMS (TA): 2,62 minutos (Método S); MS (ES+) forneceu m/z: 366,3 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6 353K), δ (ppm): 13,06 (s br, 1H); 7,87 (d, 1H); 7,46 (dd, 2H); 7,37 (d, 1H); 7,23 (dd, 2H); 4,27 (m, 1H); 3,83 (m, 1H); 3,34 (dd, 1H); 3,21 (ddd, 1H); 3,13 (ddd, 1H); 2,21 (m, 1H); 1,97 - 1,77 (m, 2H); 1,62 (m, 1H).

Exemplo 73

5-{3-[(S)-1-(6-Fluoro-piridina-3-carbonil)-piperidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-1H-pirrol-3-carbonitrilo.



73(A) Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[5-(4-ciano-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-carboxílica

Uma solução de 5-(2,2,2-tricloro-acetil)-1H-pirrol-3-carbonitrila (750 mg, 4,19 mmols) (preparada como descrito no Belanger; *Tetrahedron Lett.*; 1979; 2505-2508), éster de terc-butila de ácido (S)-3-(N-hidroxicarbamimidoil)-piperidina-1-carboxílico (730 mg, 4,11 mmols) (preparada como descrito no exemplo 10(C)), e trietilamina (500 µL, 7,2 mmols) em MeCN (40 mL) foi refluxada durante 3 horas em seguida o solvente removido. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (cartucho de sílica-gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexano/acetato de etila 40:60) para fornecer um sólido branco. Este intermediário foi dissolvido em MeCN (2 mL) e aquecido em um tubo selado em um reator de microondas a 100°C durante 30 minutos, em seguida a 120°C durante 1 hora. A solução foi passada através um cartucho SCX cartridge (eluindo com MeOH), em seguida o solvente foi removido. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (cartucho de sílica-gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexano/acetato de etila 50:50) para fornecer o produto como um sólido branco.

Rendimento: 21%; LCMS (TA): 2,46 minutos (Método I); MS (ES+) forneceu m/z: 344 (MH+).

73(B) Sal de cloridrato de (S)-3-[5-(4-Ciano-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina.

Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[5-(4-ciano-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico (300 mg, 0,9 mmol) foi dissolvido em 4M de HCl em dioxano (3 mL) e agitada em temperatura ambiente sob N_2 durante 90 minutos. O solvente foi removido e o resíduo secado sob vácuo elevado para

fornecer o produto como um sólido branco.

Rendimento: 100%; LCMS (TA): 1,15 minuto (Método I); MS (ES+) forneceu m/z: 244 (MH+).

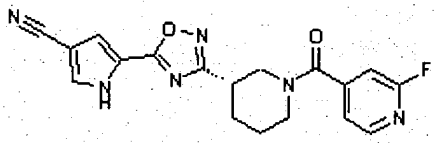
73(C) 5-{3-[(S)-1-(6-Fluoro-piridina-3-carbonil)-piperidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-1H-pirrol-3-carbonitrila.

Uma mistura de ácido 6-fluoro nicotínico (50 mg, 0,35 mmol), HOAT (55 mg, 0,4 mmol), EDCI.HCl (77 mg, 0,4 mmol) em DCM seco (10 mL) foi agitada em temperatura ambiente sob N_2 durante 10 minutos, em seguida sal de cloridrato de (S)-3-[5-(4-ciano-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina (81 mg, 0,3 mmol) e trietilamina (110 µL, 0,8 mmol) foram adicionadas e a solução agitada durante a noite em temperatura ambiente. A solução foi lavada com água e solução de 0,2M de NaOH, secada e o solvente removido para fornecer um resíduo que foi purificado por cromatografia instantânea (cartucho de sílica-gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexano/acetato de etila 30:70) para fornecer o produto como uma goma incolor.

Rendimento: 38%; LCMS (TA): 4,14 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 367,1 (MH+).

Exemplo 74

5-{3-[(S)-1-(2-Fluoro-piridina-4-carbonil)-piperidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-1H-pirrol-3-carbonitrila.



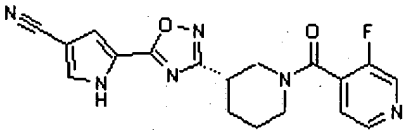
Uma mistura de ácido de 2-fluoro isonicotínico (50 mg, 0,35 mmol), HOAT (55 mg, 0,4 mmol), EDCI.HCl (77 mg, 0,4 mmol) em DCM seco (10 mL) foi agitada em temperatura ambiente sob N_2 durante 10 minutos, em seguida sal de cloridrato de (S)-3-[5-(4-ciano-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina (81 mg, 0,3 mmol) (preparado como descrito no exemplo 73(B)) e trietilamina (110 µL, 0,8 mmol) foram adicionados e a solução agitada durante a noite em temperatura ambiente. A solução foi lavada com água e solução de 0,2 M de NaOH, secada e o solvente removido

para fornecer um resíduo que foi purificado por cromatografia instantânea (cartucho de sílica-gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexano/acetato de etila 30:70) para fornecer o produto como uma goma incolor.

Rendimento: 91%; LCMS (TA): 4,16 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 367,1 (MH+).

Exemplo 75

5-{3-[(S)-1-(3-Fluoro-piridina-4-carbonil)-piperidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-1H-pirrol-3-carbonitrila

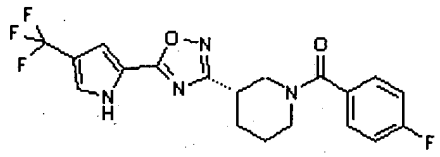


Uma mistura de ácido 3-fluoro isonicotínico (50 mg, 0,35 mmol), HOAT (55 mg, 0,4 mmol), EDCI.HCl (77 mg, 0,4 mmol) em DCM seco (10 mL) foi agitada em temperatura ambiente sob N_2 durante 10 minutos, em seguida sal de cloridrato de (S)-3-[5-(4-ciano-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina (81 mg, 0,3 mmol) (preparado como descrito no exemplo 73(B)) e trietilamina (110 µL, 0,8 mmol) foram adicionadas e a solução agitada durante a noite. A solução foi lavada com água e 0,2 M solução de NaOH, secada e o solvente removido para fornecer um resíduo que foi purificado por cromatografia instantânea (cartucho de sílica-gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexano/acetato de etila 30:70) para fornecer o produto como uma goma incolor.

Rendimento: 61%; LCMS (TA): 3,91 minutos (Método D); MS (ES+) forneceu m/z: 367,1 (MH+).

Exemplo 76

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona



76(A) Éster de 1-terc-butila de éster de 2-bentila de ácido 4-

trifluorometil-pirrol-1,2-dicarboxílico

O composto do título foi preparado de acordo com os procedimentos reportados em X. Qui, F. Qing, *J. Org Chem.* 2002, 67, 7162-7164; e X. Qui, F. Qing, *J. Org. Chem.* 2003, 68, 3614-3617.

76(B) Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[5-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico

Éster de 1-terc-butila de éster de 2-benzila de ácido 4-trifluorometil-pirrol-1,2-dicarboxílico (498 mg, 1,35 mmol) foi suspenso em 4M de HCl em dioxano (4 ml) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 6 horas. Em seguida o solvente foi removido fornecendo um sólido amarelo pálido, que foi dissolvido em EtOH (15 ml) e hidrogenolizado a 1,40 Kg/cm^2, em temperatura ambiente, na presença de 10% de Pd/C (40 mg) durante 2 horas. O catalisador foi filtrado e o filtrado foi concentrado até a secura fornecendo 220 mg de um sólido não totalmente branco. Uma mistura deste produto (163 mg, 0,91 mmol), HOAT (149 mg, 1,1 mmol), EDCI.HCl (211 mg, 1,1 mmol) em DCM seco (20 mL) foi mantida sob agitação em temperatura ambiente durante 30 minutos sob atmosfera de nitrogênio. Em seguida, éster de terc-butila de ácido (S)-3-(N-hidroxicarbamimidoil)-piperidina-1-carboxílico (204 mg, 0,84 mmol) (preparada como descrito no exemplo 10(C)) foi adicionado e a agitação em TA foi mantida durante a noite. A mistura de reação foi diluída com DCM e lavada com água, em seguida com ácido cítrico a 5% (aq) e solução saturada de $NaHCO_3$ (aq). A camada orgânica foi separada, secada sobre Na_2SO_4 e concentrada até a secura fornecendo um sólido bege (261 mg). Este sólido (250 mg) foi suspenso em CH_3CN (3 ml) e aquecido a 100°C sob irradiação de microondas durante 3 horas, em um tubo selado. Em seguida, a solução foi concentrada em vácuo e o resíduo purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 60:40) fornecendo 192 mg de um sólido branco.

Rendimento: 55% (durante 4 etapas); LCMS (TA): 8,2 minutos (Método M); MS (ES+) forneceu m/z: 409,0 (M+23), 287,0 (M-99).

76(C) Cloridrato de 3-[5-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina

Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[5-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico (192 mg, 0,5 mmol) foi dissolvido em 4M de HCl em dioxano (2 mL), e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título, que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Rendimento: quantitativo; LCMS (TA): 1,39 minuto (Método L); MS (ES+) forneceu m/z: 287,0 (M+1).

76(D) (4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona.

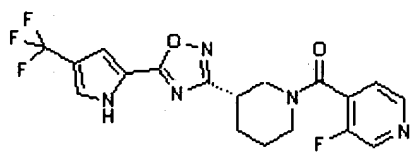
Uma mistura de cloridrato de 3-[5-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina (73 mg, 0,22 mmol), cloreto de 4-fluorobenzoíla (26 µl, 0,22 mmol) e trietilamina (68 µl, 0,48 mmol) em DCM (7 ml), foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 60:40) fornecendo 71 mg de um sólido branco.

Rendimento: 79% (sólido branco); $[\alpha]_D^{20}$ = +94,3 (c=1,0, MeOH); ponto de fusão = 183,5°C; LCMS (TA): 2,49 minutos (Método S); MS (ES+) forneceu m/z: 408,9 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6 353K), δ (ppm): 12,83 (s br, 1H); 7,62 (m, 1H); 7,47 (dd, 2H); 7,22 (dd, 2H); 7,21 (m, 1H); 4,28 (m, 1H); 3,83 (m, 1H); 3,35 (dd, 1H); 3,22 (ddd, 1H); 3,13 (ddd, 1H); 2,21 (m, 1H); 1,97 - 1,78 (m, 2H); 1,63 (m, 1H).

Exemplo 77

(3-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[5-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona.



Uma mistura de ácido 3-fluoro-isonicotínico (43 mg, 0,30 mmol), HOAT (50 mg, 0,37 mmol), EDCI.HCl (71 mg, 0,37 mmol) em DCM seco (8

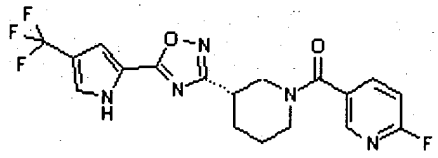
mL) foi mantida sob agitação em temperatura ambiente durante 2 horas sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi adicionada a uma solução de cloridrato de 3-[5-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina (93 mg, 0,28 mmol), preparada como descrito no exemplo 76(C), e trietilamina (50 µL, 0,37 mmol) em DCM (2 mL) e a solução foi mantida sob agitação em temperatura ambiente durante a noite. Em seguida a mistura de reação foi diluída com DCM e lavada com água. A camada orgânica foi separada, secada sobre Na_2SO_4 e concentrada. Purificação por cromatografia instantânea do bruto (sílica-gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 15: 85) forneceu 66 mg de uma espuma branca.

Rendimento: 57% (espuma branca); $[\alpha]_D^{20}$ = +76,4 (c=0,5, MeOH); LCMS (TA): 2,15 minutos (Método S); MS (ES+) forneceu m/z: 410,1 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 373 K), δ (ppm): 12,70 (s br, 1H); 8,61 (s, 1H); 8,50 (dd, 1H); 7,59 (m, 1H); 7,43 (dd, 1H); 7,19 (s br, 1H); 4,86 - 3,65 (m br, 2H); 3,42 (m, 1H); 3,28 (m, 1H); 3,13 (m, 1H); 2,22 (m, 1H); 2,01 - 1,80 (m, 2H); 1,65 (m, 1H).

Exemplo 78

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona.



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 77, iniciando de cloridrato de 3-[5-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina (93 mg, 0,28 mmol), preparada como descrito no exemplo 76(C), e usando ácido 6-fluoro-nicotínico (43 mg, 0,30 mmol) como o ácido de escolha. O composto final foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 30:70).

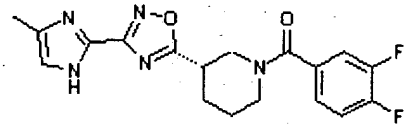
Rendimento: 38% (sólido não totalmente branco); $[\alpha]_D^{20}$ = +124,0 (c=0,5, MeOH); ponto de fusão = 165,7°C; LCMS (TA): 2,26 minutos (Método S); MS (ES+) forneceu m/z: 410,1 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 353K), δ (ppm): 12,80 (s br, 1H); 8,31 (ddd, 1H); 8,03

(ddd, 1H); 7,62 (m, 1H); 7,22 (m, 1H); 7,21 (ddd, 1H); 4,26 (m, 1H); 3,81 (m, 1H); 3,41 (dd, 1H); 3,28 (ddd, 1H); 3,17 (ddd, 1H); 2,22 (m, 1H); 2,00 - 1,78 (m, 2H); 1,68 (m, 1H).

Exemplo 79

(3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona



79(A) N-Hidróxi-4-metil-1H-imidazol-2-carboxamidina

Uma solução de 4-metil-1H-imidazol-2-carbonitrilo (83 mg, 0,776 mmol), preparada de acordo com *Helvetica Chimica Acta*, 2005, *88*, 2454-2469, e NH_2OH (50% água, 0,191 ml, 3,104 mmols) em etanol absoluto (2 ml) foi aquecida ao refluxo durante 1,5 hora. O solvente foi evaporado para fornecer 110 mg de sólido amorfo que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

Rendimento: quantitativo; LC-MS (TA): 0,31 minuto (Método H), MS (ES+) forneceu m/z: 140,9 (MH+).

79(B) Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(4-metil-1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico

HOBT (118 mg, 0,776 mmol) e EDC (222 mg, 1,164 mmol) foram adicionadas a uma solução agitada de ácido (S)-N-Boc-nipecótico (177 mg, 0,776 mmol) em dioxano (1,5 ml) em temperatura ambiente. Após 1 hora, uma solução de N-hidróxi-4-metil-1H-imidazol-2-carboxamidina (0,776 mmol) em dioxano (3 ml) foi adicionada e a mistura agitada em TA durante 24 horas. Acetato de etila foi adicionado e a mistura foi lavada com 5% $NaHCO_3$ (aq); a fase orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 e concentrada. O bruto foi purificado por cromatografia instantânea (cartucho de sílica-gel, eluente: acetato de etila/éter de petróleo 2:1) para fornecer 240 mg de produto puro.

Uma mistura do produto obtido (240 mg, 0,683 mmol) e peneiras moleculares (4A, 50 mg) em acetonitrila (3 ml) foram aquecidas a 130°C du-

rante 3 horas em um tubo selado, sob irradiação de microondas. As peneiras moleculares foram filtradas e a solução foi concentrada. O bruto foi purificado por cromatografia instantânea (cartucho de sílica-gel, eluente: acetato de etila/éter de petróleo 2:1) para fornecer 152 mg de composto do título (óleo viscoso transparente).

Rendimento: 67%; LC-MS (TA): 1,05 minuto (Método H), MS (ES+) forneceu m/z: 334,0 (MH+).

79(C) Diidrocloreto de (S)-3-[3-(4-metil-1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina

Uma mistura de éster de terc-butila de ácido S)-3-[3-(4-metil-1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico (152 mg, 0,456 mmol) e HCl (solução de 4M de dioxano, 0,57 ml) em diclorometano (3 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 20 horas. O solvente foi evaporado para fornecer um sólido branco (140 mg) que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

Rendimento: quantitativo; LC-MS (TA): 0,32 minuto (Método H), MS (ES+) forneceu m/z: 234,1 (MH+).

79(D) (3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona.

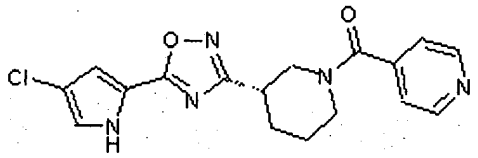
Uma mistura de cloreto de 3,4-difluoro-benzoíla (0,057 ml, 0,456 mmol) em 2 mL de diclorometano foi adicionada a uma solução agitada de diidrocloreto de (S)-3-[3-(4-metil-1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (140 mg, 0,456 mmol) e trietilamina (0,255 ml, 1,824 mmol) em 2 mL de diclorometano a 0°C. Após 30 minutos o solvente foi evaporado, o resíduo foi dividido entre acetato de etila e 5% $NaHCO_3$ (aq). A fase aquosa foi separada e extraída duas vezes com acetato de etila; as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 e concentrada. O bruto foi purificado por cromatografia instantânea (cartucho de sílica-gel, eluente: diclorometano/metanol 20/0,8) para fornecer 118 mg de composto do título (sólido amorfo).

Rendimento: 69%. LCMS (TA): 1,92 minuto (Método N); MS (ES+) forneceu m/z: 374,3 (MH+).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 353 K), δ (ppm): 12,58 (s br, 1H); 7,53 - 7,40 (m, 2H); 7,28 (m, 1H); 6,93 (s, 1H); 4,22 (m, 1H); 3,76 (m, 1H); 3,53 (dd, 1H); 3,42 (ddd, 1H); 3,29 (ddd, 1H); 2,27 (m, 1H); 2,24 (s, 3H); 1,98 (m, 1H); 1,83 (m, 1H); 1,66 (m, 1H).

Exemplo 80

{(S)-3-[5-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-piridin-4-il-metanona

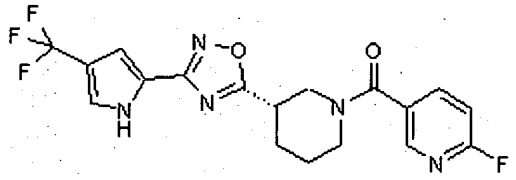


O composto do título foi preparado seguindo o procedimento experimental descrito no exemplo 28(C), iniciando de cloridrato de (S)-3-[5-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina, preparada como descrito no exemplo 39 (C), e usando isonicotínico ácido como o ácido de escolha. Purificação foi realizada por cromatografia instantânea (sílica-gel, eluente: éter de petróleo / acetato de etila 2:8 + 1%NH_4OH).

Rendimento: 38% (sólido branco gomoso); LCMS (TA): 1,62 minuto (Método S); MS (ES+) forneceu m/z: 358,1 (MH+).

Exemplo 81

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[3-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona.



81(A) Amida de ácido 4-trifluorometil-1H-pirrol-2- carboxílico

Diimidazol de carbonila (379 mg, 2,34 mmols) foram adicionados a uma solução de ácido 4-trifluorometil-1H-pirrol-2-carboxílico (350 mg, 1,95 mmol) em MeCN (10 mL) e agitada durante 90 minutos. Solução de NH_4OH concentrada (2 mL) foi adicionada e a mistura resultante refluxada durante 90 minutos. O solvente foi removido, 10% solução de ácido cítrico (10 mL) foram adicionados e a solução extraída três vezes com EtOAc. Os extratos

orgânicos foram combinados, secados sobre sulfato de sódio e o solvente removido para fornecer o produto como um xarope.

Rendimento: 100% LCMS (TA): 1,29 minuto (Método L); MS (ES+) forneceu m/z: 178,9 (MH+).

81(B) 4-Trifluorometil-*N*-hidróxi-1H-pirrol-2-carboxamidina

Uma solução de amida de ácido 4-trifluorometil-1H-pirrol-2-carboxílico (347 mg, 1,95 mmol) em oxicloreto de fósforo (5 mL) foi aquecida a 100°C durante 5 minutos, resfriada, gelo foi adicionado, basificado com solução de NH_4OH conc., em seguida extraído três vezes com EtOAc. Os extratos orgânicos foram combinados, secados e o solvente removido para fornecer um óleo marrom pálido. Este produto foi tratado com 50% de solução de hidroxilamina em água (1,2 mL, 20 mmols) e aquecido sob refluxo durante 1 hora. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo purificado por cromatografia instantânea (cartucho de sílica-gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexano/acetato de etila 0:100) para fornecer o produto como um xarope.

Rendimento: 42% LCMS (TA): 0,93 minuto (Método L); MS (ES+) forneceu m/z: 193,9 (MH+).

81(C) Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico

Uma mistura de ácido (S)-N-Boc-nipecótico (206 mg, 0,90 mmol), HOAT (147 mg, 1,08 mmol), EDCI.HCl (207 mg, 1,08 mmol) em DCM seco (15 mL) foi agitada sob N_2 durante 45 minutos, em seguida 4-trifluorometil-*N*-hidróxi-1H-pirrol-2-carboxamidina (160 mg, 0,83 mmol) foi adicionada e a solução agitada 3 horas. A solução foi lavada com água, 10% de solução de ácido cítrico e 5% de solução de $NaHCO_3$, secada sobre sulfato de sódio e o solvente removido para fornecer um resíduo que foi purificado por cromatografia instantânea (cartucho de sílica-gel, gradiente eluente: de hexano/acetato de etila 100:0 para hexano/acetato de etila 80:20). O sólido desse modo obtido foi dissolvido em acetonitrila (2 mL) e aquecido em um tubo selado a 80°C durante 75 minutos em um reator de microondas. O solvente foi removido e o resíduo bruto foi purificado por cromatografia ins-

tantânea (sílica-gel, éter de petróleo / acetato de etila 70:30) para fornecer o produto como um xarope.

Rendimento: 43 %; LCMS (TA): 2,66 minutos (Método L); MS (ES+) forneceu m/z: 408,9 (MNa+).

81(D) Sal de cloridrato de (S)-3-[3-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina.

Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico (140 mg, 0,36 mmol) foi dissolvido em 4M de HCl em dioxano (2 mL), e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título, que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Rendimento: quantitativo; LCMS (TA): 1,38 minuto (Método L); MS (ES+) forneceu m/z: 286,9 (M+1).

81(E) (4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-Trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

Uma mistura de ácido 6-Fluoro-nicotínico (37 mg, 0,26 mmol), HOAT (38 mg, 0,28 mmol), EDCI.HCl (55 mg, 0,28 mmol) em DCM seco (8 mL) foi mantida sob agitação à temperatura ambiente durante 1,5 hora sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi adicionada a uma solução de sal de cloridrato de (S)-3-[3-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (77 mg, 0,24 mmol) e trietilamina (73 uL, 0,54 mmol) em DCM (2 mL) e a solução foi mantida sob agitação à temperatura ambiente durante a noite. Em seguida a mistura de reação foi diluída com DCM e lavada com água. A camada orgânica foi separada, secada sobre Na_2SO_4 e concentrada. Purificação por cromatografia instantânea do bruto (sílica-gel, éter de petróleo / acetato de etila 50: 50) forneceu 72 mg de um sólido gomoso.

Rendimento: 73%; LCMS (TA): 2,12 minutos (Método L); MS (ES+) forneceu m/z: 409,8 (MH+), 431,9 (M-Na+).

FARMACOLOGIA:

Os compostos fornecidos na presente invenção são modulado-

res alostéricos positivos de mGluR5. Como tal, estes compostos não parecem ligar-se ao sítio de reconhecimento de glutamato ortostérico, e não ativam o mGluR5 sozinhos. Em vez disso, a resposta de mGluR5 a uma concentração de glutamato ou agonista de mGluR5 é aumentada quando os compstos de fórmula I estão presentes. Os compostos de fórmula I são supostos ter seu efeito sobre mGluR5 em virtude de sua capacidade de realçar a função do receptor.

EXEMPLO A

Ensaio de mGluR5 sobre os astrócitos corticais cultivados em rato

Sob exposição a fatores de crescimento (fator de crescimento de fibroblasto básico, fator de crescimento epidérmico), os astrócitos cultivados em rato expressam transcrições de mGluR acopladas ao grupo I -Gq c, a saber mGluR5, porém nenhuma das variantes de união de mGluR1, e como uma conseqüência, uma expressão funcional de receptores de mGluR5 (Miller e outro (1995) J. Neurosci. 15:6103-9): A estimulação de receptores de mGluR5 com agonista seletivo CHPG e o bloqueio total da hidrólise de fosfoinositídeo (PI) induzida por glutamato e subseqüente mobilização de cálcio intracelular com antagonista específico como MPEP confirmam a única expressão de receptores de mGluR5 nesta preparação.

Esta preparação foi estabelecida e usada a fim de avaliar as propriedades dos compostos da presente invenção para aumentar a mobilização de Ca^{2+} induzida por glutamato sem mostrar qualquer atividade significante quando aplicada na ausência de glutamato.

Culura de Astrócitos Corticais Primários:

Culturas gliais primárias foram preparadas de córtices de embriões de 16 a 19 dias de idade de Sprague-Dawley usando uma modificação de métodos descritos por Mc Carthy e de Vellis (1980) J. Cell Biol. 85:890-902 e Miller e outro (1995) J. Neurosci. 15 (9):6103-9. Os córtices foram dissecados e em seguida dissociados por trituração em um tampão estéril contendo 5,36 mM de KCl, 0,44 mM de $NaHCO_3$, 4,17 mM de KH_2PO_4, 137 mM de NaCl, 0,34 mM de NaH_2PO_4, 1 g/L de glicose. O homogeneizado celular resultante foi colocado sobre frascos T175 pre-revestidos com poli-D-lisina

(BIOCOAT, Becton Dickinson Biosciences, Erembodegem, Belgium) em Dubelcco's Modified Eagle's Medium (D-MEM GlutaMAX® I, Invitrogen, Basel, Suíça) tamponado com 25 mM de HEPES e 22,7 mM de $NaHCO_3$, e suplementado com 4,5 g/L glicose, 1 mM de piruvato e 15 % de soro bovino fetal (FBS, Invitrogen, Basel, Suiça), penicillina e estreptomicina e incubado a 37°C com 5% de CO_2. Para subseqüente semeadura, a suplementação de FBS foi reduzida para 10 %. Após 12 dias, as células foram sub-semeadas por tripsinização sobre placas de 384 cavidades pré-revestidas com poli-D-lisina em um uma densidade de 20.000 células por cavidade em tampão de cultura.

Cultura de Astrócitos Corticais Primários:

Culturas gliais primárias foram preparadas de córtices de embriões de 16 a 19 dias de idade de Sprague-Dawley usando uma modificação de métodos descritos por Mc Carthy e de Vellis (1980) J. Cell Biol. 85:890-902 e Miller e outro (1995) J. Neurosci. 15 (9):6103-9. Os córtices foram dissecados e em seguida dissociados por trituração em um tampão estéril contendo 5,36 mM de KCl, 0,44 mM de $NaHCO_3$, 4,17 mM de KH_2PO_4, 137 mM de NaCl, 0,34 mM de NaH_2PO_4, 1 g/L de glicose. O homogeneizado celular resultante foi colocado sobre frascos T175 pre-revestidos com poli-D-lisina (BIOCOAT, Becton Dickinson Biosciences, Erembodegem, Belgium) em Dubelcco's Modified Eagle's Medium (D-MEM GlutaMAX® I, Invitrogen, Basel, Suíça) tamponado com 25 mM de HEPES e 22,7 mM de $NaHCO_3$, e suplementado com 4,5g/L glicose, 1 mM de piruvato e 15 % de soro bovino fetal (FBS, Invitrogen, Basel, Suiça), penicillina e estreptomicina e incubado a 37°C com 5% de CO_2. Para subseqüente semeadura, a suplementação de FBS foi reduzida para 10 %. Após 12 dias, as células foram subsemeadas por tripsinização sobre placas de 384 cavidades pré-revestidas com poli-D-lisina em um uma densidade de 20.000 células por cavidade em tampão de cultura.

Ensaio de Mobilização de Ca^{2+} Usando Astrócitos Corticais de Rato:

Após um dia de incubação, as células foram lavadas com com tampão de ensaio contendo: 142 mM de NaCl, 6 mM de KCl, 1 mM de

Mg_2SO_4, 1 mM de $CaCl_2$, 20 mM de HEPES, 1 g/L de glicose, 0,125 mM de sulfinpirazona, pH 7,4. Após 60 minutos de carga com 4 µM de Fluo-4 (TefLabs, Austin, TX), as células foram lavadas três vezes com 50 µl de Tampão de PBS e ressuspensas em 45 µl de Tampão de ensaio. As placas foram então transferidas para uma Leitora de Placa de Imageamento Fluorométrico (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA) para a avaliação de fluxo de cálcio intracelular. Após monitorar a fluorescência de linha de base durante 10 s, uma solução contendo 10 µM de composto representativo da presente invenção diluído em Tampão de Ensaio (15 µl de diluições de 4X) foi adicionada à placa celular na ausência ou na presença de 300 nM de glutamato. Sob estas condições experimentais, esta concentração induz menos do que 20 % da resposta máxima de glutamato e foi a concentração usada para detectar as propriedades de modulador alostérico positivo dos compostos da presente invenção. A concentração de DMSO final no ensaio foi de 0,3 %. Em cada experiência, a fluorescência foi então monitorada como uma função de tempo durante 3 minutos e os dados analisados empregando-se os Microsoft Excel e GraphPad Prism. Cada ponto de dados foi também avaliado duas vezes.

Os resultados na Figura 1 representam o efeito de 10 µM de Exemplo Nº 1 em culturas celulares expressando mGluR5 cortical primário na ausência ou na presença de 300 nM glutamato. Os dados são expressos como a percentagem de resposta máxima observada com 30 µM de glutamato aplicados às células. Cada gráfico de barra é a média e S.E.M de pontos de dados duplicados e é representativo de três experimentos independentes.

Os resultados mostrados no Exemplo A demonstram que os compostos descritos na presente invenção não têm um efeito *per se* sobre mGluR5. Em vez disso, quando os compostos são adicionados juntamente com um agonista de mGluR5 tal como glutamato, o efeito avaliado é significantemente potenciado em comparação ao efeito do agonista sozinho na mesma concentração. Estes dados indicam que os compostos da presente invenção são moduladores alostérios positivos de receptores de mGluR5 em

preparações nativas.

EXEMPLO B

Ensaio mGluR5 sobre HEK expressando mGluR5 de rato

Cultura Celular

Expressão funcional positiva de células de HEK-293 estavelmente expressando receptor mGluR5 de rato foi determinada avaliando-se as mudanças em Ca^{2+} intracelular usando uma Leitora de Placa de Imageamento Fluorométrico (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA) em resposta ao glutamato ou agonistas e antagonistas de mGluR5 conhecidos seletivos. Produtos TA-PCR de mGluR5 de rato em células HEK-293 foram seqüenciados e descobertos serem 100% idênticos à seqüência de referência Genbank de mGluR5 de rato (NM_017012). As células HEK-293 expressando rmGluR5 foram mantidas em meios contendo DMEM, Soro Bovino Fetal dialisado (10 %), Glutamax® (2 mM), Penicilina (100 unidades/ml), Estreptomicina (100 µg/ml), Geneticina (100 µg/ml) e Higromicina-B (40 µg/ml) a 37°C / 5% de CO2.

Ensaio de mobilização de Ca^{2+} com base em célula fluorescente

Após um dia de incubação, as céluas foram lavadas com tampão de ensaio contendo: 142 mM de NaCl, 6 mM de KCl, 1 mM de Mg_2SO_4, 1 mM de $CaCl_2$, 20 mM de HEPES, 1 g/L de glicose, 0,125 mM de sulfinpirazona, pH 7,4. Após 60 minutos de carga com 4 uM de Fluo-4 (TefLabs, Austin, TX), as células foram lavadas três vezes com 50 µl de tampão de PBS e ressuspensas em 45 µl de Tampão de ensaio. As placas foram então transferidas para uma Leitora de Placa de Imageamento Fluorométrico (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA) para a avaliação de fluxo de cálcio intracelular. Após monitorar a fluorescência de linha de base durante 10 segundos, concentrações crescentes de composto representativo (de 0,01 a 60 µM) da presente invenção diluídas em Tampão de Ensaio (15 µl de diluições de 4X) foram adicionadas à célula. A concentração de DMSO no ensaio foi de 0,3 %. Em cada experiência, fluorescência foi então monitorada como uma função de tempo durante 3 minutos e os dados analisados usando Microsoft Excel e GraphPad Prism. Cada ponto de dados foi também avaliado

duas vezes.

Sob estas condições experimentais, esta linhagem de célula mGluR5 de rato de HEK é capaz de diretamente detectar moduladores alostéricos positivos sem a necessidade de co-adição de glutamato de agonista de mGluR5. Desse modo, DFB, CPPHA e CDPPB, moduladores alostéricos positivos de referência publicados que são inativos em cultura de astrócitos corticais na ausência de glutamato adicionado (Liu e outro (2006) Eur. J. Pharmacol. 536:262-268; Zhang e outro (2005); J. Pharmacol. Exp. Ther. 315:1212-1219) estão ativando, neste sistema, receptores de mGluR5 de rato.

As curvas de resposta de concentração de compostos representativos da presente invenção foram geradas empregando-se o *software* Prism GraphPad software (Graph Pad Inc, San Diego, USA). As curvas foram ajustadas para uma equação logítica de quatro-parâmetros:

(Y=Base + (Topo-Base)/(1+10^((LogEC_{50}-X)*Inclinação Hill)

A Tabela 1 abaixo representa o EC_{50} médio obtido de pelo menos três experiências independentes de moléculas selecionadas realizadas em duplicata.

Tabela 1:

EXEMPLO	Fluxo* de Ca++	EXEMPLO	Fluxo* de Ca++	EXEMPLO	Fluxo* de Ca++
1	+++	25	++	49	++
2	+++	26	++	50	+++
3	+++	27	+++	51	+++
4	++	28	+++	52	+++
5	+++	29	+++	53	+++
6	+++	30	+++	54	+++
7	+++	31	+++	55	++
8	++	32	+++	57	++
9	++	33	+++	58	+++
10	+++	34	+++	60	+++
11	++	35	+++	64	++
12	++	36	+++	65	++

EXEMPLO	Fluxo* de Ca++	EXEMPLO	Fluxo* de Ca++	EXEMPLO	Fluxo* de Ca++
13	+	37	++	66	++
14	+	38	++	67	++
15	+	39	+++	68	++
16	++	40	+++	69	++
17	++	41	+++	70	++
18	++	42	+++	71	++
19	++	43	+++	72	++
20	+	44	+++	76	+
21	+++	44	+	77	++
22	+++	45	+++	79	++
23	++	46	+++		
24	++	47	++		

*Legenda da Tabela :

(+) : EC_{50} > 10 μM

(++): 1 μM < EC_{50} <10 μM

(+++): EC_{50} <1 μM

EXEMPLO C

Ensaio de ligação de mGluR5

A atividade de compostos da invenção foi examinada seguindo uma técnica de ligação de radioligando usando cérebro de rato total e 2-metil-6-(feniletinil)-piridina ([^{3}H]-MPEP) tritiado como um ligando seguindo métodos similares àqueles descritos em Gasparini e outro (2002) Bioorg. Med. Chem. Lett. 12:407-409 and in Anderson e outro (2002) J. Pharmacol. Exp. Ther. 303 (3) 1044-1051.

Preparação de Membrana:

Córtices foram dissecados de cérebros de 200 - 300 g de ratos Sprague-Dawley (Charles River Laboratories, L'Arbresle, France). Os tecidos foram homogeneizados em 10 volumes (vol/peso) de 50 mM de HEPES-NaOH gelado (pH 7,4) usando um rompedor Polytron (Kinematica AG, Luzern, Suíça) e centrifugados durante 30 minutos a 40.000 g (4°C). O sobre-

nadante foi descartado e a pélete lavada duas vezes por ressuspensão em 10 volumes de 50 mM de HEPES-NaOH. As Membranas foram então coletadas por centrifugação e lavadas antes da ressuspensão final em 10 volumes de 20 mM de HEPES-NaOH, pH 7,4. A concentração de proteína foi determinada pelo método Bradford (ensaio de proteína Bio-Rad, Reinach, Suíça) com albumina de soro bovino como padrão.

Experimentos de ligação de [^{3}H]-MPEP:

As membranas foram descongeladas e ressuspensas em tampão de ligação contendo 20 mM de HEPES-NaOH, 3 mM de $MgCl_2$, 3 mM de $CaCl_2$, 100 mM de NaCl, pH 7,4. Estudos de competição foram realizados por incubação durante 1 hora a 4°C: 3 nM de [^{3}H]-MPEP (39 Ci/mmol, Tocris, Cookson Ltd, Bristol, U.K.), 50 µg de membrana e uma faixa de concentração de 0,003 nM - 30 µM de compostos, durante um volume de reação total de 300 µl. A ligação não-específica foi definida usando 30 µM de MPEP. A reação foi terminada por filtração rápica em placas filtrantes de fibra de vidro (placas filtrantes GF/B de 96-cavidades Unifilter, Perkin-Elmer, Schwerzenbach, Suíça) usando 4 x 400 µl de tampão gelado usando coletora celular (Filtermate, Perkin-Elmer, Downers Grove, USA). A radioatividade foi determinada por espectrometria de cintilação líquida usando uma leitora de placa de 96 cavidades (TopCount, Perkin-Elmer, Downers Grove, USA).

Análise de Dados:

As curvas de inibição foram geradas usando o programa Prism GraphPad (Graph Pad Software Inc, San Diego, USA). As determinações de IC_{50} foram feitas de dados obtidos de curvas de resposta de concentração de 8 pontos usando uma análise de regressão não linear. A média de IC_{50} obtida de pelo menos três experimentos independentes de moléculas selecionadas realizados em duplicata foi calculada.

Os compostos deste pedido têm valores de IC_{50} na faixa de menos do que 100 µM. Exemplo Nº 1 tem valor de IC_{50} menor do que 30 µM.

Os resultados mostrados nos Exemplos A, B e C demonstram que os compostos descritos na presente invenção são moduladores alostéricos positivos de receptores de mGluR5 de rato. Estes compostos são ativos

em sistemas nativos e são capazes de inibir a ligação do [^{3}H]-MPEP modulador alostérico de mGluR5 de protótipo conhecido ligar-se remotamente ao sítio de ligação de glutamato nos domínios de transmembrane de receptores de mGluR5 (Malherbe e outro (2003) Mol. Pharmacol. 64(4):823-32)

Desse modo, os moduladores alostérios positivos fornecidos na presente invenção são supostos aumentar a eficácia de glutamato ou agonistas de mGluR5 em receptor de mGluR5. Portanto, estes moduladores alostéricos positivos são supostos serem úteis para o tratamento de vários distúrbios neurológicos e psiquiátricos associados com disfunção de glutamato descritos para serem tratados aqui e outros que podem ser tratados por tais moduladores alostéricos positivos.

EXEMPLO D

Modelo de anfetamina de esquizofrenia

Aumentos induzidos por anfetamina em deambulação locomotora são bem conhecidos e são amplamente usados como um modelo dos sintomas positivos de esquizofrenia. Este modelo é baseado na evidência de que a anfetamina aumenta os comportamentos motores e pode induzir um estado psicótico em seres humanos (Yui e outro, (2000) Ann. N.Y. Acad. Sci. 914:1-12). Além disso, é bem conhecido que aumentos induzidos por anfetaminaem atividade locomotora são bloqueados por fármacos antipsicóticos que são eficazes no tratamento de esquizofrenia (Arnt (1995) Eur. J. Pharmacol. 283:55-62). Estes resultados demonstram que a ativação locomotora induzida por anfetamina é um modelo útil para avaliação de compostos que podem ser úteis no tratamento de esquizofrenia.

Objetivos: Os presentes estudos foram realizados de acordo com as políticas de cuidado e uso animal de Addex Pharmaceuticals e as leis e diretrizes da Suíça que regulam o cuidado e uso de animais. Camundongos C57BL6/j machos (20-30 g), 7 semanas de idade no momento da liberação foram alojados por grupo em uma facilidade com temperatura e umidade controladas em um ciclo de 12 horas de luz/escuro durante pelo menos 7 dias antes do uso. Os camundongos tiveram acesso ao alimento e água *ad libitum* exceto durante experimentos de atividade locomotora.

Avaliação de atividade locomotora (deambulatória): Os efeitos de compostos sobre ativação locomotora induzida por anfetamina em camundongos foram testados. A atividade locomotora de camundongos foi testada em caixas plásticas brancas de 35 X 35 cm^2 com paredes de 40 cm de altura. A atividade locomotora (deambulações) foi monitorada por um sistema de *videotracking* (VideoTrack, Viewpoint, Champagne au Mont d'Or, France) que registrou os movimentos deambulatórios de camundongos. Os camundongos eram virgens ao aparato antes do teste. Nos dias de teste, os compostos (10, 30, 50 ou 100 mg/kg i.p. (intraperitoneal)) ou veículo foram administrados 120 minutos antes da anfetamina (3,0 mg/kg s.c.) ou injeção de salina. Os camundongos foram colocados nas caixas locomotoras imediatamente após anfetamina ou injeção de veículo de salina e sua atividade locomotora, definida como a distância viajada em centímetros (cm), foi medida durante 60 minutos.

Administração de composto: Os compostos foram preparados como uma microssuspensão em água estéril (60% de volume final) e Labrafil M1944 CS (óleo de semente de damasco - Gattefossé, Saint Priest, France) (40% de volume final) e administrados em um volume de 10 ml/kg. Os camundongos tratados com composto-veículo receberam o volume equivalente de solução de veículo i.p. na ausência de composto adicionado. Sulfato de D-anfetamina (Amino AG, Neuenhof, Suíça) foi dissolvido em saline e administrado em uma dose de 3,0 mg/kg s.c. em um volume de 10 ml/kg. Os camundongos tratados com veículo-D-anfetamina receberam um volume equivalente de veículo de salina injetado s.c.

Análises Estatísticas: As análises estatísticas foram realizadas empregando-se um software estatístico GraphPad PRISM (GraphPad, San Diego, CA, USA). Os dados foram analisados empregando-se análise de uma direção de variação (ANOVA) seguida por comparações múltiplas corrigidas por Bonferroni *post-hoc*, onde apropriado. O nível de significância foi estabelecido em $p<0,05$.

Efeito de compostos sobre a atividade locomotora induzida por anfetamina em camundongos

Compostos representativos da invenção significantemente atenuaram o aumento em atividade locomotora induzida por anfetamina.

Os compostos da presente invenção são moduladores alostéricos de receptores mGluR5, eles são úteis para a produção de medicações, especialmente para a prevenção ou tratamento de distúrbios do sistema nervoso central bem como outros distúrbios modulados por este receptor.

Os compostos da invenção podem ser administrados ou sozinhos, ou em combinação com outros agentes farmacêuticos eficazes no tratamento de condições mencionadas acima.

EXEMPLOS DE FORMULAÇÃO

Exemplos típicos de receitas para a formulação da invenção são como segue:

1) Comprimidos

Composto do exemplo 1	5 a 50 mg
Fosfato de dicálcio	20 mg
Lactose	30 mg
Talco	10 mg
Estearato de magnésio	5 mg
Amido de batata	ad 200 mg

Neste exemplo, o composto do exemplo 1 pode ser substituído pela mesma quantidade de qualquer dos exemplos 1 a 81 descritos.

2) Suspensão

Uma suspensão aquosa é preparada para a administrção oral de modo que cada 1 mililitro contenha 1 a 5 mg de um dos exemplos descritos, 50 mg de carboximetil celulose de sódio, 1 mg de benzoato de sódio, 500 mg de sorbitol e água ad 1 ml.

3) Injetável

Uma composição parenteral é preparada agitando 1,5 % em peso de ingrediente ativo da invenção em 10% por volume de propileno glicol e água.

4) Ungüento

Composto do exemplo 1	5 a 1000 mg

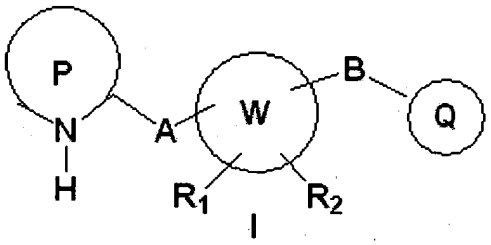
Álcool Estearílico	3 g
Lanolina	5 g
Petróleo branco	15 g
Água	ad 100 g

Neste exemplo, o composto 1 pode ser substituído pela mesma quantidade de qualquer dos exemplos 1 a 81 descritos.

Variações razoáveis não devem ser consideradas como um afastamento do escopo da invenção. Será óbvio que a invenção desse modo descrita pode ser variada de muitas maneiras por aqueles versados na técnica .

REIVINDICAÇÕES

1. Composto que se adapta à formula geral I:



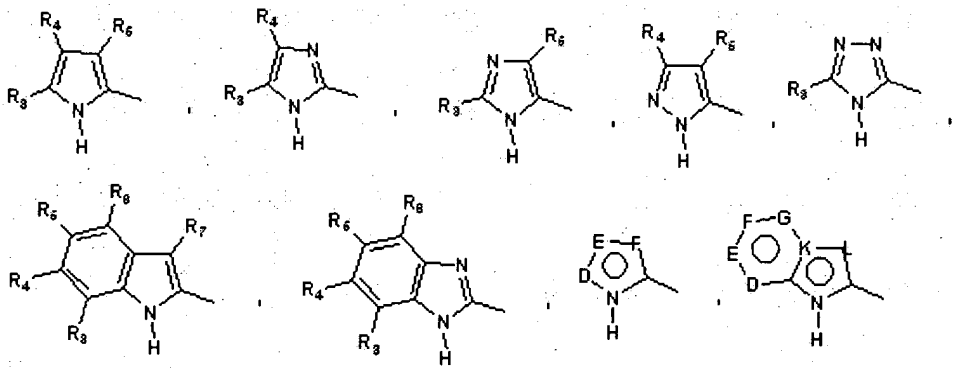
I

em que

W representa anel de $(C_4\text{-}C_7)$cicloalquila, $(C_3\text{-}C_7)$heterocicloalquila, $(C_3\text{-}C_7)$heterocicloalquil-$(C_1\text{-}C_3)$alquila ou $(C_3\text{-}C_7)$heterocicloalquenila;

R_1 e R_2 representa independentemente hidrogênio, -$(C_1\text{-}C_6)$alquila, -$(C_2\text{-}C_6)$alquenila, -$(C_2\text{-}C_6)$alquinila, arilalquila, heteroarilalquila, hidróxi, amino, aminoalquila, hidroxialquila, -$(C_1\text{-}C_6)$alcóxi ou R_1 e R_2 juntos podem formar um anel de $(C_3\text{-}C_7)$cicloalquila, uma ligação carbonila C=O ou uma ligação dupla de carbono;

P representa um anel $(C_5\text{-}C_7)$heterocicloalquila, $(C_5\text{-}C_7)$heterocicloalquenila ou um grupo heteroarila de fórmula



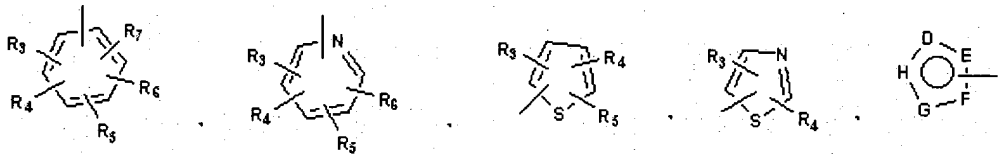
R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são substituintes de hidrogênio, halogênio, -NO_2, -$(C_1\text{-}C_6)$alquila, -$(C_3\text{-}C_6)$cicloalquila, -$(C_3\text{-}C_7)$cicloalquilalquila, -$(C_2\text{-}C_6)$alquenila, -$(C_2\text{-}C_6)$alquinila, halo-$(C_1\text{-}C_6)$alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, arila, -OR_8, -NR_8R_9, -$C(=NR_{10})NR_8R_9$, -NR_8COR_9, $NR_8CO_2R_9$, $NR_8SO_2R_9$, -$NR_{10}CO\ NR_8R_9$, -SR_8, -$S(=O)R_8$, -$S(=O)_2R_8$, -$S(=O)_2NR_8R_9$, -$C(=O)R_8$, -$C(O)\text{-}O\text{-}R_8$, -$C(=O)NR_8R_9$, -$C(=NR_8)R_9$, ou

$C(=NOR_8)R_9$; em que opcionalmente dois substituintes são combinados com os átomos intermediários para formar uma heterocicloalquila bicíclica, anel arila ou heteroarila; em que cada anel é opcionalmente também substituído com 1 a 5 grupos halogênio, -CN, -$(C_1$-$C_6)$alquila, -O-$(C_0$-$C_6)$alquila, -O-$(C_3$-$C_7)$cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -O-$(-C_1$-$C_3)$alquilarila, -O-$(C_1$-$C_3)$alquilheteroarila, -N$((-C_0$-$C_6)$alquil$)((C_0$-$C_3)$alquilarila) ou -N$((C_0$-$C_6)$alquil$)((C_0$-C_3-$)$alquilheteroarila) independente;

R_8, R_9, R_{10} cada independentemente é hidrogênio, $(C_1$-$C_6)$alquila, $(C_3$-$C_6)$cicloalquila, $(C_3$-$C_7)$cicloalquilalquila, $(C_2$-$C_6)$alquenila, $(C_2$-$C_6)$alquinila, halo-$(C_1$-$C_6)$alquila, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes de halogênio, -CN, -$(C_1$-$C_6)$alquila, -O-$(C_0$-$C_6)$alquila, -O-$(C_3$-$C_7)$cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -N$(C_0$-C_6-alquil$)_2$,-N$((C_0$-$C_6)$alquil$)((C_3$-C_7-$)$cicloalquil) ou -N$((C_0$-$C_6)$alquil$)$(arila) independentes;

D, E, F, G, K e L em P independentemente representam -$C(R_3)$=, -$C(R_3)$=$C(R_4)$-,-C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -$N(R_3)$- ou -S-;

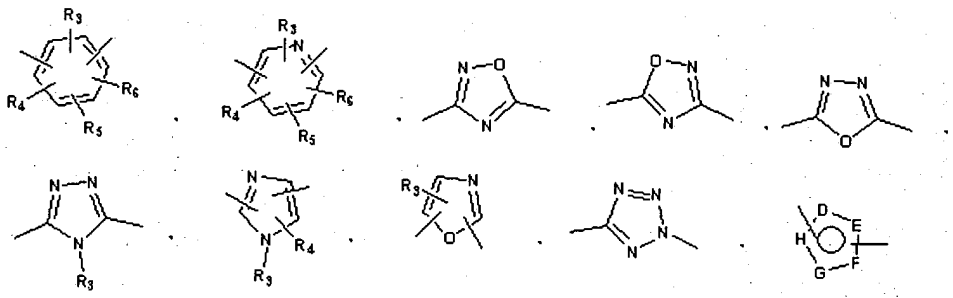
Q denota um grupo cicloalquila, arila ou heteroarila de fórmula



R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são como acima definido;

D, E, F, G e H em Q independentemente representam -$C(R_3)$=, -$C(R_3)$=$C(R_4)$-,-C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -$N(R_3)$- ou -S-;

A é azo -N=N-, etila, etenila, etinila, -$NR_8C(=O)$-, -$NR_8C(=O)$-O-, -$NR_8C(=O)$-NR_9, $NR_8S(=O)_2$-, -$C(=O)NR_8$-, -O-$C(=O)NR_8$-, -S-, -S(=O)-, -$S(=O)_2$-, -$S(=O)_2NR_8$-, -C(=O)-O-, -O-C(=O)-, -$C(=NR_8)NR_9$-, $C(=NOR_8)NR_9$-, -$NR_8C(=NOR_9)$-, =N-O-, -O-N=CH- ou um grupo arila ou heteroarila de fórmula



R_3, R_4, R_5 e R_6 independentemente são como acima definido;

D, E, F, G e H em A independentemente representam $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$,$-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ ou $-S-$;

R_3, R_4, R_5 e R_6 independentemente são como acima definido;

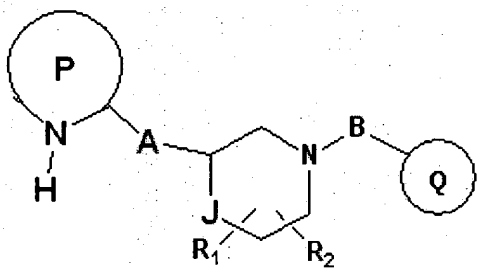
B representa uma ligação simples, $-C(=O)-(C_0-C_2)$alquil-, $-C(=O)-(C_2-C_6)$alquenil-, $-C(=O)-(C_2-C_6)$alquinil-, $-C(=O)-O-$, $-C(=O)NR_8-(C_0-C_2)$alquil-, $-C(=NR_8)NR_9$, $-S(=O)-(C_0-C_2)$alquil-, $-S(=O)_2-(C_0-C_2)$alquil-, $-S(=O)_2NR_8-(C_0-C_2)$alquil-, $C(=NR_8)-(C_0-C_2)$alquil-, $-C(=NOR_8)-(C_0-C_2)$alquil- ou $-C(=NOR_8)NR_9-(C_0-C_2)$alquil-;

R_8 e R_9, independentemente são como acima definido;

Qualquer N pode ser um N-óxido;

ou sais, hidratos ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis de tais compostos.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, tendo a fórmula I-A

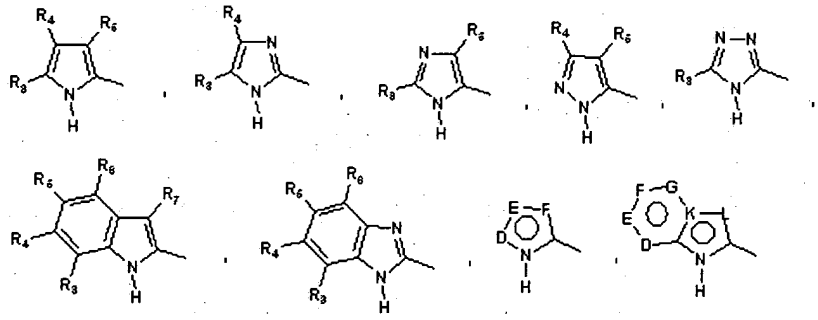


I-A

em que

R_1 e R_2 representa independentemente hidrogênio, $-(C_1-C_6)$alquila, $-(C_2-C_6)$alquenila, $-(C_2-C_6)$alquinila, arilalquila, heteroarilalquila, hidróxi, amino, aminoalquila, hidroxialquila, $-(C_1-C_6)$alcóxi ou R_1 e R_2 juntos podem formar um anel de (C_3-C_7)cicloalquila, uma ligação carbonila C=O ou uma ligação dupla de carbono;

P representa um anel (C_5-C_7)heterocicloalquila, (C_5-C_7)heterocicloalquenila ou um grupo heteroarila de fórmula

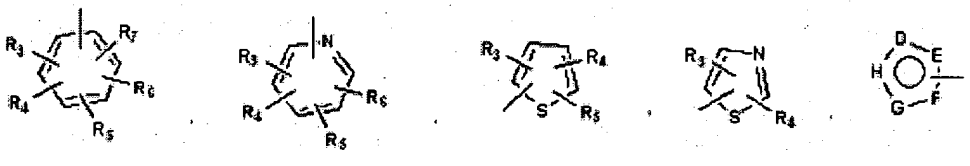


R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são substituintes de hidrogênio, halogênio, $-NO_2$, $-(C_1-C_6)$alquila, $-(C_3-C_6)$cicloalquila, $-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, $-(C_2-C_6)$alquenila, $-(C_2-C_6)$alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, arila, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(=NR_{10})NR_8R_9$, $-NR_8COR_9$, $NR_8CO_2R_9$, $NR_8SO_2R_9$, $-NR_{10}CO\ NR_8R_9$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NR_8R_9$, $-C(=O)R_8$, $-C(O)-O-R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=NR_8)R_9$, or $C(=NOR_8)R_9$; em que opcionalmente dois substituintes são combinados com os átomos intermediários para formar uma heterocicloalquila bicíclica, anel arila ou heteroarila; em que cada anel é opcionalmente também substituído com 1 a 5 grupos halogênio, -CN, $-(C_1-C_6)$alquila, $-O-(C_0-C_6)$alquila, $-O-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), $-O-(-C_1-C_3)$alquilarila, $-O-(C_1-C_3)$alquilheteroarila, $-N((-C_0-C_6)$alquil$)((C_0-C_3)$alquilarila) ou $-N((C_0-C_6)$alquil$)((C_0-C_3-)$alquilheteroarila) independente;

R_8, R_9, R_{10} cada independentemente é hidrogênio, (C_1-C_6)alquila, (C_3-C_6)cicloalquila, (C_3-C_7)cicloalquilalquila, (C_2-C_6)alquenila, (C_2-C_6)alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes de halogênio, -CN, $-(C_1-C_6)$alquila, $-O-(C_0-C_6)$alquila, $-O-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), $-N(C_0-C_6$-alquil$)_2$,- $N((C_0-C_6)$alquil$)((C_3-C_7-)$cicloalquil) ou $-N((C_0-C_6)$alquil$)$(arila) independentes;

D, E, F, G, K e L em P independentemente representam $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$,-C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, $-N(R_3)-$ ou -S-;

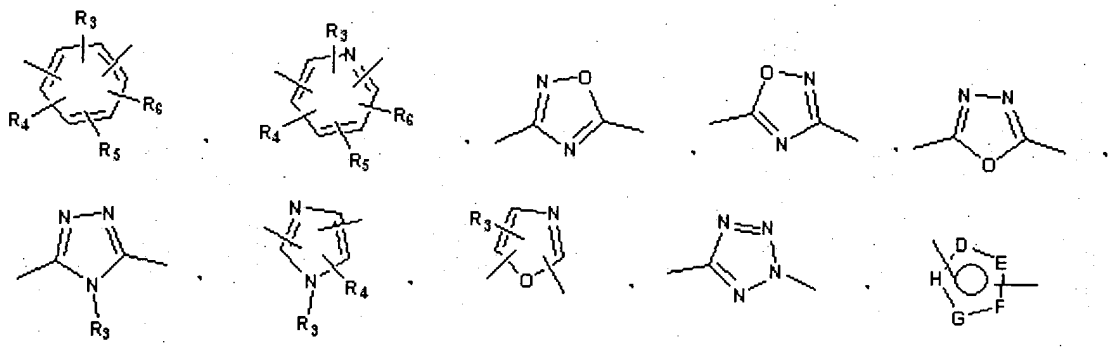
Q denota um grupo cicloalquila, arila ou heteroarila de fórmula



R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são como acima definido;

D, E, F, G e H em Q independentemente representam $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$,$-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ ou $-S-$;

A é azo $-N=N-$, etila, etenila, etinila, $-NR_8C(=O)-$, $-NR_8C(=O)-O-$, $-NR_8C(=O)-NR_9$, $NR_8S(=O)_2-$, $-C(=O)NR_8-$, $-O-C(=O)NR_8-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2NR_8-$, $-C(=O)-O-$, $-O-C(=O)-$, $-C(=NR_8)NR_9-$, $C(=NOR_8)NR_9-$, $-NR_8C(=NOR_9)-$, $=N-O-$, $-O-N=CH-$ ou um grupo arila ou heteroarila de fórmula



R_3, R_4, R_5 e R_6 independentemente são como acima definido;

D, E, F, G e H em A independentemente representam $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$,$-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ ou $-S-$;

R_3, R_4, R_5 e R_6 independentemente são como acima definido;

B representa uma ligação simples, $-C(=O)-(C_0-C_2)$alquil-, $-C(=O)-(C_2-C_6)$alquenil-, $-C(=O)-(C_2-C_6)$alquinil-, $-C(=O)-O-$, $-C(=O)NR_8-(C_0-C_2)$alquil-, $-C(=NR_8)NR_9$, $-S(=O)-(C_0-C_2)$alquil-, $-S(=O)_2-(C_0-C_2)$alquil-, $-S(=O)_2NR_8-(C_0-C_2)$alquil-, $C(=NR_8)-(C_0-C_2)$alquil-, $-C(=NOR_8)-(C_0-C_2)$alquil- ou $-C(=NOR_8)NR_9-(C_0-C_2)$alquil-;

R_8 e R_9, independentemente são como acima definido;

J representa uma ligação simples, $-C(R_{10}, R_{11})$, $-O-$, $-N(R_{10})-$ ou $-S-$;

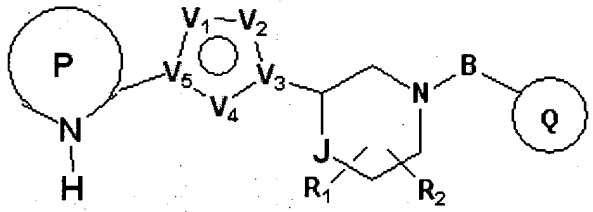
R_{10}, R_{11} independentemente são substituintes de hidrogênio, $-(C_1-C_6)$alquila, $-(C_3-C_6)$cicloalquila, $-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, $-(C_2-C_6)$alquenila, $-(C_2-C_6)$alquinila, halo(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 halogênio independentes, $-CN$, $-(C_1-C_6)$alquila, $-O(C_0-C_6)$alquila, $-O(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), $-N((C_0-C_6)$alquil$)((C_0-$

C_6)alquila),-N((C_0-C_6)alquil)((C_3-C_7)cicloalquila) ou -N((C_0-C_6)alquil)(arila);

Qualquer N pode ser um N-óxido;

ou sais, hidratos ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis de tais compostos.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, tendo a fórmula I-B

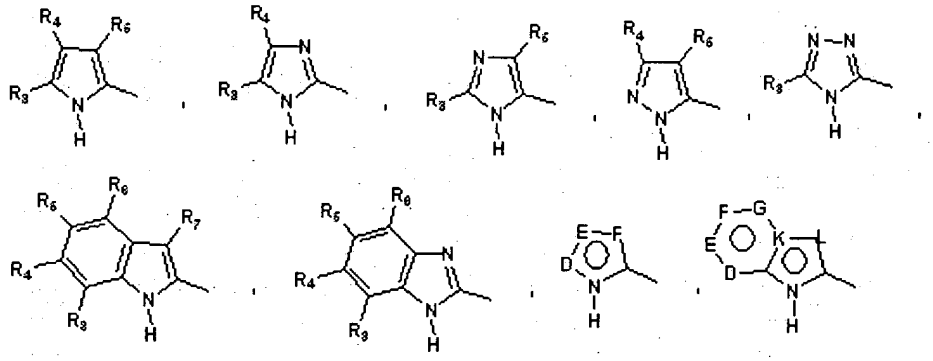


I-B

em que

R_1 e R_2 representa independentemente hidrogênio, -(C_1-C_6)alquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, arilalquila, heteroarilalquila, hidróxi, amino, aminoalquila, hidroxialquila, -(C_1-C_6)alcóxi ou R_1 e R_2 juntos podem formar um anel de (C3-C7)cicloalquila, uma ligação carbonila C=O ou uma ligação dupla de carbono;

P representa um anel (C_5-C_7)heterocicloalquila, (C_5-C_7)heterocicloalquenila ou um grupo heteroarila de fórmula



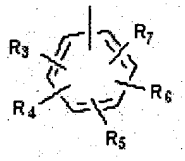
R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são hidrogênio, halogênio, -NO_2, -(C_1-C_6)alquila, -(C_3-C_6)cicloalquila, -(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, arila, -OR_8, -NR_8R_9, -$C(=NR_{10})NR_8R_9$, -NR_8COR_9, $NR_8CO_2R_9$, $NR_8SO_2R_9$, -$NR_{10}CO$ NR_8R_9, -SR_8, -$S(=O)R_8$, -$S(=O)_2R_8$, -

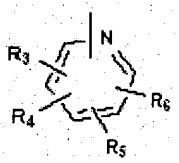
$S(=O)_2NR_8R_9$, $-C(=O)R_8$, $-C(O)-O-R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=NR_8)R_9$, or $C(=NOR_8)R_9$ substituintes; em que opcionalmente dois substituintes são combinados com os átomos intermediários para formar uma heterocicloalquila bicíclica, anel arila ou heteroarila; em que cada anel é opcionalmente também substituído com 1 a 5 grupos halogênio, -CN, $-(C_1-C_6)$alquila, $-O-(C_0-C_6)$alquila, $-O-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), $-O-(-C_1-C_3)$alquilarila, $-O-(C_1-C_3)$alquilheteroarila, $-N((-C_0-C_6)$alquil$)((C_0-C_3)$alquilarila) ou $-N((C_0-C_6)$alquil$)((C_0-C_3-)$alquilheteroarila) independente;

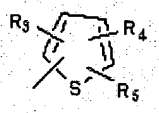
R_8, R_9, R_{10} cada independentemente é hidrogênio, (C_1-C_6)alquila, (C_3-C_6)cicloalquila, (C_3-C_7)cicloalquilalquila, (C_2-C_6)alquenila, (C_2-C_6)alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes de halogênio, -CN, $-(C_1-C_6)$alquila, $-O-(C_0-C_6)$alquila, $-O-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), $-N(C_0-C_6$-alquil$)_2$,$-N((C_0-C_6)$alquil$)((C_3-C_7-)$cicloalquila) ou $-N((C_0-C_6)$alquil$)$(arila) independente;

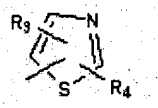
D, E, F, G, K e L em P independentemente representam $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$,$-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ ou $-S-$;

Q denota um grupo cicloalquila, arila ou heteroarila de fórmula











R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são como acima definido;

D, E, F, G e H em Q independentemente representam $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$,$-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ ou $-S-$;

V_1, V_2, V_3, V_4 e V_5 representam independentemente $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$,$-C(=O)-$,

$-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ ou $-S-$;

B representa uma ligação simples, $-C(=O)-(C_0-C_2)$alquil-, $-C(=O)-(C_2-C_6)$alquenil-, $-C(=O)-(C_2-C_6)$alquinil-, $-C(=O)-O-$, $-C(=O)NR_8-(C_0-C_2)$alquil-, $-C(=NR_8)NR_9$, $-S(=O)-(C_0-C_2)$alquil-, $-S(=O)_2-(C_0-C_2)$alquil-, $-S(=O)_2NR_8-(C_0-C_2)$alquil-, $C(=NR_8)-(C_0-C_2)$alquil-, $-C(=NOR_8)-(C_0-C_2)$alquil-

ou -C(=NOR$_8$)NR$_9$-(C$_0$-C$_2$)alquil-;

R$_8$ e R$_9$, independentemente são como acima definido;

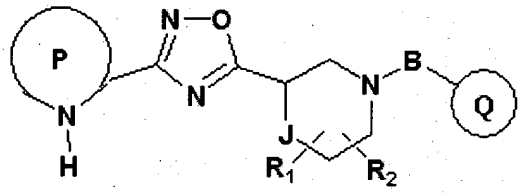
J representa uma ligação simples, -C(R$_{10}$, R$_{11}$), -O-, -N(R$_{10}$)- ou -S-;

R$_{10}$, R$_{11}$ independentemente são hidrogênio, -(C$_1$-C$_6$)alquila, -(C$_3$-C$_6$)cicloalquila, -(C$_3$-C$_7$)cicloalquilalquila, -(C$_2$-C$_6$)alquenila, -(C$_2$-C$_6$)alquinila, halo(C$_1$-C$_6$)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 halogênio independentes, -CN, -(C$_1$-C$_6$)alquila, -O(C$_0$-C$_6$)alquila, -O(C$_3$-C$_7$)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -N((C$_0$-C$_6$)alquil)((C$_0$-C$_6$)alquila),-N((C$_0$-C$_6$)alquil)((C$_3$-C$_7$)cicloalquila) ou -N((C$_0$-C$_6$)alquil)(arila) substituintes;

Qualquer N pode ser um N-óxido;

ou sais, hidratos ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis de tais compostos.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, tendo a fórmula I-C

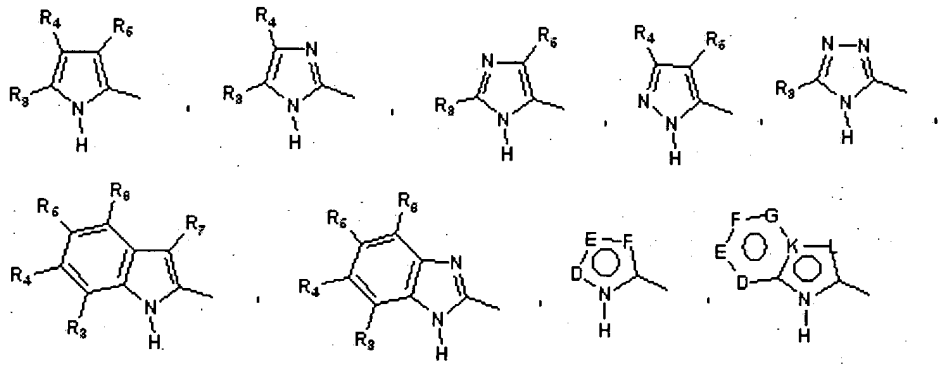


I-C

em que

R$_1$ e R$_2$ representam independentemente hidrogênio, -(C$_1$-C$_6$)alquila, -(C$_2$-C$_6$)alquenila, -(C$_2$-C$_6$)alquinila, arilalquila, heteroarilalquila, hidróxi, amino, aminoalquila, hidroxialquila, -(C$_1$-C$_6$)alcóxi ou R$_1$ e R$_2$ juntos podem formar um anel de (C$_3$-C$_7$)cicloalquila, uma ligação carbonila C=O ou uma ligação dupla de carbono;

P representa um anel (C$_5$-C$_7$)heterocicloalquila, (C$_5$-C$_7$)heterocicloalquenila ou um grupo heteroarila de fórmula

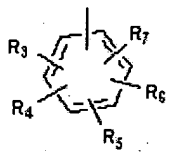
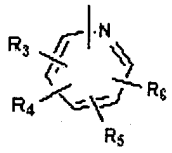
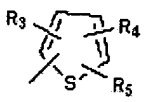
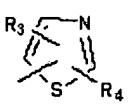
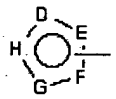


R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são hidrogênio, halogênio, $-NO_2$, $-(C_1-C_6)$alquila, $-(C_3-C_6)$cicloalquila, $-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, $-(C_2-C_6)$alquenila, $-(C_2-C_6)$alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, arila, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(=NR_{10})NR_8R_9$, $-NR_8COR_9$, $NR_8CO_2R_9$, $NR_8SO_2R_9$, $-NR_{10}CO\ NR_8R_9$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NR_8R_9$, $-C(=O)R_8$, $-C(O)-O-R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=NR_8)R_9$, ou $C(=NOR_8)R_9$ substituintes; em que opcionalmente dois substituintes são combinados com os átomos intermediários para formar uma heterocicloalquila bicíclica, anel arila ou heteroarila; em que cada anel é opcionalmente também substituído com 1 a 5 grupos halogênio, -CN, $-(C_1-C_6)$alquila, $-O-(C_0-C_6)$alquila, $-O-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), $-O-(-C_1-C_3)$alquilarila, $-O-(C_1-C_3)$alquilheteroarila, $-N((-C_0-C_6)$alquil$)((C_0-C_3)$alquilarila) ou $-N((C_0-C_6)$alquil$)((C_0-C_3-)$alquilheteroarila) independentes;

R_8, R_9, R_{10} cada independentemente é hidrogênio, (C_1-C_6)alquila, (C_3-C_6)cicloalquila, (C_3-C_7)cicloalquilalquila, (C_2-C_6)alquenila, (C_2-C_6)alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes halogênio, -CN, $-(C_1-C_6)$alquila, $-O-(C_0-C_6)$alquila, $-O-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), $-N(C_0-C_6$-alquil$)_2$,$-N((C_0-C_6)$alquil$)((C_3-C_7-)$cicloalquil) ou $-N((C_0-C_6)$alquil$)$(arila) independente;

D, E, F, G, K e L em P independentemente representa $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$,-C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, $-N(R_3)-$ ou -S-;

Q denota um grupo cicloalquila, arila ou heteroarila de fórmula

R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são como acima definido;

D, E, F, G e H em Q independentemente representam -C(R_3)=, -C(R_3)=C(R_4)-,-C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R_3)- ou -S-;

B representa uma ligação simples, -C(=O)-(C_0-C_2)alquil-, -C(=O)-(C_2-C_6)alquenil-, -C(=O)-(C_2-C_6)alquinil-, -C(=O)-O-, -C(=O)NR_8-(C_0-C_2)alquil-, -C(=NR_8)NR_9, -S(=O)-(C_0-C_2)alquil-, -S(=O)$_2$-(C_0-C_2)alquil-, -S(=O)$_2$NR_8-(C_0-C_2)alquil-, C(=NR_8)-(C_0-C_2)alquil-, -C(=NOR_8)-(C_0-C_2)alquil- ou -C(=NOR_8)NR_9-(C_0-C_2)alquil-;

R_8 e R_9, independentemente são como acima definido;

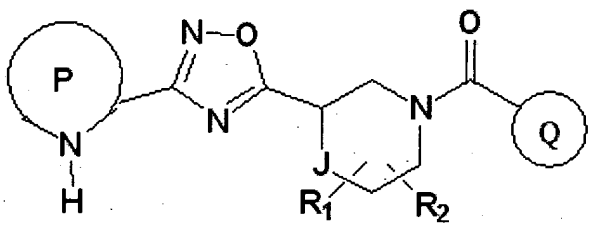
J representa uma ligação simples, -C(R_{10}, R_{11}), -O-, -N(R_{10})- ou -S-;

R_{10}, R_{11} independentemente são hidrogênio, -(C_1-C_6)alquila, -(C_3-C_6)cicloalquila, -(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, halo(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes de halogênio, -CN, -(C_1-C_6)alquila, -O(C_0-C_6)alquila, -O(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_6)alquila),-N((C_0-C_6)alquil)((C_3-C_7)cicloalquil) ou -N((C_0-C_6)alquil)(arila) independente;

Qualquer N pode ser um N-óxido;

ou sais, hidratos ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis de tais compostos.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, tendo a fórmula I-D

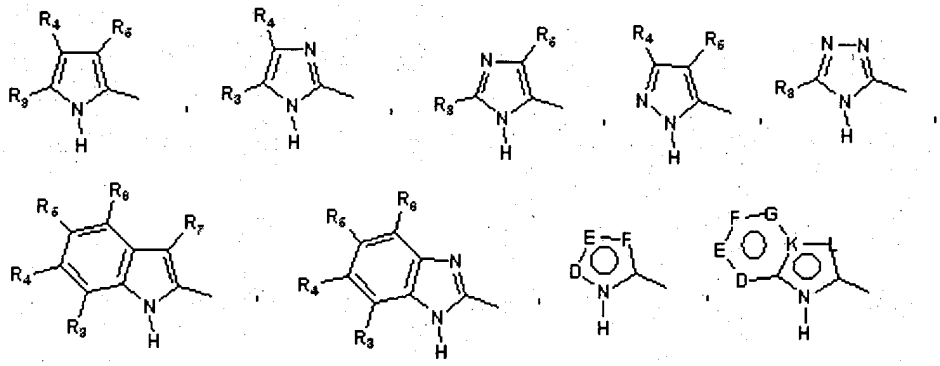


I-D

em que

R_1 e R_2 representa independentemente hidrogênio, -(C_1-C_6)alquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, arilalquila, heteroarilalquila, hidróxi, amino, aminoalquila, hidroxialquila, -(C_1-C_6)alcóxi ou R_1 e R_2 juntos podem formar um anel de (C_3-C_7)cicloalquila, uma ligação carbonila C=O ou uma ligação dupla de carbono;

P representa um anel (C_5-C_7)heterocicloalquila, (C_5-C_7)heterocicloalquenila ou um grupo heteroarila de fórmula



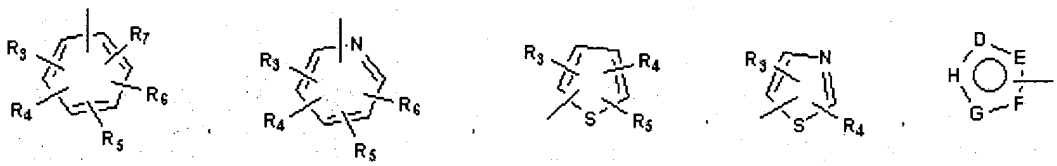
R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são hidrogênio, halogênio, -NO_2, -(C_1-C_6)alquila, -(C_3-C_6)cicloalquila, -(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, arila, -OR_8, -NR_8R_9, -$C(=NR_{10})NR_8R_9$, -NR_8COR_9, $NR_8CO_2R_9$, $NR_8SO_2R_9$, -$NR_{10}CO$ NR_8R_9, -SR_8, -$S(=O)R_8$, -$S(=O)_2R_8$, -$S(=O)_2NR_8R_9$, -$C(=O)R_8$, -$C(O)$-O-R_8, -$C(=O)NR_8R_9$, -$C(=NR_8)R_9$, ou $C(=NOR_8)R_9$ substituinte; em que opcionalmente dois substituintes são combinados com os átomos intermediários para formar uma heterocicloalquila bicíclica, anel arila ou heteroarila; em que cada anel é opcionalmente também substituído com 1 a 5 grupos halogênio, -CN, -(C_1-C_6)alquila, -O-(C_0-C_6)alquila, -O-(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -O-(-C_1-

C_3)alquilarila, -O-(C_1-C_3)alquilheteroarila, -N((-C_0-C_6)alquil)((C_0-C_3)alquilarila) ou -N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_3-)alquilheteroarila) independente;

R_8, R_9, R_{10} cada independentemente é hidrogênio, (C_1-C_6)alquila, (C_3-C_6)cicloalquila, (C_3-C_7)cicloalquilalquila, (C_2-C_6)alquenila, (C_2-C_6)alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes de halogênio, -CN, -(C_1-C_6)alquila, -O-(C_0-C_6)alquila, -O-(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -N(C_0-C_6-alquil)$_2$,-N((C_0-C_6)alquil)((C_3-C_7-)cicloalquila) ou -N((C_0-C_6)alquil)(arila) independente;

D, E, F, G, K e L em P independentemente representam -C(R_3)=, -C(R_3)=C(R_4)-,-C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R_3)- ou -S-;

Q denota um grupo cicloalquila, arila ou heteroarila de fórmula



R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são como acima definido;

D, E, F, G e H em Q independentemente representam -C(R_3)=, -C(R_3)=C(R_4)-,-C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R_3)- ou -S-;

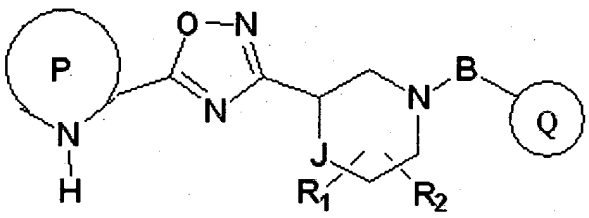
J representa uma ligação simples, -C(R_{10}, R_{11}), -O-, -N(R_{10})- ou -S-;

R_{10}, R_{11} independentemente são hidrogênio, -(C_1-C_6)alquila, -(C_3-C_6)cicloalquila, -(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, halo(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes de halogênio, -CN, -(C_1-C_6)alquila, -O(C_0-C_6)alquila, -O(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_6)alquila),-N((C_0-C_6)alquil)((C_3-C_7)cicloalquila) ou -N((C_0-C_6)alquil)(arila) independente;

Qualquer N pode ser um N-óxido;

ou sais, hidratos ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis de tais compostos.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, tendo a fórmula II-A

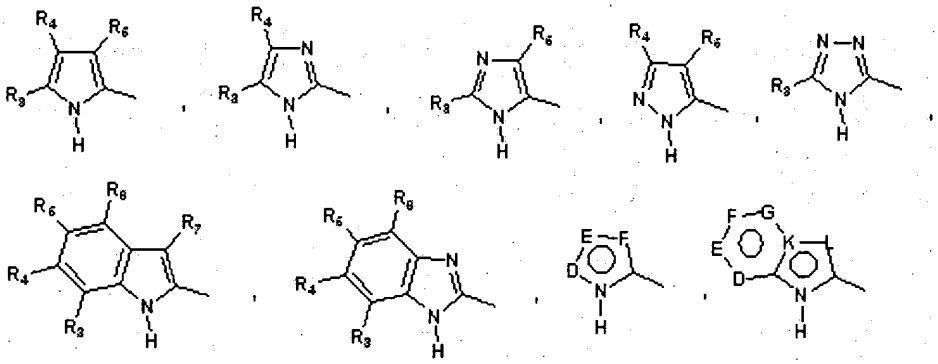


II-A

em que

R_1 e R_2 representa independentemente hidrogênio, -(C_1-C_6)alquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, arilalquila, heteroarilalquila, hidróxi, amino, aminoalquila, hidroxialquila, -(C_1-C_6)alcóxi ou R_1 e R_2 juntos podem formar um anel de (C_3-C_7)cicloalquila, uma ligação carbonila C=O ou uma ligação dupla de carbono;

P representa um anel (C_5-C_7)heterocicloalquila, (C_5-C_7)heterocicloalquenila ou um grupo heteroarila de fórmula



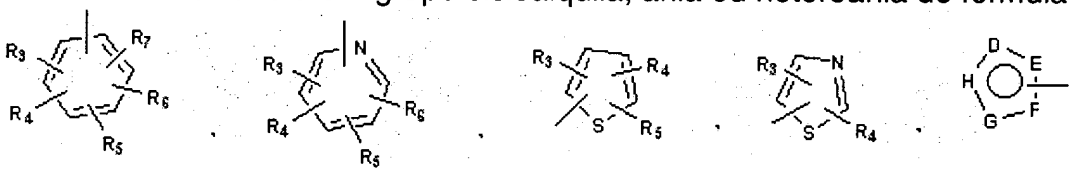
R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são substituintes de hidrogênio, halogênio, -NO_2, -(C_1-C_6)alquila, -(C_3-C_6)cicloalquila, -(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, arila, -OR_8, -NR_8R_9, -$C(=NR_{10})NR_8R_9$, -NR_8COR_9, $NR_8CO_2R_9$, $NR_8SO_2R_9$, -$NR_{10}CO\ NR_8R_9$, -SR_8, -$S(=O)R_8$, -$S(=O)_2R_8$, -$S(=O)_2NR_8R_9$, -$C(=O)R_8$, -C(O)-O-R_8, -$C(=O)NR_8R_9$, -$C(=NR_8)R_9$, ou $C(=NOR_8)R_9$; em que opcionalmente dois substituintes são combinados com os átomos intermediários para formar uma heterocicloalquila bicíclica, anel

arila ou heteroarila; em que cada anel é opcionalmente também substituído com 1 a 5 grupos halogênio, -CN, -(C_1-C_6)alquila, -O-(C_0-C_6)alquila, -O-(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -O-(-C_1-C_3)alquilarila, -O-(C_1-C_3)alquilheteroarila, -N((-C_0-C_6)alquil)((C_0-C_3)alquilarila) ou -N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_3-)alquilheteroarila) independente;

R_8, R_9, R_{10} cada independentemente é hidrogênio, (C_1-C_6)alquila, (C_3-C_6)cicloalquila, (C_3-C_7)cicloalquilalquila, (C_2-C_6)alquenila, (C_2-C_6)alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes de halogênio, -CN, -(C_1-C_6)alquila, -O-(C_0-C_6)alquila, -O-(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -N(C_0-C_6-alquil)$_2$,-N((C_0-C_6)alquil)((C_3-C_7-)cicloalquila) ou -N((C_0-C_6)alquil)(arila) independente;

D, E, F, G, K e L em P independentemente representam -C(R_3)=, -C(R_3)=C(R_4)-,-C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R_3)- ou -S-;

Q denota um grupo cicloalquila, arila ou heteroarila de fórmula



R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são como acima definido;

D, E, F, G e H em Q independentemente representam -C(R_3)=, -C(R_3)=C(R_4)-,-C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R_3)- ou -S-;

B representa uma ligação simples, -C(=O)-(C_0-C_2)alquil-, -C(=O)-(C_2-C_6)alquenil-, -C(=O)-(C_2-C_6)alquinil-, -C(=O)-O-, -C(=O)NR_8-(C_0-C_2)alquil-, -C(=NR_8)NR_9, -S(=O)-(C_0-C_2)alquil-, -S(=O)$_2$-(C_0-C_2)alquil-, -S(=O)$_2$NR_8-(C_0-C_2)alquil-, C(=NR_8)-(C_0-C_2)alquil-, -C(=NOR_8)-(C_0-C_2)alquil- ou -C(=NOR_8)NR_9-(C_0-C_2)alquil-;

R_8 e R_9, independentemente são como acima definidos;

J representa uma ligação simples, -C(R_{10}, R_{11}), -O-, -N(R_{10})- ou -S-;

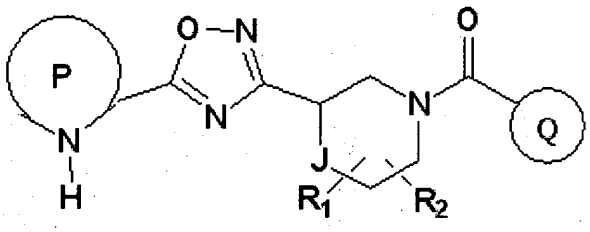
R_{10}, R_{11} independentemente são hidrogênio, -(C_1-C_6)alquila, -(C_3-C_6)cicloalquila, -(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, halo(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer

dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes de halogênio, -CN, -(C_1-C_6)alquila, -O(C_0-C_6)alquila, -O(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_6)alquila),-N((C_0-C_6)alquil)((C_3-C_7)cicloalquila) ou -N((C_0-C_6)alquil)(arila) independente;

Qualquer N pode ser um N-óxido;

ou sais, hidratos ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis de tais compostos.

7. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, tendo a fórmula II-B

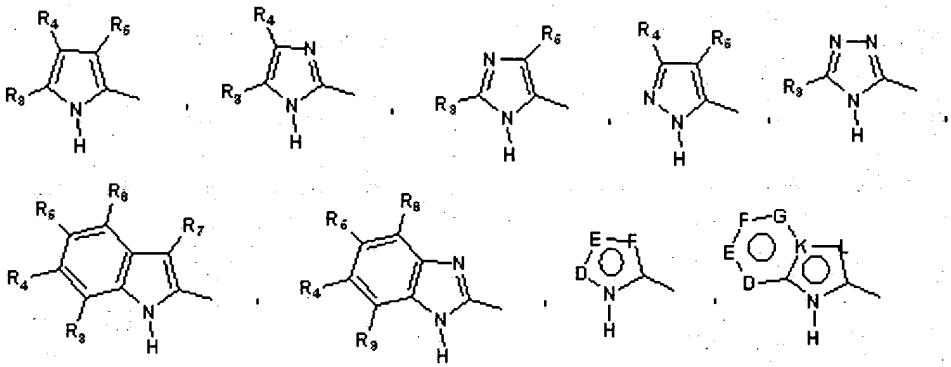


II-B

em que

R_1 e R_2 representa independentemente hidrogênio, -(C_1-C_6)alquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, arilalquila, heteroarilalquila, hidróxi, amino, aminoalquila, hidroxialquila, -(C_1-C_6)alcóxi ou R_1 e R_2 juntos podem formar um anel de (C_3-C_7)cicloalquila, uma ligação carbonila C=O ou uma ligação dupla de carbono;

P representa um anel (C_5-C_7)heterocicloalquila, (C_5-C_7)heterocicloalquenila ou um grupo heteroarila de fórmula



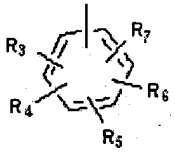
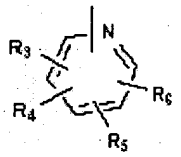
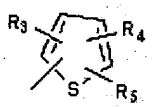
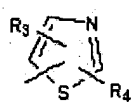
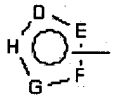
R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são substituintes de hidrogênio, halogênio, -NO_2, -(C_1-C_6)alquila, -(C_3-C_6)cicloalquila, -(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroari-

lalquila, arilalquila, arila, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(=NR_{10})NR_8R_9$, $-NR_8COR_9$, $NR_8CO_2R_9$, $NR_8SO_2R_9$, $-NR_{10}CO\ NR_8R_9$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NR_8R_9$, $-C(=O)R_8$, $-C(O)-O-R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=NR_8)R_9$, ou $C(=NOR_8)R_9$; em que opcionalmente dois substituintes são combinados com os átomos intermediários para formar uma heterocicloalquila bicíclica, anel arila ou heteroarila; em que cada anel é opcionalmente também substituído com 1 a 5 grupos halogênio, -CN, $-(C_1-C_6)$alquila, $-O-(C_0-C_6)$alquila, $-O-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), $-O-(-C_1-C_3)$alquilarila, $-O-(C_1-C_3)$alquilheteroarila, $-N((-C_0-C_6)$alquil$)((C_0-C_3)$alquilarila) ou $-N((C_0-C_6)$alquil$)((C_0-C_3-)$alquilheteroarila) independente;

R_8, R_9, R_{10} cada independentemente é hidrogênio, (C_1-C_6)alquila, (C_3-C_6)cicloalquila, (C_3-C_7)cicloalquilalquila, (C_2-C_6)alquenila, (C_2-C_6)alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 halogênio independentes, -CN, $-(C_1-C_6)$alquila, $-O-(C_0-C_6)$alquila, $-O-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), $-N(C_0-C_6$-alquil$)_2$,$-N((C_0-C_6)$alquil$)((C_3-C_7-)$cicloalquila) ou $-N((C_0-C_6)$alquil$)$(arila) substituinte;

D, E, F, G, K e L em P independentemente representam $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$,$-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ ou $-S-$;

Q denota um grupo cicloalquila, arila ou heteroarila de fórmula

R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são como acima definido;

D, E, F, G e H em Q independentemente representam $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$,$-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ ou $-S-$;

J representa uma ligação simples, $-C(R_{10}, R_{11})$, $-O-$, $-N(R_{10})-$ ou $-S-$;

R_{10}, R_{11} independentemente são hidrogênio, $-(C_1-C_6)$alquila, $-(C_3-C_6)$cicloalquila, $-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, $-(C_2-C_6)$alquenila, $-(C_2-C_6)$alquinila, halo(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer

dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes de halogênio independentes, -CN, -(C_1-C_6)alquila, -O(C_0-C_6)alquila, -O(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_6)alquil),-N((C_0-C_6)alquil)((C_3-C_7)cicloalquila) ou -N((C_0-C_6)alquil)(arila);

Qualquer N pode ser um N-óxido;

ou sais, hidratos ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis de tais compostos.

8. Composto de acordo com as reivindicações 1 a 7, que pode existir como isômeros óticos, em que o referido composto é ou a mistura racêmica ou um isômero ótico individual.

9. Composto de acordo com as reivindicações 1 a 7, em que o referido composto é selecionado de:

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(2,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(3,4-Difluoro-fenil)-{3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(2,4-Difluoro-fenil)-{3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-2-metil-fenil)-{3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{3-[5-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(2,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{3-[5-(2H-pirazol-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(3,4-Difluoro-fenil)-{3-[5-(2H-pirazol-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{3-[5-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(3,4-diFluoro-fenil)-{3-[5-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona.

{(S)-3-[3-(1H-Indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona

(5-Metil-isoxazol-4-il)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{3-[5-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

{3-[5-(1H-Indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(5-Metil-isoxazol-4-il)-{(S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(2-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(2-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(5-Metil-isoxazol-4-il)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-nitro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{(R)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(5-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

{(S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona

{(S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(6-fluoro-piridin-3-il)-metanona

{(S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(2-fluoro-piridin-4-il)-metanona

{(S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona

{(S)-3-[3-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona

{(S)-3-[5-(4-Bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(6-fluoro-piridin-3-il)-metanona

{(S)-3-[3-(4-Bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona

{(S)-3-[3-(4-Bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(6-fluoro-piridin-3-il)-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{3-fluoro-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

{3,3-Difluoro-5-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona

{3,3-Dimetil-5-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(2-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-tetrazol-2-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(4-isopropil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-pirrolidin-1-il}-metanona

(3-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

{(S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(3-fluoro-

piridin-4-il)-metanona
(2-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
{(S)-3-[5-(4-Bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(3-fluoro-piridin-4-il)-metanona
(3-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
{(S)-3-[3-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(6-fluoro-piridin-3-il)-metanona
{(S)-3-[3-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(2-fluoro-piridin-4-il)-metanona
{(S)-3-[3-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(3-fluoro-piridin-4-il)-metanona
{(S)-3-[3-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona
{(S)-3-[3-(4-Bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(3-fluoro-piridin-4-il)-metanona
(3-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
(3-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-ciano-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
5-{3-[(S)-1-(6-Fluoro-piperidina-3-carbonil)-piperidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-1H-pirrol-3-carbonitrila
5-{3-[(S)-1-(2-Fluoro-piperidina-4-carbonil)-piperidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-1H-pirrol-3-carbonitrila
5-{3-[(S)-1-(3-Fluoro-piperidina-4-carbonil)-piperidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-

il}-1H-pirrol-3-carbonitrila

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(3-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[5-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

{(S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-piridin-4-il-metanona

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[3-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona.

10. Composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de composto de acordo com as reivindicações 1 a 9 e um veículo e/ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

11. Método de tratar ou prevenir uma condição em um mamífero, incluindo um humano, o tratamento ou prevenção da qual é afetado ou facilitado pelo efeito neuromodulador de moduladores alostéricos de mGluR5, compreendendo administrar a um mamífero em necessidade de tal tratamento ou prevenção, uma quantidade eficaz de um composto/composição como definido nas reivindicações 1 a 10.

12. Método de tratar ou prevenir uma condição em um mamífero, incluindo um humano, o tratamento ou prevenção da qual é afetado ou facilitado pelo efeito neuromodulador de moduladores alostéricos positivos de mGluR5 (realçador), compreendendo administrar a um mamífero em necessidade de tal tratamento ou prevenção, uma quantidade eficaz de um composto/composição como definidos nas reivindicações 1 a 10.

13. Método útil para tratar ou prevenir distúrbios do sistema nervoso central selecionados do grupo consistindo em distúrbios de ansiedade: Agorafobia, Distúrbio de Ansiedade Generalizada (GAD), Distúrbio Obsessivo Compulsivo (OCD), Distúrbio do Pânico, Distúrbio de Estresse Posttrau-

mático (PTSD), Fobia Social, Outras Fobias, Distúrbio de Ansiedade Induzida por Substância, compreendendo administrar uma quantidade eficaz de um composto/composição como definido nas reivindicações 1 a 10.

14. Método útil para tratar ou prevenir distúrbios do sistema nervoso central selecionados do grupo consistindo em distúrbios da infância: (Distúrbio de Hiperatividade /Déficit da Atenção), compreendendo administrar uma quantidade eficaz de um composto/composição como definido nas reivindicações 1 a 10.

15. Método útil para tratar ou prevenir distúrbios do sistema nervoso central selecionados do grupo consistindo em Distúrbios de alimentação (Anorexia Nervosa, Bulimia Nervosa), compreendendo administrar uma quantidade eficaz de um composto/composição como definidos nas reivindicações 1 a 10.

16. Método útil para tratar ou prevenir distúrbios do sistema nervoso central selecionados do grupo consistindo em distúrbios de humor: Distúrbios Bipolares (I & II), Distúrbio Ciclotímico, Depressão, Distúrbio Distímico, Distúrbio Depressivo Maior, Distúrbio de Humor Induzido por Substância, compreendendo administrar uma quantidade eficaz de um composto/composição de acordo com as reivindicações 1 a 10.

17. Método útil para tratar ou prevenir distúrbios do sistema nervoso central selecionados do grupo consistindo em distúrbios psicóticos: Esquizofrenia, Distúrbio de Delírio, Distúrbio Esquizoafetivo, Distúrbio Esquizofreniforme, Distúrbio Psicótico Induzido por Substância, compreendendo administrar uma quantidade eficaz de um composto/composição como definido nas reivindicações 1 a 10.

18. Método útil para tratar ou prevenir distúrbios do sistema nervoso central selecionados do grupo consistindo em distúrbios cognitivos: Delírio, Delírio de Persistência Induzida por Substância, Demência, Demência Devido à Doença de HIV, Demência Devido à Doença de Huntington, Demência Devido à Doença de Parkinson, Demência do Tipo Alzheimer, Demência de Persistência Induzida por Substância, Dano Cognitivo Brando, compreendendo administrar uma quantidade eficaz de um compos-

to/composição como definido nas reivindicações 1 a 10.

19. Método útil para tratar ou prevenir distúrbios do sistema nervoso central selecionados do grupo consistindo em distúrbios de personalidade: Distúrbio de Personalidade Compulsiva Obsessiva, Esquizóide, Distúrbio esquizotípico, compreendendo administrasr uma quantidade eficaz de um composto/composição como definido nas reivindicações 1 a 10.

20. Método útil para tratar ou prevenir distúrbios do sistema nervoso central selecionados do grupo consistindo em distúrbios relacionados com substância: abuso de álcool, dependência de álcool, abstinência de álcool, delírio de abstinência de álcool, distúrbio psicótico induzido por álcool, dependência de anfetamina, abstinência de anfetamina, dependência de cocaína, abstinência de cocaína, dependência de nicotina, abstinência de nicotina, dependência de opióide, abstinência de opióide, compreendendo administrar uma quantidade eficaz de um composto/composição de acordo com as reivindicações 1 a 10.

21. Método útil para tratar ou prevenir distúrbios do sistema nervoso central inflamatórios selecionados de forma de esclerose múltipla tal como esclerose múltipla benigna, esclerose múltipla remitente reincidente, esclerose múltipla progressiva secundária, esclerose múltipla progressiva primária, esclerose múltipla reincidente-progressiva, compreendendo administrar uma quantidade eficaz de um composto/composição como definido nas reivindicações 1 a 10.

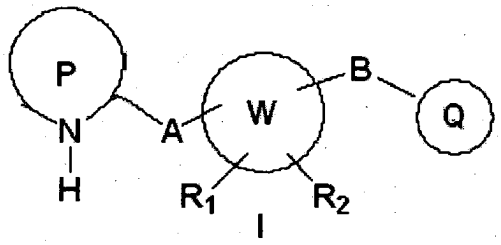
22. Uso de um composto/composição como definido nas reivindicações 1 a 10, na fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção como definido em qualquer das reivindicações 13 a 21.

23. Uso dos compostos da invenção para preparar traçadores para imagear receptores de glutamato metabotrópicos.

RESUMO

Patente de Invenção: **"DERIVADOS DE PIRROL COMO MODULADORES ALOSTÉRICOS POSITIVOS DE RECEPTORES DE GLUTAMATO METABOTRÓPICOS".**

A presente invenção refere-se a novos compostos de fórmula (I),



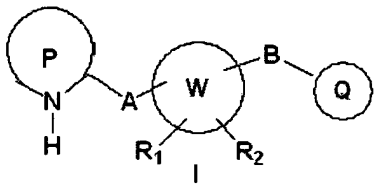
I

como moduladores alostéricos positivos de receptores metabotrópicos - subtipo 5 (mGluR5) que são úteis para o tratamento ou prevenção de distúrbios do sistema nervoso central tal como por exemplo, declínio cognitivo, ambos os sintomas positivos e negativos em esquizofrenia, bem como outros distúrbios do sistema nervoso central ou periférico em que o subtipo de mGluR5 de receptor metabotrópico de glutamato é envolvido. A invenção é também direcionada a compostos e composições farmacêuticas na prevenção ou tratamento de tais doenças em que o mGluR5 está envolvido. W representa anel de (C_4-C_7)cicloalquila, (C_3-C_7)heterocicloalquila, (C_3-C_7heterocicloalquil-(C_1-C_3)alquila ou (C_3-C_7)heterocicloalquenila, P representa um anel (C_5-C_7)heterocicloaluila, (C_5-C_7)heterocicloalquenila ou um grupo de heteroarila de fórmula (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i). Q denota um grupo cicloalquila, um arila ou heteroarila de fórmula (j), (k), (l), (m), (n). A é azo -N=N-, etila, etenila, etinila, -NR_8C(=O)-, -NR_8C(=O)-O-, -NR_8C*=O)-NR_9, $NR_8S(=O)_2$-, -C(=O)NR_8-, -O-C-(=O)NR_8-,, -S-, -S(=O)-, -$S(=O)_2$-, -$S(C=O)_2NR_8$-, -C(=O)-O-, -O-C(=O)-, -(=NR_8)NR_9-, C(C=NOR_8)NR_9-, -NR_8C(=NOR_9)-, =N-O-, -O-N=CH- ou um grupo arila ou heteroarila de fórmula (o), (p), (q), (r), (s), (t), (u), (v), (w), (x). Os outros substituintes são definidos nas reivindicações.

PT 06/0059-7
Pet 020090048651/RJ

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"DERIVADOS DE PIRROL COMO MODULADORES ALOSTÉRICOS POSITIVOS DE RECEPTORES DE GLUTAMATO METABOTRÓPICOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO OS MESMOS E SEUS USOS NA FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTO".**

CAMPO DA INVENÇÃO



I

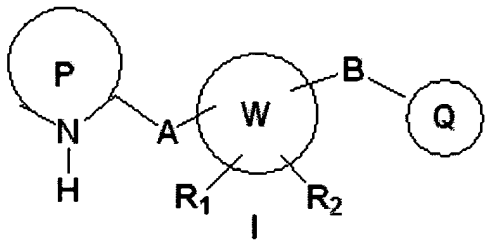
A presente invenção fornece novos compostos de fórmula I como moduladores alostéricos positivos de receptores metabotrópicos - subtipo 5 ("mGluR5") que são úteis para o tratamento ou prevenção de distúrbios do sistema nervoso central tal como por exemplo: declínio cognitivo, ambos os sintomas positivos e negativos em esquizofrenia, bem como outros distúrbios do sistema nervoso central ou periférico em que o subtipo de mGluR5 de receptor metabotrópico de glutamato está envolvido. A invenção é também direcionada a compostos e composições farmacêuticos na prevenção ou tratamento de tais doenças em que mGluR5 está envolvido.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Glutamato, o maior transmissor de aminoácido no sistema nervoso central mamífero (CNS), medeia a neurotransmissão sináptica excitatória através da ativação de canais de receptor de receptores de glutamato ionotrópicos (iGluRs, a saber NMDA, AMPA e cainato) e receptores de glutamato metabotrópicos (mGluRs). iGluRs são responsáveis por transmissão excitatória rápida (Nakanishi S e outro, (1998) Brain Res. Rev., 26:230-235), enquanto que os mGluRs têm um papel mais modulador que contribui para fina sintonização de eficácia sinática. Glutamato realiza numerosas funções fisiológicas tais como potenciação a longo prazo (LTP), um processo que acredita-se dar suporte ao aprendizado e memória, porém também à regulação cardiovascular, percepção sensorial, e o desenvolvimento de plasticidade sinática. Além disso, o glutamato desempenha um importante papel na patofisiologia de diferentes doenças neurológicas e psiquiátricas, especial-

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a formula geral I:



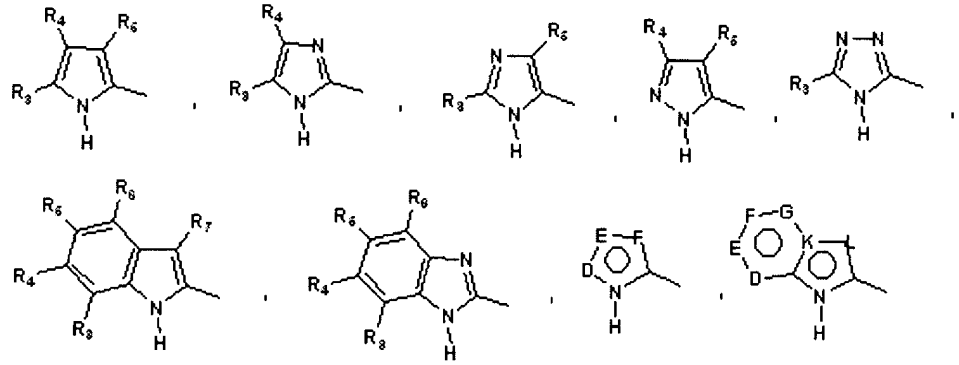
I

em que

W representa anel de $(C_4\text{-}C_7)$cicloalquila, $(C_3\text{-}C_7)$heterocicloalquila, $(C_3\text{-}C_7)$heterocicloalquil-$(C_1\text{-}C_3)$alquila ou $(C_3\text{-}C_7)$heterocicloalquenila;

R_1 e R_2 representa independentemente hidrogênio, -$(C_1\text{-}C_6)$alquila, -$(C_2\text{-}C_6)$alquenila, -$(C_2\text{-}C_6)$alquinila; arilalquila, heteroarilalquila, hidróxi, amino, aminoalquila, hidroxialquila, -$(C_1\text{-}C_6)$alcóxi ou R_1 e R_2 juntos podem formar um anel de $(C_3\text{-}C_7)$cicloalquila, uma ligação carbonila C=O ou uma ligação dupla de carbono;

P representa um anel $(C_5\text{-}C_7)$heterocicloalquila, $(C_5\text{-}C_7)$heterocicloalquenila ou um grupo heteroarila de fórmula



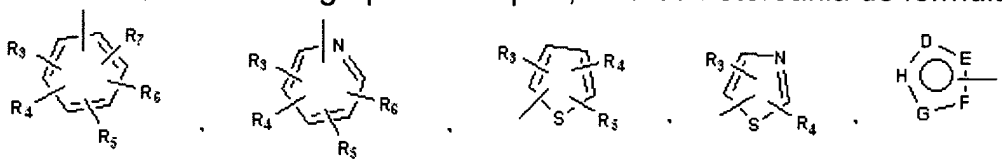
R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são substituintes de hidrogênio, halogênio, -NO_2, -$(C_1\text{-}C_6)$alquila, -$(C_3\text{-}C_6)$cicloalquila, -$(C_3\text{-}C_7)$cicloalquilalquila, -$(C_2\text{-}C_6)$alquenila, -$(C_2\text{-}C_6)$alquinila, halo-$(C_1\text{-}C_6)$alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, arila, -OR_8, -NR_8R_9, -$C(=NR_{10})NR_8R_9$, -NR_8COR_9, $NR_8CO_2R_9$, $NR_8SO_2R_9$, -$NR_{10}CO\ NR_8R_9$, -SR_8, -$S(=O)R_8$, -$S(=O)_2R_8$, -$S(=O)_2NR_8R_9$, -$C(=O)R_8$, -$C(O)\text{-}O\text{-}R_8$, -$C(=O)NR_8R_9$, -$C(=NR_8)R_9$, ou $C(=NOR_8)R_9$; em que opcionalmente dois substituintes são combinados com

os átomos intermediários para formar uma heterocicloalquila bicíclica, anel arila ou heteroarila; em que cada anel é opcionalmente também substituído com 1 a 5 grupos halogênio, -CN, -(C_1-C_6)alquila, -O-(C_0-C_6)alquila, -O-(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -O-(-C_1-C_3)alquilarila, -O-(C_1-C_3)alquilheteroarila, -N((-C_0-C_6)alquil)((C_0-C_3)alquilarila) ou -N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_3-)alquilheteroarila) independente;

R_8, R_9, R_{10} cada independentemente é hidrogênio, (C_1-C_6)alquila, (C_3-C_6)cicloalquila, (C_3-C_7)cicloalquilalquila, (C_2-C_6)alquenila, (C_2-C_6)alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes de halogênio, -CN, -(C_1-C_6)alquila, -O-(C_0-C_6)alquila, -O-(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -N(C_0-C_6-alquil)$_2$,-N((C_0-C_6)alquil)((C_3-C_7-)cicloalquil) ou -N((C_0-C_6)alquil)(arila) independentes;

D, E, F, G, K e L em P independentemente representam -C(R_3)=, -C(R_3)=C(R_4)-,-C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R_3)- ou -S-;

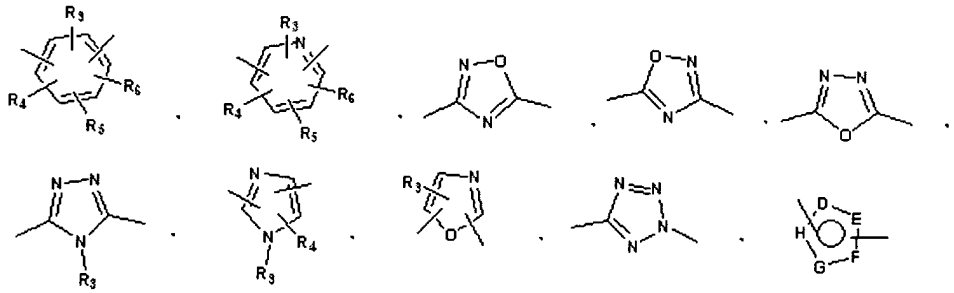
Q denota um grupo cicloalquila, arila ou heteroarila de fórmula



R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são como acima definido;

D, E, F, G e H em Q independentemente representam -C(R_3)=, -C(R_3)=C(R_4)-,-C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R_3)- ou -S-;

A é azo -N=N-, etila, etenila, etinila, -NR_8C(=O)-, -NR_8C(=O)-O-, -NR_8C(=O)-NR_9, NR_8S(=O)$_2$-, -C(=O)NR_8-, -O-C(=O)NR_8-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)$_2$-, -S(=O)$_2$NR_8-, -C(=O)-O-, -O-C(=O)-, -C(=NR_8)NR_9-, C(=NOR_8)NR_9-, -NR_8C(=NOR_9)-, =N-O-, -O-N=CH- ou um grupo arila ou heteroarila de fórmula



R_3, R_4, R_5 e R_6 independentemente são como acima definido;

D, E, F, G e H em A independentemente representam -C(R_3)=, -C(R_3)=C(R_4)-,-C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R_3)- ou -S-;

R_3, R_4, R_5 e R_6 independentemente são como acima definido;

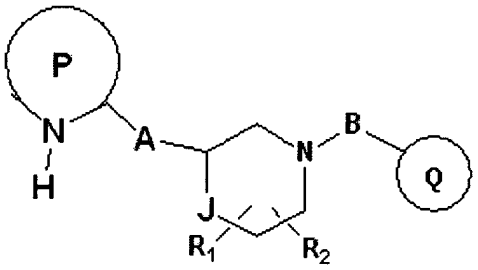
B representa uma ligação simples, -C(=O)-(C_0-C_2)alquil-, -C(=O)-(C_2-C_6)alquenil-, -C(=O)-(C_2-C_6)alquinil-, -C(=O)-O-, -C(=O)NR_8-(C_0-C_2)alquil-, -C(=NR_8)NR_9, -S(=O)-(C_0-C_2)alquil-, -S(=$O)_2$-(C_0-C_2)alquil-, -S(=$O)_2NR_8$-(C_0-C_2)alquil-, C(=NR_8)-(C_0-C_2)alquil-, -C(=NOR_8)-(C_0-C_2)alquil- ou -C(=NOR_8)NR_9-(C_0-C_2)alquil-;

R_8 e R_9, independentemente são como acima definido;

Qualquer N pode ser um N-óxido;

ou sais, hidratos ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis de tais compostos.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula I-A

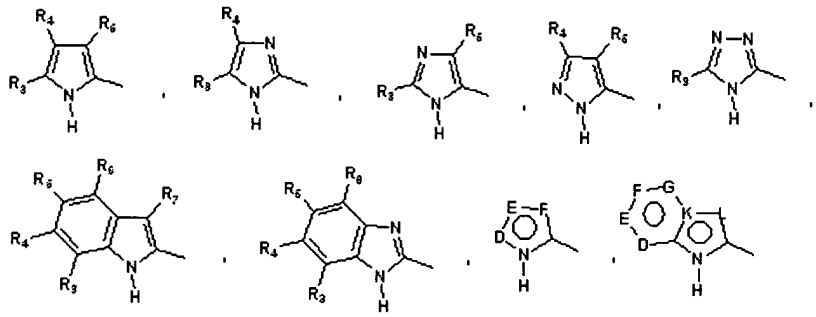


I-A

em que

R_1 e R_2 representa independentemente hidrogênio, -(C_1-C_6)alquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, arilalquila, heteroarilalquila, hidróxi, amino, aminoalquila, hidroxialquila, -(C_1-C_6)alcóxi ou R_1 e R_2 juntos podem formar um anel de (C_3-C_7)cicloalquila, uma ligação carbonila C=O ou uma ligação dupla de carbono;

P representa um anel (C_5-C_7)heterocicloalquila, (C_5-C_7)heterocicloalquenila ou um grupo heteroarila de fórmula

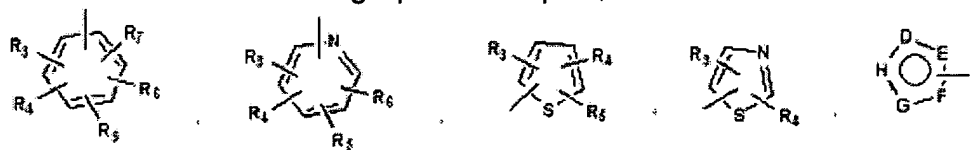


R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são substituintes de hidrogênio, halogênio, $-NO_2$, $-(C_1-C_6)$alquila, $-(C_3-C_6)$cicloalquila, $-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, $-(C_2-C_6)$alquenila, $-(C_2-C_6)$alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, arila, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(=NR_{10})NR_8R_9$, $-NR_8COR_9$, $NR_8CO_2R_9$, $NR_8SO_2R_9$, $-NR_{10}CO\ NR_8R_9$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NR_8R_9$, $-C(=O)R_8$, $-C(O)-O-R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=NR_8)R_9$, or $C(=NOR_8)R_9$; em que opcionalmente dois substituintes são combinados com os átomos intermediários para formar uma heterocicloalquila bicíclica, anel arila ou heteroarila; em que cada anel é opcionalmente também substituído com 1 a 5 grupos halogênio, -CN, $-(C_1-C_6)$alquila, $-O-(C_0-C_6)$alquila, $-O-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), $-O-(-C_1-C_3)$alquilarila, $-O-(C_1-C_3)$alquilheteroarila, $-N((-C_0-C_6)$alquil$)((C_0-C_3)$alquilarila) ou $-N((C_0-C_6)$alquil$)((C_0-C_3-)$alquilheteroarila) independente;

R_8, R_9, R_{10} cada independentemente é hidrogênio, (C_1-C_6)alquila, (C_3-C_6)cicloalquila, (C_3-C_7)cicloalquilalquila, (C_2-C_6)alquenila, (C_2-C_6)alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes de halogênio, -CN, $-(C_1-C_6)$alquila, $-O-(C_0-C_6)$alquila, $-O-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), $-N(C_0-C_6$-alquil$)_2$,-$N((C_0-C_6)$alquil$)((C_3-C_7-)$cicloalquil) ou $-N((C_0-C_6)$alquil$)$(arila) independentes;

D, E, F, G, K e L em P independentemente representam $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$,-C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, $-N(R_3)-$ ou -S-;

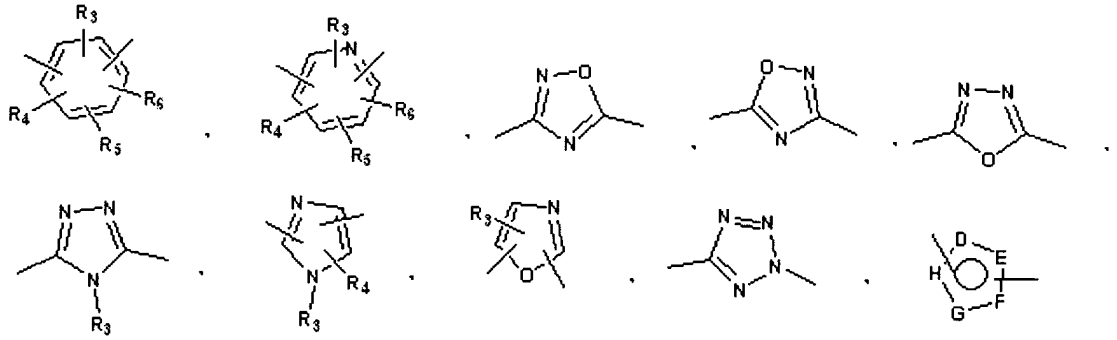
Q denota um grupo cicloalquila, arila ou heteroarila de fórmula



R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são como acima definido;

D, E, F, G e H em Q independentemente representam -C(R_3)=, -C(R_3)=C(R_4)-,-C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R_3)- ou -S-;

A é azo -N=N-, etila, etenila, etinila, -NR_8C(=O)-, -NR_8C(=O)-O-, -NR_8C(=O)-NR_9, NR_8S(=O)$_2$-, -C(=O)NR_8-, -O-C(=O)NR_8-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)$_2$-, -S(=O)$_2$$NR_8$-, -C(=O)-O-, -O-C(=O)-, -C(=NR_8)NR_9-, C(=NOR_8)NR_9-, -NR_8C(=NOR_9)-, =N-O-, -O-N=CH- ou um grupo arila ou heteroarila de fórmula



R_3, R_4, R_5 e R_6 independentemente são como acima definido;

D, E, F, G e H em A independentemente representam -C(R_3)=, -C(R_3)=C(R_4)-,-C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R_3)- ou -S-;

R_3, R_4, R_5 e R_6 independentemente são como acima definido;

B representa uma ligação simples, -C(=O)-(C_0-C_2)alquil-, -C(=O)-(C_2-C_6)alquenil-, -C(=O)-(C_2-C_6)alquinil-, -C(=O)-O-, -C(=O)NR_8-(C_0-C_2)alquil-, -C(=NR_8)NR_9, -S(=O)-(C_0-C_2)alquil-, -S(=O)$_2$-(C_0-C_2)alquil-, -S(=O)$_2$$NR_8$-($C_0$-$C_2$)alquil-, C(=$NR_8$)-($C_0$-$C_2$)alquil-, -C(=$NOR_8$)-($C_0$-$C_2$)alquil- ou -C(=$NOR_8$)$NR_9$-($C_0$-$C_2$)alquil-;

R_8 e R_9, independentemente são como acima definido;

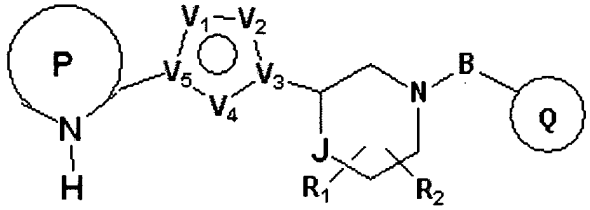
Jrepresenta uma ligação simples, -C(R_{10}, R_{11}), -O-, -N(R_{10})- ou -S-;

R_{10}, R_{11} independentemente são substituintes de hidrogênio, -(C_1-C_6)alquila, -(C_3-C_6)cicloalquila, -(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, halo(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 halogênio independentes, -CN, -(C_1-C_6)alquila, -O(C_0-C_6)alquila, -O(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_6)alquila),-N((C_0-C_6)alquil)((C_3-C_7)cicloalquila) ou -N((C_0-C_6)alquil)(arila);

Qualquer N pode ser um N-óxido;

ou sais, hidratos ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis de tais compostos.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula I-B

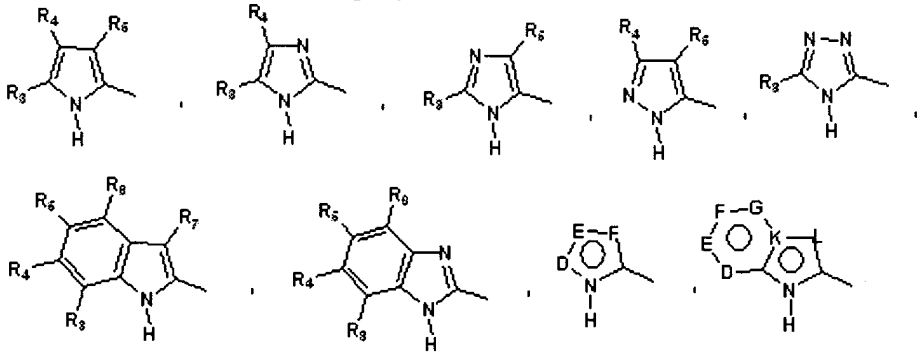


I-B

em que

R_1 e R_2 representa independentemente hidrogênio, -(C_1-C_6)alquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, arilalquila, heteroarilalquila, hidróxi, amino, aminoalquila, hidroxialquila, -(C_1-C_6)alcóxi ou R_1 e R_2 juntos podem formar um anel de (C3-C7)cicloalquila, uma ligação carbonila C=O ou uma ligação dupla de carbono;

P representa um anel (C_5-C_7)heterocicloalquila, (C_5-C_7)heterocicloalquenila ou um grupo heteroarila de fórmula



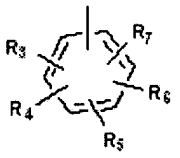
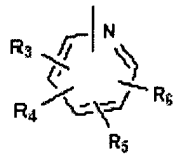
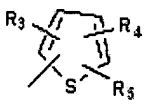
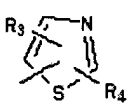
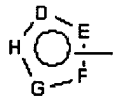
R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são hidrogênio, halogênio, -NO_2, -(C_1-C_6)alquila, -(C_3-C_6)cicloalquila, -(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, arila, -OR_8, -NR_8R_9, -$C(=NR_{10})NR_8R_9$, -NR_8COR_9, $NR_8CO_2R_9$, $NR_8SO_2R_9$, -$NR_{10}CO$ NR_8R_9, -SR_8, -$S(=O)R_8$, -$S(=O)_2R_8$, -$S(=O)_2NR_8R_9$, -$C(=O)R_8$, -$C(O)$-O-R_8, -$C(=O)NR_8R_9$, -$C(=NR_8)R_9$, or $C(=NOR_8)R_9$ substituintes; em que opcionalmente dois substituintes são combinados com os átomos intermediários para formar uma heterocicloalqui-

la bicíclica, anel arila ou heteroarila; em que cada anel é opcionalmente também substituído com 1 a 5 grupos halogênio, -CN, -(C_1-C_6)alquila, -O-(C_0-C_6)alquila, -O-(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -O-(-C_1-C_3)alquilarila, -O-(C_1-C_3)alquilheteroarila, -N((-C_0-C_6)alquil)((C_0-C_3)alquilarila) ou -N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_3-)alquilheteroarila) independente;

R_8, R_9, R_{10} cada independentemente é hidrogênio, (C_1-C_6)alquila, (C_3-C_6)cicloalquila, (C_3-C_7)cicloalquilalquila, (C_2-C_6)alquenila, (C_2-C_6)alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes de halogênio, -CN, -(C_1-C_6)alquila, -O-(C_0-C_6)alquila, -O-(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -N(C_0-C_6-alquil)$_2$,-N((C_0-C_6)alquil)((C_3-C_7-)cicloalquila) ou -N((C_0-C_6)alquil)(arila) independente;

D, E, F, G, K e L em P independentemente representam -C(R_3)=, -C(R_3)=C(R_4)-,-C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R_3)- ou -S-;

Q denota um grupo cicloalquila, arila ou heteroarila de fórmula

R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são como acima definido;

D, E, F, G e H em Q independentemente representam -C(R_3)=, -C(R_3)=C(R_4)-,-C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R_3)- ou -S-;

V_1, V_2, V_3, V_4 e V_5 representam independentemente -C(R_3)=, -C(R_3)=C(R_4)-,-C(=O)-,

-C(=S)-, -O-, -N=, -N(R_3)- ou -S-;

B representa uma ligação simples, -C(=O)-(C_0-C_2)alquil-, -C(=O)-(C_2-C_6)alquenil-, -C(=O)-(C_2-C_6)alquinil-, -C(=O)-O-, -C(=O)NR_8-(C_0-C_2)alquil-, -C(=NR_8)NR_9, -S(=O)-(C_0-C_2)alquil-, -S(=O)$_2$-(C_0-C_2)alquil-, -S(=O)$_2$NR_8-(C_0-C_2)alquil-, C(=NR_8)-(C_0-C_2)alquil-, -C(=NOR_8)-(C_0-C_2)alquil- ou -C(=NOR_8)NR_9-(C_0-C_2)alquil-;

R_8 e R_9, independentemente são como acima definido;

J representa uma ligação simples, -C(R_{10}, R_{11}), -O-, -N(R_{10})- ou -

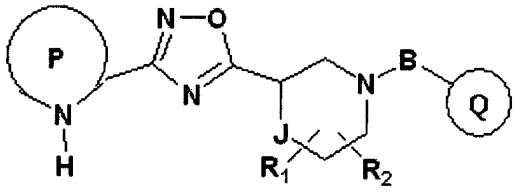
S-;

R_{10}, R_{11} independentemente são hidrogênio, -(C_1-C_6)alquila, -(C_3-C_6)cicloalquila, -(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, halo(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 halogênio independentes, -CN, -(C_1-C_6)alquila, -O(C_0-C_6)alquila, -O(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_6)alquila),-N((C_0-C_6)alquil)((C_3-C_7)cicloalquila) ou -N((C_0-C_6)alquil)(arila) substituintes;

Qualquer N pode ser um N-óxido;

ou sais, hidratos ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis de tais compostos.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula I-C

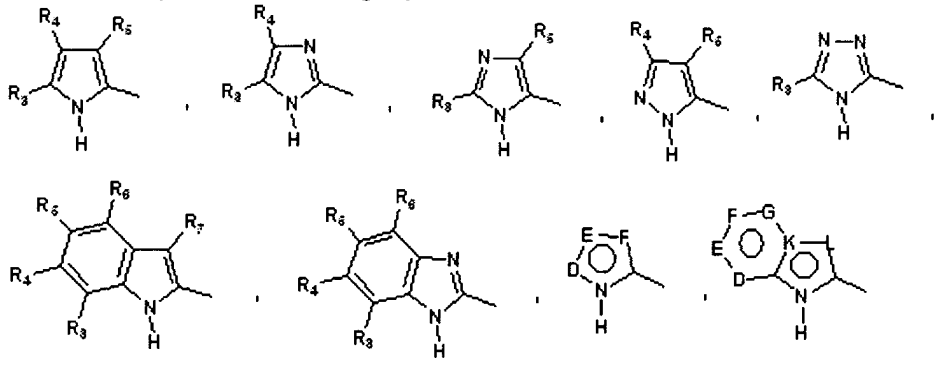


I-C

em que

R_1 e R_2 representam independentemente hidrogênio, -(C_1-C_6)alquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, arilalquila, heteroarilalquila, hidróxi, amino, aminoalquila, hidroxialquila, -(C_1-C_6)alcóxi ou R_1 e R_2 juntos podem formar um anel de (C_3-C_7)cicloalquila, uma ligação carbonila C=O ou uma ligação dupla de carbono;

P representa um anel (C_5-C_7)heterocicloalquila, (C_5-C_7)heterocicloalquenila ou um grupo heteroarila de fórmula

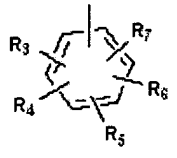
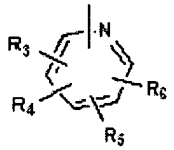
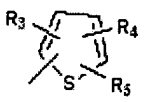
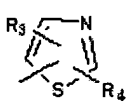
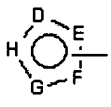


R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são hidrogênio, halogênio, $-NO_2$, $-(C_1-C_6)$alquila, $-(C_3-C_6)$cicloalquila, $-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, $-(C_2-C_6)$alquenila, $-(C_2-C_6)$alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, arila, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(=NR_{10})NR_8R_9$, $-NR_8COR_9$, $NR_8CO_2R_9$, $NR_8SO_2R_9$, $-NR_{10}CO\ NR_8R_9$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NR_8R_9$, $-C(=O)R_8$, $-C(O)-O-R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=NR_8)R_9$, ou $C(=NOR_8)R_9$ substituintes; em que opcionalmente dois substituintes são combinados com os átomos intermediários para formar uma heterocicloalquila bicíclica, anel arila ou heteroarila; em que cada anel é opcionalmente também substituído com 1 a 5 grupos halogênio, -CN, $-(C_1-C_6)$alquila, $-O-(C_0-C_6)$alquila, $-O-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), $-O-(-C_1-C_3)$alquilarila, $-O-(C_1-C_3)$alquilheteroarila, $-N((-C_0-C_6)$alquil$)((C_0-C_3)$alquilarila) ou $-N((C_0-C_6)$alquil$)((C_0-C_3-)$alquilheteroarila) independentes;

R_8, R_9, R_{10} cada independentemente é hidrogênio, (C_1-C_6)alquila, (C_3-C_6)cicloalquila, (C_3-C_7)cicloalquilalquila, (C_2-C_6)alquenila, (C_2-C_6)alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes halogênio, -CN, $-(C_1-C_6)$alquila, $-O-(C_0-C_6)$alquila, $-O-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), $-N(C_0-C_6$-alquil$)_2$,$-N((C_0-C_6)$alquil$)((C_3-C_7-)$cicloalquil) ou $-N((C_0-C_6)$alquil$)$(arila) independente;

D, E, F, G, K e L em P independentemente representa $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$,$-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ ou $-S-$;

Q denota um grupo cicloalquila, arila ou heteroarila de fórmula

R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são como acima definido;

D, E, F, G e H em Q independentemente representam $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$,$-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ ou $-S-$;

B representa uma ligação simples, $-C(=O)-(C_0-C_2)$alquil-, $-C(=O)-(C_2-C_6)$alquenil-, $-C(=O)-(C_2-C_6)$alquinil-, $-C(=O)-O-$, $-C(=O)NR_8-(C_0-$

C_2)alquil-, -C(=NR_8)NR_9, -S(=O)-(C_0-C_2)alquil-, -$S(=O)_2$-(C_0-C_2)alquil-, -$S(=O)_2NR_8$-(C_0-C_2)alquil-, C(=NR_8)-(C_0-C_2)alquil-, -C(=NOR_8)-(C_0-C_2)alquil- ou -C(=NOR_8)NR_9-(C_0-C_2)alquil-;

R_8 e R_9, independentemente são como acima definido;

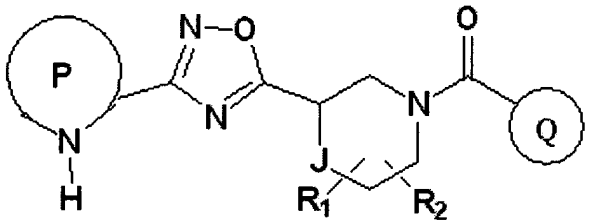
J representa uma ligação simples, -C(R_{10}, R_{11}), -O-, -N(R_{10})- ou -S-;

R_{10}, R_{11} independentemente são hidrogênio, -(C_1-C_6)alquila, -(C_3-C_6)cicloalquila, -(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, halo(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes de halogênio, -CN, -(C_1-C_6)alquila, -O(C_0-C_6)alquila, -O(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_6)alquila),-N((C_0-C_6)alquil)((C_3-C_7)cicloalquil) ou -N((C_0-C_6)alquil)(arila) independente;

Qualquer N pode ser um N-óxido;

ou sais, hidratos ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis de tais compostos.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula I-D

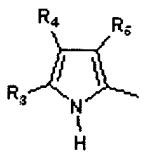
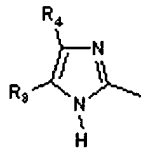
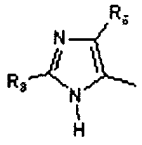
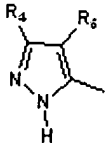
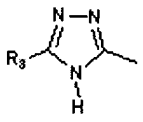
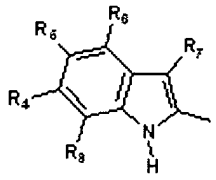
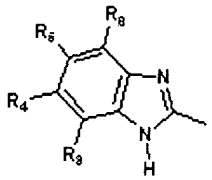
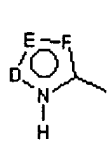
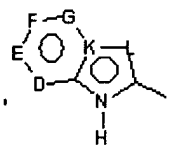


I-D

em que

R_1 e R_2 representa independentemente hidrogênio, -(C_1-C_6)alquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, arilalquila, heteroarilalquila, hidróxi, amino, aminoalquila, hidroxialquila, -(C_1-C_6)alcóxi ou R_1 e R_2 juntos podem formar um anel de (C_3-C_7)cicloalquila, uma ligação carbonila C=O ou uma ligação dupla de carbono;

P representa um anel (C_5-C_7)heterocicloalquila, (C_5-C_7)heterocicloalquenila ou um grupo heteroarila de fórmula

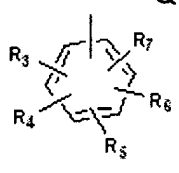
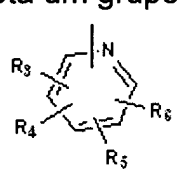
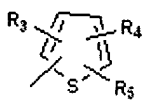
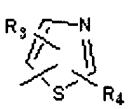
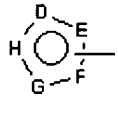










R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são hidrogênio, halogênio, $-NO_2$, $-(C_1-C_6)$alquila, $-(C_3-C_6)$cicloalquila, $-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, $-(C_2-C_6)$alquenila, $-(C_2-C_6)$alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, arila, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(=NR_{10})NR_8R_9$, $-NR_8COR_9$, $NR_8CO_2R_9$, $NR_8SO_2R_9$, $-NR_{10}CO\ NR_8R_9$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NR_8R_9$, $-C(=O)R_8$, $-C(O)-O-R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=NR_8)R_9$, ou $C(=NOR_8)R_9$ substituinte; em que opcionalmente dois substituintes são combinados com os átomos intermediários para formar uma heterocicloalquila bicíclica, anel arila ou heteroarila; em que cada anel é opcionalmente também substituído com 1 a 5 grupos halogênio, -CN, $-(C_1-C_6)$alquila, $-O-(C_0-C_6)$alquila, $-O-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), $-O-(-C_1-C_3)$alquilarila, $-O-(C_1-C_3)$alquilheteroarila, $-N((-C_0-C_6)$alquil$)((C_0-C_3)$alquilarila) ou $-N((C_0-C_6)$alquil$)((C_0-C_3-)$alquilheteroarila) independente;

R_8, R_9, R_{10} cada independentemente é hidrogênio, (C_1-C_6)alquila, (C_3-C_6)cicloalquila, (C_3-C_7)cicloalquilalquila, (C_2-C_6)alquenila, (C_2-C_6)alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes de halogênio, -CN, $-(C_1-C_6)$alquila, $-O-(C_0-C_6)$alquila, $-O-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), $-N(C_0-C_6$-alquil$)_2$,$-N((C_0-C_6)$alquil$)((C_3-C_7-)$cicloalquila) ou $-N((C_0-C_6)$alquil$)$(arila) independente;

D, E, F, G, K e L em P independentemente representam $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$,$-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ ou $-S-$;

Q denota um grupo cicloalquila, arila ou heteroarila de fórmula

R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são como acima definido;

D, E, F, G e H em Q independentemente representam -C(R_3)=, -C(R_3)=C(R_4)-,-C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R_3)- ou -S-;

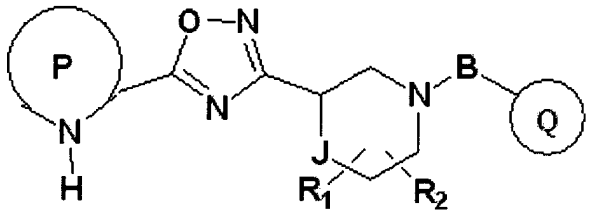
Jrepresenta uma ligação simples, -C(R_{10}, R_{11}), -O-, -N(R_{10})- ou -S-;

R_{10}, R_{11} independentemente são hidrogênio, -(C_1-C_6)alquila, -(C_3-C_6)cicloalquila, -(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, halo(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes de halogênio, -CN, -(C_1-C_6)alquila, -O(C_0-C_6)alquila, -O(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_6)alquila),-N((C_0-C_6)alquil)((C_3-C_7)cicloalquila) ou -N((C_0-C_6)alquil)(arila) independente;

Qualquer N pode ser um N-óxido;

ou sais, hidratos ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis de tais compostos.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula II-A

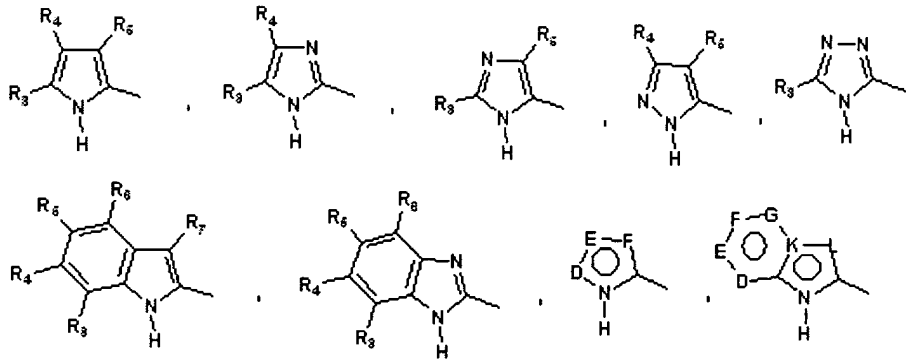


II-A

em que

R_1 e R_2 representa independentemente hidrogênio, -(C_1-C_6)alquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, arilalquila, heteroarilalquila, hidróxi, amino, aminoalquila, hidroxialquila, -(C_1-C_6)alcóxi ou R_1 e R_2 juntos podem formar um anel de (C_3-C_7)cicloalquila, uma ligação carbonila C=O ou uma ligação dupla de carbono;

P representa um anel (C_5-C_7)heterocicloalquila, (C_5-C_7)heterocicloalquenila ou um grupo heteroarila de fórmula

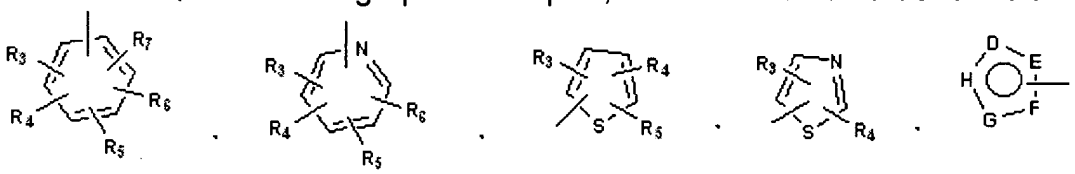


R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são substituintes de hidrogênio, halogênio, $-NO_2$, $-(C_1-C_6)$alquila, $-(C_3-C_6)$cicloalquila, $-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, $-(C_2-C_6)$alquenila, $-(C_2-C_6)$alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, arila, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(=NR_{10})NR_8R_9$, $-NR_8COR_9$, $NR_8CO_2R_9$, $NR_8SO_2R_9$, $-NR_{10}CO\ NR_8R_9$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NR_8R_9$, $-C(=O)R_8$, $-C(O)-O-R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=NR_8)R_9$, ou $C(=NOR_8)R_9$; em que opcionalmente dois substituintes são combinados com os átomos intermediários para formar uma heterocicloalquila bicíclica, anel arila ou heteroarila; em que cada anel é opcionalmente também substituído com 1 a 5 grupos halogênio, -CN, $-(C_1-C_6)$alquila, $-O-(C_0-C_6)$alquila, $-O-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), $-O-(-C_1-C_3)$alquilarila, $-O-(C_1-C_3)$alquilheteroarila, $-N((-C_0-C_6)$alquil$)((C_0-C_3)$alquilarila) ou $-N((C_0-C_6)$alquil$)((C_0-C_3-)$alquilheteroarila) independente;

R_8, R_9, R_{10} cada independentemente é hidrogênio, (C_1-C_6)alquila, (C_3-C_6)cicloalquila, (C_3-C_7)cicloalquilalquila, (C_2-C_6)alquenila, (C_2-C_6)alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes de halogênio, -CN, $-(C_1-C_6)$alquila, $-O-(C_0-C_6)$alquila, $-O-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), $-N(C_0-C_6$-alquil$)_2$,-$N((C_0-C_6)$alquil$)((C_3-C_7-)$cicloalquila) ou $-N((C_0-C_6)$alquil$)$(arila) independente;

D, E, F, G, K e L em P independentemente representam $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$,-C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, $-N(R_3)-$ ou -S-;

Q denota um grupo cicloalquila, arila ou heteroarila de fórmula



R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são como acima definido;

D, E, F, G e H em Q independentemente representam -C(R_3)=, -C(R_3)=C(R_4)-,-C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R_3)- ou -S-;

B representa uma ligação simples, -C(=O)-(C_0-C_2)alquil-, -C(=O)-(C_2-C_6)alquenil-, -C(=O)-(C_2-C_6)alquinil-, -C(=O)-O-, -C(=O)NR_8-(C_0-C_2)alquil-, -C(=NR_8)NR_9, -S(=O)-(C_0-C_2)alquil-, -S(=O)$_2$-(C_0-C_2)alquil-, -S(=O)$_2$NR_8-(C_0-C_2)alquil-, C(=NR_8)-(C_0-C_2)alquil-, -C(=NOR_8)-(C_0-C_2)alquil- ou -C(=NOR_8)NR_9-(C_0-C_2)alquil-;

R_8 e R_9, independentemente são como acima definidos;

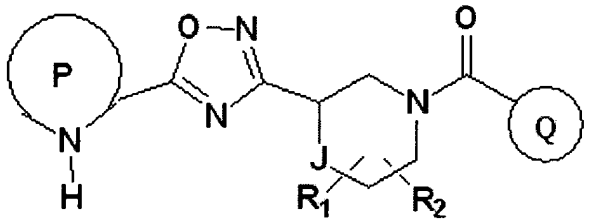
J representa uma ligação simples, -C(R_{10}, R_{11}), -O-, -N(R_{10})- ou -S-;

R_{10}, R_{11} independentemente são hidrogênio, -(C_1-C_6)alquila, -(C_3-C_6)cicloalquila, -(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, halo(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes de halogênio, -CN, -(C_1-C_6)alquila, -O(C_0-C_6)alquila, -O(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_6)alquila),-N((C_0-C_6)alquil)((C_3-C_7)cicloalquila) ou -N((C_0-C_6)alquil)(arila) independente;

Qualquer N pode ser um N-óxido;

ou sais, hidratos ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis de tais compostos.

7. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula II-B



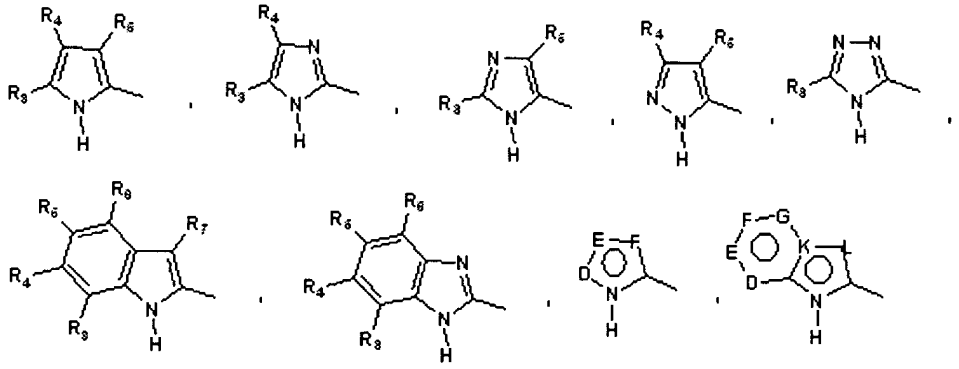
II-B

em que

R_1 e R_2 representa independentemente hidrogênio, -(C_1-C_6)alquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, arilalquila, heteroarilalquila, hidróxi, amino, aminoalquila, hidroxialquila, -(C_1-C_6)alcóxi ou R_1 e R_2 juntos

podem formar um anel de (C_3-C_7)cicloalquila, uma ligação carbonila C=O ou uma ligação dupla de carbono;

P representa um anel (C_5-C_7)heterocicloalquila, (C_5-C_7)heterocicloalquenila ou um grupo heteroarila de fórmula

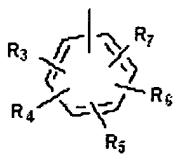
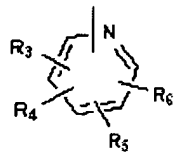
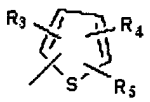
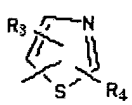
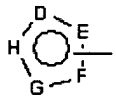


R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são substituintes de hidrogênio, halogênio, $-NO_2$, $-(C_1-C_6)$alquila, $-(C_3-C_6)$cicloalquila, $-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, $-(C_2-C_6)$alquenila, $-(C_2-C_6)$alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, arila, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(=NR_{10})NR_8R_9$, $-NR_8COR_9$, $NR_8CO_2R_9$, $NR_8SO_2R_9$, $-NR_{10}CO\ NR_8R_9$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NR_8R_9$, $-C(=O)R_8$, $-C(O)-O-R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=NR_8)R_9$, ou $C(=NOR_8)R_9$; em que opcionalmente dois substituintes são combinados com os átomos intermediários para formar uma heterocicloalquila bicíclica, anel arila ou heteroarila; em que cada anel é opcionalmente também substituído com 1 a 5 grupos halogênio, -CN, $-(C_1-C_6)$alquila, $-O-(C_0-C_6)$alquila, $-O-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), $-O-(-C_1-C_3)$alquilarila, $-O-(C_1-C_3)$alquilheteroarila, $-N((-C_0-C_6)$alquil$)((C_0-C_3)$alquilarila) ou $-N((C_0-C_6)$alquil$)((C_0-C_3-)$alquilheteroarila) independente;

R_8, R_9, R_{10} cada independentemente é hidrogênio, (C_1-C_6)alquila, (C_3-C_6)cicloalquila, (C_3-C_7)cicloalquilalquila, (C_2-C_6)alquenila, (C_2-C_6)alquinila, halo-(C_1-C_6)alquila, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 halogênio independentes, -CN, $-(C_1-C_6)$alquila, $-O-(C_0-C_6)$alquila, $-O-(C_3-C_7)$cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), $-N(C_0-C_6$-alquil$)_2$,$-N((C_0-C_6)$alquil$)((C_3-C_7-)$cicloalquila) ou $-N((C_0-C_6)$alquil$)$(arila) substituinte;

D, E, F, G, K e L em P independentemente representam $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$,-C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, $-N(R_3)-$ ou -S-;

Q denota um grupo cicloalquila, arila ou heteroarila de fórmula

R_3, R_4, R_5, R_6, e R_7 independentemente são como acima definido;

D, E, F, G e H em Q independentemente representam -C(R_3)=, -C(R_3)=C(R_4)-,-C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R_3)- ou -S-;

J representa uma ligação simples, -C(R_{10}, R_{11}), -O-, -N(R_{10})- ou -S-;

R_{10}, R_{11} independentemente são hidrogênio, -(C_1-C_6)alquila, -(C_3-C_6)cicloalquila, -(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -(C_2-C_6)alquenila, -(C_2-C_6)alquinila, halo(C_1-C_6)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes de halogênio independentes, -CN, -(C_1-C_6)alquila, -O(C_0-C_6)alquila, -O(C_3-C_7)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_6)alquil),-N((C_0-C_6)alquil)((C_3-C_7)cicloalquila) ou -N((C_0-C_6)alquil)(arila);

Qualquer N pode ser um N-óxido;

ou sais, hidratos ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis de tais compostos.

8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que pode existir como isômeros óticos, em que o referido composto é ou a mistura racêmica ou um isômero ótico individual.

9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que o referido composto é selecionado de:

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(2,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(3,4-Difluoro-fenil)-{3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(2,4-Difluoro-fenil)-{3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-2-metil-fenil)-{3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{3-[5-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(2,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{3-[5-(2H-pirazol-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(3,4-Difluoro-fenil)-{3-[5-(2H-pirazol-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{3-[5-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(3,4-diFluoro-fenil)-{3-[5-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona.

{(S)-3-[3-(1H-Indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona

(5-Metil-isoxazol-4-il)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{3-[5-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

{3-[5-(1H-Indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(5-Metil-isoxazol-4-il)-{(S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(2-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(2-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(5-Metil-isoxazol-4-il)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-nitro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{(R)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(5-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

{(S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona

{(S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(6-fluoro-piridin-3-il)-metanona

{(S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(2-fluoro-piridin-4-il)-metanona

{(S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona

{(S)-3-[3-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona

{(S)-3-[5-(4-Bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(6-fluoro-piridin-3-il)-metanona

{(S)-3-[3-(4-Bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona

{(S)-3-[3-(4-Bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(6-fluoro-piridin-3-il)-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{3-fluoro-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

{3,3-Difluoro-5-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona

{3,3-Dimetil-5-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(2-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-tetrazol-2-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(4-isopropil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-pirrolidin-1-il}-metanona

(3-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

{(S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(3-fluoro-piridin-4-il)-metanona

(2-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

{(S)-3-[5-(4-Bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(3-fluoro-piridin-4-il)-metanona

(3-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

{(S)-3-[3-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(6-fluoro-piridin-3-il)-metanona

{(S)-3-[3-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(2-fluoro-piridin-4-il)-metanona

{(S)-3-[3-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(3-fluoro-piridin-4-il)-metanona

{(S)-3-[3-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(5-metil-

isoxazol-4-il)-metanona
{(S)-3-[3-(4-Bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(3-fluoro-piridin-4-il)-metanona
(3-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
(3-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-ciano-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
5-{3-[(S)-1-(6-Fluoro-piperidina-3-carbonil)-piperidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-1H-pirrol-3-carbonitrila
5-{3-[(S)-1-(2-Fluoro-piperidina-4-carbonil)-piperidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-1H-pirrol-3-carbonitrila
5-{3-[(S)-1-(3-Fluoro-piperidina-4-carbonil)-piperidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-1H-pirrol-3-carbonitrila
(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
(3-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[5-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
(3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
{(S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-piridin-4-il-metanona
(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[3-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona.

10. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9 e um veículo e/ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

11. Método de tratar ou prevenir uma condição em um mamífero,

incluindo um humano, o tratamento ou prevenção da qual é afetado ou facilitado pelo efeito neuromodulador de moduladores alostéricos de mGluR5, caracterizado pelo fato de que compreende administrar, a um mamífero em necessidade de tal tratamento ou prevenção, uma quantidade eficaz de composto/composição como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10.

12. Método de tratar ou prevenir uma condição em um mamífero, incluindo um humano, o tratamento ou prevenção da qual é afetado ou facilitado pelo efeito neuromodulador de moduladores alostéricos positivos de mGluR5 (realçador), caracterizado pelo fato de que compreende administrar, a um mamífero em necessidade de tal tratamento ou prevenção, uma quantidade eficaz de composto/composição como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 10.

13. Método útil para tratar ou prevenir distúrbios do sistema nervoso central selecionados do grupo consistindo em distúrbios de ansiedade: Agorafobia, Distúrbio de Ansiedade Generalizada (GAD), Distúrbio Obsessivo Compulsivo (OCD), Distúrbio do Pânico, Distúrbio de Estresse Posttraumático (PTSD), Fobia Social, Outras Fobias, Distúrbio de Ansiedade Induzida por Substância, caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma quantidade eficaz de composto/composição como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10.

14. Método útil para tratar ou prevenir distúrbios do sistema nervoso central selecionados do grupo consistindo em distúrbios da infância (Distúrbio de Hiperatividade /Déficit da Atenção), caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma quantidade eficaz de composto/composição como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 10.

15. Método útil para tratar ou prevenir distúrbios do sistema nervoso central selecionados do grupo consistindo em Distúrbios de alimentação (Anorexia Nervosa, Bulimia Nervosa), caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma quantidade eficaz de composto/composição como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 10.

16. Método útil para tratar ou prevenir distúrbios do sistema ner-

voso central selecionados do grupo consistindo em distúrbios de humor: Distúrbios Bipolares (I & II), Distúrbio Ciclotímico, Depressão, Distúrbio Distímico, Distúrbio Depressivo Maior, Distúrbio de Humor Induzido por Substância, caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma quantidade eficaz de composto/composição como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 10.

17. Método útil para tratar ou prevenir distúrbios do sistema nervoso central selecionados do grupo consistindo em distúrbios psicóticos: Esquizofrenia, Distúrbio de Delírio, Distúrbio Esquizoafetivo, Distúrbio Esquizofreniforme, Distúrbio Psicótico Induzido por Substância, caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma quantidade eficaz de composto/composição como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 10.

18. Método útil para tratar ou prevenir distúrbios do sistema nervoso central selecionados do grupo consistindo em distúrbios cognitivos: Delírio, Delírio de Persistência Induzida por Substância, Demência, Demência Devido à Doença de HIV, Demência Devido à Doença de Huntington, Demência Devido à Doença de Parkinson, Demência do Tipo Alzheimer, Demência de Persistência Induzida por Substância, Dano Cognitivo Brando, caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma quantidade eficaz de composto/composição como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 10.

19. Método útil para tratar ou prevenir distúrbios do sistema nervoso central selecionados do grupo consistindo em distúrbios de personalidade: Distúrbio de Personalidade Compulsiva Obsessiva, Esquizóide, Distúrbio esquizotípico, caracterizado pelo fato de que compreende administrasr uma quantidade eficaz de composto/composição como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 10.

20. Método útil para tratar ou prevenir distúrbios do sistema nervoso central selecionados do grupo consistindo em distúrbios relacionados com substância: abuso de álcool, dependência de álcool, abstinência de álcool, delírio de abstinência de álcool, distúrbio psicótico induzido por álcool, dependência de anfetamina, abstinência de anfetamina, dependência de

cocaína, abstinência de cocaína, dependência de nicotina, abstinência de nicotina, dependência de opióide, abstinência de opióide, caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma quantidade eficaz de composto/composição como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 10.

21. Método útil para tratar ou prevenir distúrbios do sistema nervoso central inflamatórios selecionados de forma de esclerose múltipla tal como esclerose múltipla benigna, esclerose múltipla remitente reincidente, esclerose múltipla progressiva secundária, esclerose múltipla progressiva primária, esclerose múltipla reincidente-progressiva, caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma quantidade eficaz de composto/composição como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 10.

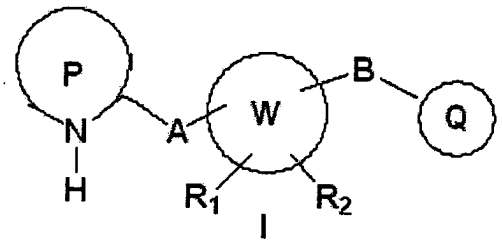
22. Uso de composto/composição como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que é na fabricação de medicamento para o tratamento ou a prevenção como definida em qualquer uma das reivindicações 13 a 21.

23. Uso dos compostos da invenção, caracterizado pelo fato de que é na preparação de traçadores para imagear receptores de glutamato metabotrópicos.

RESUMO

Patente de Invenção: **"DERIVADOS DE PIRROL COMO MODULADORES ALOSTÉRICOS POSITIVOS DE RECEPTORES DE GLUTAMATO METABOTRÓPICOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO OS MESMOS E SEUS USOS NA FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTO".**

A presente invenção refere-se a novos compostos de fórmula (I),



I

como moduladores alostéricos positivos de receptores metabotrópicos - subtipo 5 (mGluR5) que são úteis para o tratamento ou prevenção de distúrbios do sistema nervoso central tal como por exemplo, declínio cognitivo, ambos os sintomas positivos e negativos em esquizofrenia, bem como outros distúrbios do sistema nervoso central ou periférico em que o subtipo de mGluR5 de receptor metabotrópico de glutamato é envolvido. A invenção é também direcionada a compostos e composições farmacêuticas na prevenção ou tratamento de tais doenças em que o mGluR5 está envolvido. W representa anel de $(C_4\text{-}C_7)$cicloalquila, $(C_3\text{-}C_7)$heterocicloalquila, $(C_3\text{-}C_7$heterocicloalquil-$(C_1\text{-}C_3)$alquila ou $(C_3\text{-}C_7)$heterocicloalquenila, P representa um anel $(C_5\text{-}C_7)$heterocicloaluila, $(C_5\text{-}C_7)$heterocicloalquenila ou um grupo de heteroarila de fórmula (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i). Q denota um grupo cicloalquila, um arila ou heteroarila de fórmula (j), (k), (l), (m), (n). A é azo -N=N-, etila, etenila, etinila, $-NR_8C(=O)$-, $-NR_8C(=O)$-O-, $-NR_8C^*=O)$-NR_9, $NR_8S(=O)_2$-, $-C(=O)NR_8$-, -O-C-$(=O)NR_8$-,, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2$-, $-S(C=O)_2NR_8$-, -C(=O)-O-, -O-C(=O)-, $-(=NR_8)NR_9$-, $C(C=NOR_8)NR_9$-, $-NR_8C(=NOR_9)$-, =N-O-, -O-N=CH- ou um grupo arila ou heteroarila de fórmula (o), (p), (q), (r), (s), (t), (u), (v), (w), (x). Os outros substituintes são definidos nas reivindicações.