

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

(21) **PI0610681-1 A2**

(22) Data de Depósito: 17/05/2006
(43) Data da Publicação: 20/07/2010
(RPI 2063)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 413/04
C07D 413/14
C07D 417/14
A61K 31/4245
A61P 25/00

(54) Título: **DERIVADOS DE OXADIAZOL,
COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS
COMPREENDE E SEU USO**

(30) Prioridade Unionista: 18/05/2005 GB 05 10142.3

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

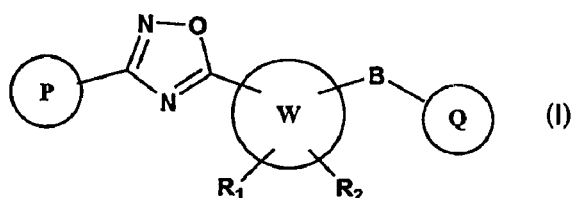
(72) Inventor(es): EMMANUEL LE POUL, GIOVANNI PALOMBI,
JEAN-PHILIPPE ROCHER, PIERGIULIANO BUGADA, STEFANIA
GAGLIARDI, VICENT MUTEL

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

(86) Pedido Internacional: PCT IB2006001674 de 17/05/2006

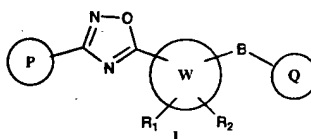
(87) Publicação Internacional: WO 2006/123249 de 23/11/2006

(57) Resumo: DERIVADOS DE OXADIAZOL, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE E SEU USO. A presente invenção refere-se a novos compostos que são derivados de Oxadiazol de fórmula (I) em que B, P, Q, W, R₁ e R₂ estão definidos na descrição. Os compostos da invenção são úteis na prevenção ou tratamento de distúrbios do sistema nervoso central ou periférico assim como outros distúrbios modulados por receptores de mGluR5.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**DERIVADOS DE OXADIAZOL E SEU EMPREGO COMO MODULADORES ALOSTÉRICOS POSITIVOS DE RECEPTORES METABOTRÓPICOS DE GLUTAMATO**".

5 CAMPO DA INVENÇÃO



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 tais como por exemplo: declínio cognitivo, ambos os sintomas positivo e negativo em esquizofrenia assim como vários outros distúrbios do sistema nervoso central ou periférico nos quais o subtipo mGluR5 de receptor metabotrópico de glutamato está envolvido. A invenção também está direcionada o compostos e composições farmacêuticas na prevenção ou tratamento de tais doenças em que mGluR5 está envolvido.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Glutamato, o principal transmissor de aminoácidos no sistema nervoso central (CNS) de mamíferos, media neurotransmissão sináptica excitatória através da ativação de canais receptores de receptores ionotrópicos de glutamato (iGluRs, isto é NMDA, AMPA e cainato) e receptores metabotrópicos de glutamato (mGluRs). iGluRs são responsáveis por transmissão excitatória rápida (Nakanishi S e outros, (1998) Brain Res. Rev., 26:230-235) enquanto mGluRs têm um papel mais modulatório que contribui para a boa modulação da eficácia sináptica. O glutamato executa numerosas funções fisiológicas tais como potenciação de longa duração (LTP), um processo que se acredita sustentar a aprendizagem e memória mas também a regulação cardiovascular, percepção sensorial, e o desenvolvimento de plasticidade sináptica. Além disso, o glutamato desempenha um papel importante na fisiopatologia de diferentes doenças neurológicas e psiquiátricas, especialmente quando um desequilíbrio na neurotransmissão glutamatérgica ocorre.

Os mGluRs são receptores acoplados à proteína G de sete-

transmembrana. 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 outros (1999) *Neuropharmacology*, 38:1431-1476). A ativação de mGluRs conduz a uma grande variedade de respostas intracelulares e ativação de diferentes cascatas transducionais. Entre os membros de mGluR, o subtipo 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 de mecanismos mediados pela proteína G. mGluR5 é acoplado a fosfolipase C e estimula hidrólise de fosfoinosítídeo e mobilização de cálcio intracelular.

Foi demonstrado que proteínas de mGluR5 estão localizadas em elementos pós-sinápticos adjacentes à densidade pós-sináptica (Lujan R e outros (1996) *Eur. J. Neurosci.*, 8:1488-500; Lujan R e outros (1997) *J. Chem. Neuroanat.*, 13:219-41) e raramente são detectadas nos elementos pré-sinápticos (Romano C e outros (1995) *J. Comp. Neurol.*, 355:455-69). Receptores de mGluR5 podem por esse motivo modificar as respostas pós-sinápticas ao neurotransmissor ou regular liberação de neurotransmissor.

No CNS, receptores de mGluR5 são abundantes principalmente ao longo do córtex, hipocampo, putâmen-caudado e núcleo acumbente. Como estas áreas cerebrais mostraram estar envolvidas com emoção, processos de motivação e em numerosos aspectos de função cognitiva, prediz-se que moduladores de mGluR5 são de interesse terapêutico.

Uma variedade de indicações clínicas potenciais foi sugerida para ser alvo para o desenvolvimento de moduladores de mGluR seletivo quanto ao subtipo. Estas incluem epilepsia, dor neuropática e inflamatória, numerosos distúrbios psiquiátricos (por exemplo ansiedade e esquizofrenia), distúrbios do movimento (por exemplo doença de Parkinson), neuroproteção (acidente vascular cerebral e lesão da cabeça), hemicrânia e dependência de droga/adicção (para revisões, veja Brauner-Osborne H e outros (2000) *J. Med. Chem.*, 43:2609-45; Bordi F e Ugolini A. (1999) *Prog. Neurobiol.*, 59:55-79; Spooren W e outros (2003) *Behav. Pharmacol.*, 14:257-77).

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

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

O papel de glutamato em processos de memória também foi firmemente estabelecido durante a última década (Martin SJ e outros (2000) *Annu. Rev. Neurosci.*, 23:649-711; Baudry M e Lynch G. (2001) *Neurobiol. Learn. Mem.*, 76:284-297). O emprego de camundongos mutantes nulos de mGluR5 sustentou fortemente um papel de mGluR5 em aprendizagem e memória. Estes camundongos apresentam uma perda seletiva em duas tarefas de memória e aprendizagem espacial, e CA1 LTP reduzido (Lu e outros (1997) *J. Neurosci.*, 17:5196-5205; Schulz B e outros (2001) *Neuropharmacology*, 41:1-7; Jia Z e outros (2001) *Physiol. Behav.*, 73:793-802; Rodrigues

e outros (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 agonista deste receptor possam ser úteis como agentes de realce cognitivo
5 mas também como novos agentes anti-psicóticos que agem realçando seletivamente a função de receptor de NMDA.

A ativação de NMDARs poderia potencializar NMDARs hipofuncionais em circuitação neuronal pertinente à esquizofrenia. Recentes dados *in vivo* fortemente sugerem que a ativação de mGluR5 pode ser um método
10 novo e eficaz para tratar declínio cognitivo e ambos os sintomas positivo e negativo em esquizofrenia (Kinney GG e outros (2003) J. Pharmacol. Exp. Ther., 306(1):116-123).

O receptor de mGluR5 por conseguinte está sendo considerado como um alvo de fármaco potencial para tratamento de distúrbios psiquiátricos e neurológicos incluindo doenças tratáveis que neste contexto são transtorno de ansiedade, transtorno de atenção, transtornos alimentares, transtorno do humor, transtornos psicóticos, transtornos cognitivos, distúrbios cognitivos transtornos da personalidade e distúrbios relacionados à substâncias.
15

A maioria dos moduladores de corrente de função de mGluR5 foram desenvolvidos como análogos estruturais de glutamato, quisqualato ou fenilglicina (Schoepp DD e outros (1999) Neuropharmacology, 38:1431-1476) e foi muito desafiada para desenvolver *in vivo* moduladores de mGluR5 ativos e seletivos que agem no sítio de ligação de glutamato. Uma
20 nova possibilidade para desenvolver moduladores seletivos é identificar moléculas que agem através de mecanismos alostéricos, modulando o receptor por ligação a sítio diferente do sítio de ligação ortostérica altamente conservado.
25

Moduladores alostéricos positivos de mGluRs emergiram recentemente como novas entidades farmacológicas que oferecem esta alternativa atraente. Este tipo de molécula foi descoberto para mGluR1, mGluR2, mGluR4, e mGluR5 (Knoflach F e outros (2001) Proc. Natl. Acad. Sci. EUA.,
30

98:13402-13407; O'Brien JA e outros (2003) Mol. Pharmacol, 64:731-40; Johnson K e outros (2002) Neuropharmacology, 43:291; Johnson MP e outros (2003) J. Med. Chem., 46:3189-92; Marino MJ e outros (2003) Proc. Natl. Acad. Sci. EUA., 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 outros (2004) Biochem. Soc. Trans., 32:881-7). DFB e moléculas relacionadas foram descritos como em moduladores alostéricos positivos de mGluR5 *in vitro* mas com baixa potência (O'Brien JA e outros (2003) Mol. Pharmacol., 64:731-40). Derivados de benzamida foram patenteados (WO 2004/087048; O'Brien JA (2004) J. Pharmacol. Exp. Ther., 309:568-77) e recentemente derivado de aminopirazol foram descritos como moduladores alostéricos positivos de mGluR5 (Lindsley e outros (2004) J. Med. Chem., 47:5825-8; WO 2005/087048). Entre os derivados de aminopirazol CDPPB apresentou efeitos do tipo anti-psicóticos atividade *in vivo* em modelos comportamentais de rato (Kinney GG e outros (2005) J. Pharmacol. Exp. Ther., 313:199-206). Este relatório é consistente com a hipótese de que a potenciação alostérica de mGluR5 pode fornecer um novo método para o desenvolvimento de agentes anti-psicóticos. Recentemente uma série moduladores alostéricos positivos de receptores de mGluR5 foi descrita (WO 2005/044797).

Derivados de ariloxadiazol foram descritos (WO 04/014902 e WO 04/14881); estes compostos são moduladores alostéricos negativos de receptores de mGluR5. A Publicação Internacional Nº WO 01/54507 por Akkadix Corp. descreve piperidina de 4-oxadiazolila como anti-helmínticos. A Publicação Internacional Nº WO 03/002559 por laboratórios Smith Kline Beecham descreve piperidina de alquila de oxadiazolila como antagonistas de receptor de orexina.

Nenhum dos compostos especificamente descritos é estruturalmente relacionado aos compostos da presente invenção.

A presente invenção refere-se a um método de tratamento ou prevenção de uma condição em um mamífero, incluindo um ser humano, cujo tratamento ou prevenção é afetado ou facilitado pelo efeito neuromodu-

latório de moduladores alostéricos positivos de mGluR5.

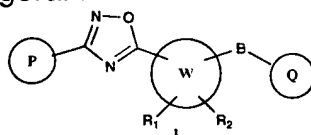
FIGURAS

figura 1 mostra o efeito de 10 μ M do exemplo #29 da presente invenção sobre culturas de células expressando mGluR5 corticais primárias na ausência ou na presença de 300 nM de glutamato.

figura 2 mostra que o composto representativo #5 da invenção atenuou significativamente o aumento em atividade locomotora induzido por anfetamina em doses de 30 & 50 de mg/kg ip.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

De acordo com a presente invenção, existe neste contexto novos compostos da fórmula geral I



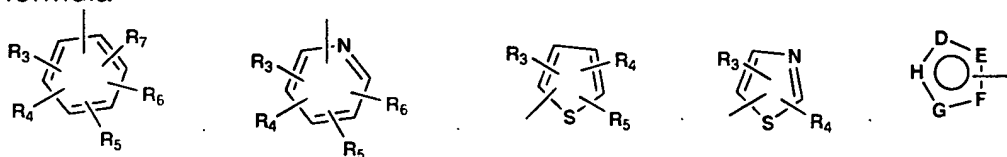
ou sais, hidratos ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis de tais compostos

em que

W representa anel de (C₅-C₇)cicloalquila, (C₃-C₇)heterocicloalquila, (C₃-C₇)heterocicloalquil-(C₁-C₃)alquila ou (C₃-C₇)heterocicloalquenila;

R₁ e R₂ representam hidrogênio independentemente, - (C₁-C₆)alquila, - (C₂-C₆)alquenila, - (C₂-C₆)alquinila, arilalquila, heteroarilalquila, hidróxi, amino, aminoalquila, hidroxialquila, - (C₁-C₆)alcóxi ou R₁ e R₂ juntos podem formar um anel de (C₃-C₇)cicloalquila, uma ligação de carbonila C=O ou uma dupla ligação de carbono;

P e Q são cada qual independentemente selecionados e denotam uma cicloalquila, uma heterocicloalquila, um grupo arila ou heteroarila de fórmula



R₃, R₄, R₅, R₆, e R₇ independentemente são substituintes de hidrogênio, halogênio, -NO₂, -(C₁-C₆)alquila, - (C₃-C₆)cicloalquila, - (C₃-C₇)cicloalquilalquila, - (C₂-C₆)alquenila, - (C₂-C₆)alquinila, halo-(C₁-C₆)alquila,

heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, arila, - OR₈, - NR₈R₉, - C(=NR₁₀)NR₈R₉, - NR₈COR₉, NR₈CO₂R₉, NR₈SO₂R₉, - NR₁₀CO NR₈R₉, - SR₈, - S(=O)R₈, - S(=O)₂R₈, - S(=O)₂NR₈R₉, - C(=O)R₈, - C(=O)-O-R₈, - C(=O)NR₈R₉, - C(=NR₈)R₉, ou C(=NOR₈)R₉; em que opcionalmente dois
 5 substituintes são combinados aos átomos intermediários para formar um anel de heterocicloalquila, arila ou heteroarila bicíclico; em que cada anel é também opcionalmente substituído com 1 - 5 grupos halogênio, - CN, - (C₁-C₆)alquila, - O-(C₀-C₆)alquila, - O-(C₃-C₇)cicloalquilalquila, - O(aril), - O(heteroaril), - O-(C₁-C₃)alquilarila, - O-(C₁-C₃)alquileteroarila, -N((-C₀-C₆)alquil)((C₀-C₃)alquilaril) ou -N((-C₀-C₆)alquil)((C₀-C₃-)alquileteroaril) independentes;
 10

R₈, R₉, R₁₀ cada qual é independentemente hidrogênio, (C₁-C₆)alquila, (C₃-C₆)cicloalquila, (C₃-C₇)cicloalquilalquila, (C₂-C₆)alquenila, (C₂-C₆)alquinila, halo-(C₁-C₆)alquila, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído com 1 - 5 substituintes de halogênio, - CN, - (C₁-C₆)alquila, - O-(C₀-C₆)alquila, - O-(C₃-C₇)cicloalquilalquila, - O(aril), - O(heteroaril), - N(C₀-C₆-alquil)₂, -N((-C₀-C₆)alquil)((C₃-C₇)cicloalquil) ou -N((-C₀-C₆)alquil)(aril) independentes;
 15

D, E, F, G e H representam independentemente -C(R₃)=, - C(R₃)=C(R₄)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R₃)- ou -S-;
 20

B representa uma ligação única, - C(=O)-(C₀-C₂)alquil -, - C(=O)-(C₂-C₆)alquenil -, - C(=O)-(C₂-C₆)alquinil -, - C(=O)-O -, - C(=O)NR₈-(C₀-C₂)alquil -, - C(=NR₈)NR₉-S(=O)-(C₀-C₂)alquil -, - S(=O)₂-(C₀-C₂)alquil -, - S(=O)₂NR₈-(C₀-C₂)alquil -, C(=NR₈)-(C₀-C₂)alquil -, - C(=NOR₈)-(C₀-C₂)alquil - ou - C(=NOR₈)NR₉-(C₀-C₂)alquil -;
 25

R₈ e R₉, independentemente são tais como definidos acima;

Qualquer N pode ser um N-óxido;

A presente invenção inclui ambos os estereoisômeros possíveis e não somente inclui compostos racêmicos mas os enantiômeros individuais
 30 também;

onde os seguintes compostos são excluídos:

(3-(3-(4-butoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)(2-

- cloropiridin-4-il)metanona
 (S)-(4-flúor-fenil)-{3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-
 piperidin-1-il}-metanona
 (S)-(tiofen-2-il)-{3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-
 5 1-il}-metanona
 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-
 metil-2-pirazin-2-il-tiazol-5-il)-metanona
 (2,4-diflúor-fenil)-{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-
 piperidin-1-il}-metanona
 10 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(3,4,5-
 trifluoro-fenil)-metanona
 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(5-
 piridin-2-il-tiofen-2-il)-metanona
 Ciclopentil-{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-
 15 1-il}-metanona
 (3,4-diflúor-fenil)-{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-
 piperidin-1-il}-metanona
 Benzotiazol-6-il-{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-
 piperidin-1-il}-metanona
 20 (3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-
 5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (4-flúor-fenil)-{(S)-3-[3-(2,4,6-trifluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-
 piperidin-1-il}-metanona
 (4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-piridin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-
 25 1-il]-metanona
 (4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-
 1-il]-metanona
 {(S)-3-[3-(2,4-diflúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-
 flúor-fenil)-metanona
 30 (4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-p-tolil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-
 metanona
 (4-flúor-fenil)-{(S)-3-[3-(2-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-

- piperidin-1-il}-metanona
 (4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-piridin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
 (2-flúor-fenil)-{(S)-3-[2-(3,4-diflúor-fenil)-1,2,4]oxadiazol-5-il}-
- 5 piperidin-1-il}-metanona
 (4-flúor-fenil)-{2-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-morfolin-4-il}-metanona
 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-tiofen-3-il-metanona
- 10 (4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
 (3,4-diflúor-fenil)-[(S)-3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
 {3-[3-(4-metóxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-fenil-
- 15 metanona
 {3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-fenil-metanona
 (4-flúor-fenil)-[3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
- 20 (3-flúor-fenil)-[3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
 (4-flúor-fenil)-{3-[3-(3-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (3-flúor-fenil)-{3-[3-(3-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
- 25 il}-metanona
 (4-flúor-fenil)-{3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (3-flúor-fenil)-{3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
- 30 (R)-(4-flúor-fenil)-{3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(2-fenil-

- tiazol-4-il)-metanona
 {{{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(2-metil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-metanona
 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-
- 5 [1,2,3]tiadiazol-4-il-metanona
 Benzotiazol-2-il-{{{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-3-il)-metanona
- 10 (1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-{{{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-trifluorometil-fenil)-metanona
 4-{{{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carbonil}-benzonitrila
- 15 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-isoxazol-5-il-metanona
 (3-Cloro-4-flúor-fenil)-{{{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
- 20 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(2-fenil-2H-pirazol-3-il)-metanona
 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-metanona
 (4-flúor-3-metil-fenil)-{{{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
- 25 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(3-metil-tiofen-2-il)-metanona
 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-metanona
- 30 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-tiazol-2-il-metanona
 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-metil-

- tiazol-5-il)-metanona
 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-metanona
 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(1H-indol-5-il)-metanona
- 5 2-(4-flúor-fenil)-1-{{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-etanona
 3-(4-flúor-fenil)-1-{{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-propan-1-ona
- 10 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-isoquinolin-3-il-metanona
 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-quinoxalin-6-il-metanona
 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-
- 15 benzoimidazol-6-il-metanona
 (4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-naftalen-1-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
 {(S)-3-[3-(2,6-diflúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-flúor-fenil)-metanona
- 20 (4-flúor-fenil)-{(S)-3-[3-(2-metóxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-naftalen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
 (4-flúor-fenil)-{3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-4-metil-
- 25 piperazin-1-il}-metanona
 (E)-3-(4-flúor-fenil)-1-{{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-propenona
 1-(4-{{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carbonil}-piperidin-1-il}-etanona
- 30 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-imidazol-1-il-fenil)-metanona
 (4-flúor-fenil)-{(S)-3-[3-(4-nitro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-

piperidin-1-il}-metanona

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

Para se evitar dúvida deve ser entendido que nesta especificação "(C₁-C₆)" significa um grupo carbono tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, "(C₀-C₆)" 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 "(C₁-C₆)alquila" inclui grupo tal como metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutyla, *sec*-butyla, *terc*-butyla, pentila, isopentila, neopentila, *terc*-pentila, hexila ou outros mais.

"(C₂-C₆)alquenila" inclui grupo tal como etenila, 1-propenila, alila, isopropenila, 1-butenila, 3-butenila, 4-pentenila e outros mais.

"(C₂-C₆)alquinila" inclui grupo tal como atinila, propinila, butinila, pentinila e outros mais.

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

"Cicloalquila" refere-se a um carbociclo opcionalmente substituído contendo nenhum heteroátomo, inclui carbociclos saturados mono-, bi-, e tricíclico, assim como sistemas de anel fundido. Tais sistemas de anel fundido podem incluir no anel que é parcialmente ou completamente não saturado tal como um anel de benzeno para formar sistemas de anel fundido tais como carbociclos benzo fundidos. Cicloalquila inclui tais sistemas de anel fundido tal como sistemas de anel espirofundido. Exemplos de cicloalquila incluem ciclopropila, ciclobutyla, ciclopentila, cicloexila, decaidronaftaleno, adamantano, indanila, fluorenila, 1,2,3,4-tetraidronaftaleno e outros mais.

"Heterocicloalquila" refere-se a um carbociclo opcionalmente substituído contendo pelo menos um heteroátomo independentemente selecionado de O, N, S. Inclui carbociclos saturados mono -, bi -, e tricíclicos, assim como sistemas de anel fundido. Tais sistemas de anel fundido podem incluir um anel que é parcialmente ou completamente não saturado tal como um anel de benzeno para formar sistemas de anel fundido tais como carbociclos benzo fundidos. Exemplos de heterocicloalquila incluem piperidina,

piperazina, morfolina, tetraidrotiofeno, indolina, isoquinolina e outros mais.

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

"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, grupo 2-naftilmetila ou outros mais.

"Heteroarila" inclui grupo heterocíclico de 5 - 10 membros contendo 1 a 4 heteroátomos selecionados de oxigênio, nitrogênio ou enxofre para formar um anel como furila (anel de furano), benzofuranila (anel de benzofurano), tienila (anel de tiofeno), benzotiofenila (anel de benzotiofeno), pirrolila (anel pirrol), imidazolila (anel de imidazol), pirazolila (anel de pirazol), tiazolila (anel de tiazol), isotiazolila (anel de isotiazol), triazolila (anel de triazol), tetrazolila (anel de tetrazol), piridila (anel de piridina), pirazinila (anel de pirazina), pirimidinila (anel de pirimidina), piridazinila (anel piridazina), indolila (anel de indol), isoindolila (anel isoindol), benzoimidazolila (anel de benzimidazol), grupo purinila (anel de purina), quinolila (anel de quinolina), ftalazinila (anel de ftalazina), naftiridinila (anel de naftiridina), quinoxalinila (anel de quinoxalina), cinolila (anel de cinolina), pteridinila (anel de pteridina), oxazolila (anel de oxazol), isoxazolila (anel de isoxazol), benzoxazolila (anel de benzoxazol), benzotiazolila (anel de benzotiazol), furazanila (anel de furazana) e outros mais.

"Heteroarilalquila" inclui grupo heteroaril- (C_1-C_3) -alquil, em que exemplos de heteroarila são os mesmos como aqueles ilustrados na definição anterior, tais 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 outros mais.

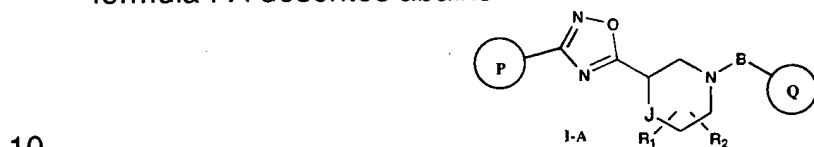
"Solvato" refere-se a um complexo de estequiometria variável formada por um soluto (por exemplo um composto de fórmula I) e um solvente. O solvente é um solvente farmacologicamente aceitável como água de preferência; tal solvente pode não interferir com a atividade biológica do so-

luto.

"Opcionalmente" significa que o(s) evento(s) subseqüentemente descrito(s) pode(m) ou não pode(m) ocorrer(em), e inclui ambos o(s) evento(s), que ocorre(m), e eventos que não ocorrem.

5 O termo "substituído" refere-se a substituição com o substituinte ou substituintes nomeados, graus múltiplos de substituição sendo deixado a menos que de outra forma declarado.

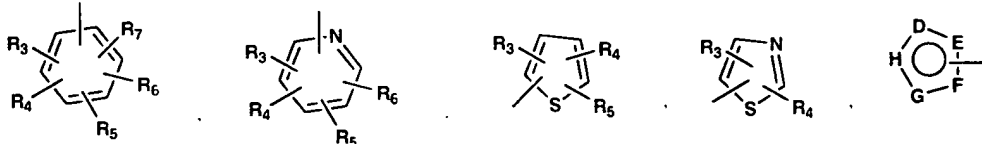
Compostos preferidos da presente invenção são compostos da fórmula I-A descritos abaixo



ou sais, hidratos ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis de tais compostos em que

15 R_1 e R_2 representam independentemente hidrogênio, - (C₁-C₆)alquila, - (C₂-C₆)alquenila, -(C₂-C₆)alquinila, arilalquila, heteroarilalquila, hidróxi, amino, aminoalquila, hidroxialquila, - (C₁-C₆)alcóxi ou R_1 e R_2 juntos podem formar um anel (C₃-C₇)cicloalquila, uma ligação de carbonila C=O ou um dupla ligação de carbono;

20 P e Q são cada qual independentemente selecionados e denotam uma cicloalquila, uma heterocicloalquila, um grupo arila ou heteroarila de fórmula



25 R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , e R_7 independentemente são substituintes de hidrogênio, halogênio, - NO₂, - (C₁-C₆)alquila, - (C₃-C₆)cicloalquila, - (C₃-C₇)cicloalquilalquila, - (C₂-C₆)alquenila, - (C₂-C₆)alquinila, halo-(C₁-C₆)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, arila, - OR₈, - NR₈R₉, - C(=NR₁₀)NR₈R₉, - NR₈COR₉, NR₈CO₂R₉, NR₈SO₂R₉, - NR₁₀CO NR₈R₉, - SR₈, - S(=O)R₈, - S(=O)₂R₈, - S(=O)₂NR₈R₉, - C(=O)R₈, - C(=O)-O-R₈, - C(=O)NR₈R₉, - C(=NR₈)R₉, ou C(=NOR₈)R₉; em que opcionalmente dois

substituintes são combinados aos átomos intermediários para formar um anel de heterocicloalquila, arila ou heteroarila bicíclico; em que cada anel é também opcionalmente substituído com 1 - 5 grupos halogênio, -CN, - (C₁-C₆)alquila, - O-(C₀-C₆)alquila, - O-(C₃-C₇)cicloalquilalquila, - O(aril), -
 5 O(heteroaril), - O-(-C₁-C₃)alquilarila, - O-(C₁-C₃)alquileteroarila, -N((-C₀-C₆)alquil)((C₀-C₃)alquilaril) ou -N((C₀-C₆)alquil)((C₀-C₃-)alquileteroaril) independentes;

R₈, R₉, R₁₀ cada qual é independentemente hidrogênio, (C₁-C₆)alquila, (C₃-C₆)cicloalquila, (C₃-C₇)cicloalquilalquila, (C₂-C₆)alquenila, (C₂-
 10 C₆)alquinila, halo-(C₁-C₆)alquila, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído com 1 - 5 substituintes de halogênio, -CN, - (C₁-C₆)alquila, - O-(C₀-C₆)alquila, - O-(C₃-C₇)cicloalquilalquila, - O(aril), - O(heteroaril), - N(C₀-C₆-alquil)₂, -N((C₀-C₆)alquil)((C₃-C₇-)cicloalquil) ou -N((C₀-C₆)alquil)(aril) independentes;

15 D, E, F, G e H representam independentemente -C(R₃)=, -C(R₃)=C(R₄)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R₃)- ou -S-;

B representa um ligação única, -C(=O)-(C₀-C₂)alquila-, -C(=O)-(C₂-C₆)alquenila-, -C(=O)-(C₂-C₆)alquinil-, -C(=O)-O-, -C(=O)NR₈-(C₀-C₂)alquil-, -C(=NR₈)NR₉-S(=O)-(C₀-C₂)alquil-, -S(=O)₂-(C₀-C₂)alquil-, -
 20 S(=O)₂NR₈-(C₀-C₂)alquil-, C(=NR₈)-(C₀-C₂)alquil-, -C(=NOR₈)-(C₀-C₂)alquil- ou -C(=NOR₈)NR₉-(C₀-C₂)alquil-;

R₈ e R₉, independentemente são como definido acima;

J representa um ligação única, -C(R₁₁)(R₁₂), -O-, -N(R₁₁)- ou -S-;

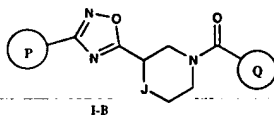
R₁₁, R₁₂ são independentemente hidrogênio, - (C₁-C₆)alquila, - (C₃-C₆)cicloalquila, - (C₃-C₇)cicloalquilalquila, - (C₂-C₆)alquenila, - (C₂-C₆)alquinila, halo(C₁-C₆)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído com 1 - 5 substituintes de halogênio, -CN, - (C₁-C₆)alquila, - O(C₀-C₆)alquila, - O(C₃-C₇)cicloalquilalquila, - O(aril), - O(heteroaril), - N((C₀-C₆)alquil)((C₀-C₆)alquil),
 25 -N((C₀-C₆)alquil)((C₃-C₇)cicloalquil) ou -N((C₀-C₆)alquil)(aril) independentes;

Qualquer N pode ser um N-óxido;

A presente invenção inclui ambos os estereoisômeros possíveis

e inclui não somente compostos racêmicos mas os enantiômeros individuais também.

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

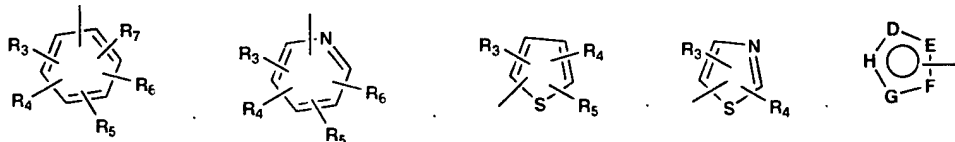


5

ou sais, hidratos ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis de tais compostos em que

P e Q são cada qual independentemente selecionados e denotam uma cicloalquila, uma heterocicloalquila, um grupo arila ou heteroarila de fórmula

10



15

R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , e R_7 independentemente são substituintes de hidrogênio, halogênio, - NO_2 , - $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, - $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ cicloalquila, - $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ cicloalquilalquila, - $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ alquenila, - $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ alquinila, halo- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, arila, - OR_8 , - NR_8R_9 , - $\text{C}(=\text{NR}_{10})\text{NR}_8\text{R}_9$, - NR_8COR_9 , $\text{NR}_8\text{CO}_2\text{R}_9$, $\text{NR}_8\text{SO}_2\text{R}_9$, - $\text{NR}_{10}\text{CO NR}_8\text{R}_9$, - SR_8 , - $\text{S}(=\text{O})\text{R}_8$, - $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_8$, - $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_8\text{R}_9$, - $\text{C}(=\text{O})\text{R}_8$, - $\text{C}(=\text{O})\text{-O-R}_8$, - $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, - $\text{C}(=\text{NR}_8)\text{R}_9$, ou - $\text{C}(=\text{NOR}_8)\text{R}_9$; em que opcionalmente dois substituintes são combinados aos átomos intermediários para formar um anel de heterociclo-

20

alquila, arila ou heteroarila bicíclico; em que cada anel é também opcionalmente substituído com 1 - 5 grupos halogênio, -CN, - $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, - $\text{O-(C}_0\text{-C}_6)$ alquila, - $\text{O-(C}_3\text{-C}_7)$ cicloalquilalquila, - O(aril) , - O(heteroaril) , - $\text{O-(-C}_1\text{-C}_3)$ alquilarila, - $\text{O-(C}_1\text{-C}_3)$ alquileteroarila, - $\text{N((-C}_0\text{-C}_6)\text{alquil)((C}_0\text{-C}_3)\text{alquilaril)}$ ou - $\text{N((C}_0\text{-C}_6)\text{alquil)((C}_0\text{-C}_3)\text{alquileteroaril)}$ independentes;

25

R_8 , R_9 , R_{10} cada qual é independentemente hidrogênio, - $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, - $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ cicloalquila, - $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ cicloalquilalquila, - $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ alquenila, - $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ alquinila, halo- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído com 1 - 5 substituintes de halogênio, - CN, - $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, - $\text{O-(C}_0\text{-C}_6)$ alquila, - $\text{O-(C}_3\text{-C}_7)$ cicloalquilalquila, - O(aril) , - O(heteroaril) , - $\text{N(C}_0\text{-C}_6\text{-}$

30

alquil)₂, -N((C₀-C₆)alquil)((C₃-C₇)cicloalquil) ou -N((C₀-C₆)alquil)(aril) independentes;

D, E, F, G e H representam independentemente -C(R₃)=, -C(R₃)=C(R₄)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R₃)- ou -S-;

5 J representa uma ligação única, -C(R₁₁)(R₁₂), -O-, -N(R₁₁)- ou -S-;

R₁₁, R₁₂ são independentemente são hidrogênio, -(C₁-C₆)alquila, -(C₃-C₆)cicloalquila, -(C₃-C₇)cicloalquilalquila, -(C₂-C₆)alquenila, -(C₂-C₆)alquinila, halo(C₁-C₆)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído com 1 - 5 substituintes de halogênio, -CN, -(C₁-C₆)alquila, -O(C₀-C₆)alquila, -O(C₃-C₇)cicloalquilalquila, -O(aril), -O(heteroaril), -N((C₀-C₆)alquil)((C₀-C₆)alquil), -N((C₀-C₆)alquil)((C₃-C₇)cicloalquil) ou -N((C₀-C₆)alquil)(aril) independentes;

Qualquer N pode ser um N-óxido;

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

Compostos especificamente preferidos são:

(4-flúor-fenil)-{5-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3,6-diidro-2H-piridin-1-il}-metanona

20 (4-flúor-fenil)-{2-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-pirrolidin-1-il}-metanona

2-flúor-5-[(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carbonil]-benzonitrila

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

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

{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(3-fenoximetil-fenil)-metanona

30 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(tetraidro-tiopiran-4-il)-metanona

(5-flúor-indan-1-il)-{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-

- piperidin-1-il}-metanona
 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-
 (tetraidro-piran-4-il)-metanona
 Cicloexil-{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-
 5 il}-metanona
 (3-Benzoil-fenil)-{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-
 piperidin-1-il}-metanona
 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(2,4,6-
 trifluoro-fenil)-metanona
 10 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-
 metil-[1,2,3]tiadiazol-5-il)-metanona
 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(2-
 fluoro-piridin-3-il)-metanona
 Hidroclorito de {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-pipe-
 15 ridin-1-il}-piridin-2-il-metanona
 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(2-
 metil-piridin-3-il)-metanona
 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(1,2,5-
 trimetil-1H-pirrol-3-il)-metanona
 20 (2,4-Dimetil-tiazol-5-il)-{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-
 il]-piperidin-1-il}-metanona
 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-o-tolil-
 metanona
 (2-etil-fenil)-{3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-
 25 il}-metanona
 (1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-
 [1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-furan-
 3-il-metanona
 30 (2,5-Dimetil-furan-3-il)-{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-
 il]-piperidin-1-il}-metanona
 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(2-

- metil-furan-3-il)-metanona
 (S)-(2,3-Diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-{3-[3-(4-flúor-fenil)-
 [1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (S)-(4-flúor-3-metóxi-fenil)-{3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-
 5 il]-piperidin-1-il}-metanona
 (S)-{3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(3-
 metil-piridin-4-il)-metanona
 (S)-(2-Bromo-tiofen-3-il)-{3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-
 piperidin-1-il}-metanona
 10 (S)-{3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(6-
 fluoro-piridin-3-il)-metanona
 (S)-{3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(3-
 metil-furan-2-il)-metanona
 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(3-
 15 metóxi-tiofen-2-il)-metanona
 (4-flúor-2-metil-fenil)-{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-
 piperidin-1-il}-metanona
 (4-flúor-fenil)-{(S)-3-[3-(6-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-
 piperidin-1-il}-metanona
 20 (4-flúor-fenil)-{(S)-3-[3-(5-metil-furan-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-
 piperidin-1-il}-metanona
 (4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-
 il]-metanona
 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(2-
 25 metil-tiofen-3-il)-metanona
 (4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-
 il]-metanona
 (4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-tiofen-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-
 il]-metanona
 30 (4-flúor-fenil)-{(S)-3-[3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-
 il]-piperidin-1-il}-metanona
 (4-flúor-fenil)-{(S)-3-[3-(3-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-

- piperidin-1-il]-metanona
 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-metanona
 (4-flúor-2-metilamino-fenil)-{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-
- 5 [1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il]-metanona
 ----- {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-metil-1H-pirrol-3-il)-metanona
 (5-metil-isoxazol-4-il)-[(S)-3-(3-tiofen-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
- 10 (3,4-diflúor-fenil)-[(S)-3-(3-tiofen-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
 (5-etil-isoxazol-4-il)-{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il]-metanona
 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(5-
- 15 metoximetil-isoxazol-4-il)-metanona
 (4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-o-tolil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(2-metilamino-fenil)-metanona
- 20 (4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-tiazol-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
 (3,4-diflúor-fenil)-[(S)-3-(3-tiazol-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
 (3,4-diflúor-fenil)-[(S)-3-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-
- 25 piperidin-1-il]-metanona
 (4-flúor-2-metil-fenil)-[(S)-3-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
 (3,4-diflúor-fenil)-[(S)-3-(3-piridin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
- 30 (2-Benzilamino-fenil)-{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il]-metanona
 (5-metil-isoxazol-4-il)-[(S)-3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-

- piperidin-1-il]-metanona
 (4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-pirazin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
 {(S)-3-[3-(4-Dimetilamino-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-flúor-fenil)-metanona
 5 (2,4-diflúor-fenil)-[(S)-3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
 (2,4-diflúor-fenil)-{(S)-3-[3-(2-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 10 {(S)-3-[3-(2-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona
 (6-flúor-piridin-3-il)-[(S)-3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
 (4-flúor-2-metil-fenil)-[(S)-3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
 15 {(S)-3-[3-(2-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(6-fluoro-piridin-3-il)-metanona
 {(S)-3-[3-(2,4-diflúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona
 20 {(S)-3-[3-(2,4-diflúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(6-fluoro-piridin-3-il)-metanona
 {(S)-3-[3-(2,4-diflúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-fluoro-2-metil-fenil)-metanona
 (3,4-diflúor-fenil)-{(S)-3-[3-(2,4-diflúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 25 (2,4-diflúor-fenil)-{(S)-3-[3-(2,4-diflúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (2,4-diflúor-fenil)-[(S)-3-(3-piridin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
 30 (4-flúor-2-metil-fenil)-{(S)-3-[3-(2-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (4-flúor-fenil)-{(S)-3-[3-(2-metil-tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-

piperidin-1-il}-metanona

(6-flúor-piridin-3-il)-{(S)-3-[3-(2-metil-tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-

5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(2,4-diflúor-fenil)-{(S)-3-[3-(2-metil-tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-

5 il]-piperidin-1-il}-metanona

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

{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-

trifluorometóxi-fenil)-metanona

10 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(2-fluoro-piridin-4-il)-metanona

{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(3-

fluoro-piridin-4-il)-metanona

15 A presente invenção refere-se aos sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis de compostos da fórmula I ou portadores ou excipientes farmacêuticamente 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 do qual é afetado ou facilitado pelo efeito neuromodulatório de 20 moduladores alostéricos de mGluR5 e moduladores alostéricos particularmente positivos.

A presente invenção relaciona a um método útil para tratar ou prevenir vários periféricos e distúrbios do sistema nervoso central tais como tolerância ou dependência, ansiedade, depressão, doença psiquiátrica tal 25 como psicose, dor inflamatória ou neuropática, falha de memória, doença de Alzheimer, isquemia, abuso e adição de fármaco, como definido nas reivindicações anexas.

A presente invenção refere-se a composições farmacêuticas que fornecem de cerca de 0,01 a 1000 mg do ingrediente ativo por dose única. 30 As composições podem ser administradas por qualquer rotina adequada. Por exemplo oralmente na forma de cápsulas ou comprimidos, parenteralmente na forma de soluções para injeção, topicamente na forma de ungüen-

tos ou loções, ocularmente na forma de loção de olho, retalmente na forma de supositórios.

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

MÉTODOS DE SÍNTESE

Compostos de fórmula geral I podem ser preparados por métodos conhecidos na técnica de síntese orgânica como apresentado em parte pelos esquemas de síntese seguintes. Em todos os esquemas descritos abaixo, é bem entendido que grupos de proteção para grupos sensíveis ou reativo são empregados onde necessário de acordo com princípios gerais de química. grupos de proteção são manipulados de acordo com métodos padrões de síntese orgânica (Green T.W. e Wuts P.G.M. (1991) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley et Sons). Estes grupos são removidos em uma fase conveniente da síntese de composto empregando métodos que são facilmente aparente para aquele versado na técnica. A seleção de processo assim como as condições de reação e ordem de sua execução serão consistente com a preparação de compostos de fórmula I.

O composto de fórmula I pode ser representado como uma mistura de enantiômeros, que pode ser resolvido no *R* ou *S*-enantiômeros puro individuais. Se por exemplo, um enantiômero particular do composto de fórmula I é desejado, ele pode ser preparado através de síntese assimétrica, ou por derivação com um auxiliar quiral, em que a mistura diastereomérica resultante é separada e o grupo auxiliar clivado para fornecer os enantiômeros desejados puros. Alternativamente, onde a molécula contém um grupo funcional básico tal como amino, ou um grupo funcional ácido tal como carboxila, esta resolução pode ser convenientemente realizada através de cristalização fracional de vários solventes, dos sais dos compostos de fórmula I com ácido ativo óptico ou por outros métodos conhecidos na literatura, por exemplo cromatografia de coluna quiral.

A resolução do produto final, um intermediário ou um material de

partida pode ser realizado por qualquer método adequado conhecido na técnica como descrito por Eliel E.L., Wilen S.H. e Mander L.N. (1984) *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley-Interscience.

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

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

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

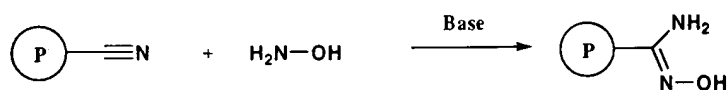
em que

P e Q são cada qual independentemente arila ou heteroarila tal como descrito acima

B representa -C(=O)-(C₀-C₂)alquil -; - S(=O)₂-(C₀-C₂)alquil-.

A amidoxima de material de partida pode ser preparada por métodos conhecidos na técnica de síntese orgânica como apresentado em parte pelo seguinte Esquema 1 de síntese.

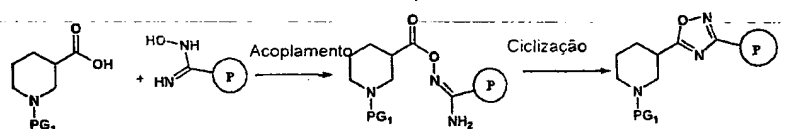
Esquema 1



Por sua vez, um derivado de nitrilo (por exemplo 4-fluorobenzonitrila) é reagido com hidroxilamina sob condições neutras ou básicas tais como trietilamina, diisopropil-etilamina, carbonato de sódio, hidróxido de sódio e outros mais em um solvente adequado (por exemplo álcool de metila, álcool de etila). A reação procede tipicamente deixando a temperatura de reação para aquecer lentamente de temperatura ambiente a 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 outros; J.Med.Chem.; EN; 41; 13; 1998; 2411-2423, Lila, Christine; Gloanec, Philip-

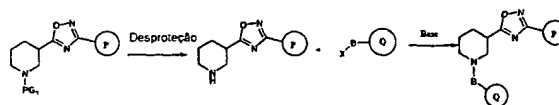
pe; Cadet, Laurence; Herve, Yolande; Fournier, Jean; e outros.; Synth.Comm.; EN; 28; 23; 1998; 4419-4430 e veja: Sendzik, Martin; Hui, Hon C.; Tetrahedron Lett.; EN; 44; 2003; 8697-8700 e referências nestes quanto reação sob condições neutras).

5 Esquema 2

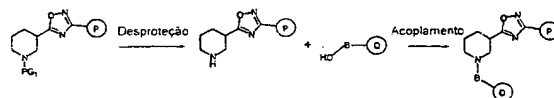


O derivado de amidoxima substituída (descrito no Esquema 1) pode ser convertido a um derivado de acil-amidoxima empregando o método descrito no Esquema 2. No Esquema 2, PG₁ é um grupo de proteção de amino tal como terc-butiloxicarbonila, benziloxicarbonila, etoxicarbonila, benzila e outros mais. A reação 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 tetraidrofurano, diclorometano, N,N-dimetilformamida, dioxano). Tipicamente, um co-catalisador tal como HOBT (hidróxi-benzotriazol), HOAT (1-hidróxi-7-azabenzotriazol) também pode estar presente na mistura de reação. A reação procede tipicamente 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 acil-amidoxima intermediário. A reação de ciclização pode ser efetuada de modo térmico 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 outros.; Chem.Pharm.Bull.; EN; 47; 1; 1999; 120 - 122). O produto da reação pode ser isolado e purificado empregando técnicas padrões, tais como extração, cromatografia, cristalização, destilação, e outras mais.

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

Esquema 3

- Tal como mostrado no Esquema 3, grupos de proteção PG₁ são removidos empregando métodos padrões. No Esquema 3, B é tal como definido acima, X é halogênio, por exemplo o derivado de piperidina é reagido com um cloreto de acila de heteroarila ou arila empregando método que é facilmente aparente para aquele versado 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 procede tipicamente deixando a temperatura de reação para aquecer lentamente a partir de 0°C até temperatura ambiente durante um tempo na faixa de cerca de 4 até 12 horas.

Esquema 4

- Tal como mostrado no Esquema 4, grupos de proteção PG₁ são removidos empregando métodos padrões. A reação de acoplamento pode ser promovida por acoplagem de agentes conhecidos na técnica de síntese orgânica tal como EDCI (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida), DCC (N,N'-dicicloexil-carbodiimida) ou por agentes de acoplamento suportados por polímero tais como carbodiimida suportada 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 outros mais também podem estar presentes na mistura de reação. A reação procede tipicamente a temperatura ambiente durante um tempo na faixa de cerca de 2 horas até 12 horas.

Os compostos de fórmula I em que W é um anel de morfolina 2-substituído podem ser preparados de acordo com as seqüências sintéticas

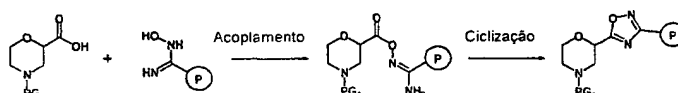
ilustradas nos Esquemas 5 - 6.

em que

P e Q são cada qual independentemente arila ou heteroarila como descrito acima

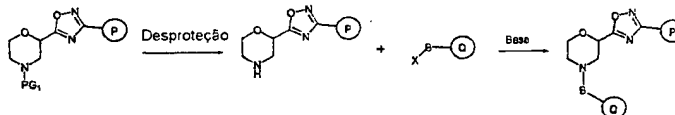
5 B representa $-C(=O)-(C_0-C_2)\text{alquil}-$; $-S(=O)_2-(C_0-C_2)\text{alquila}-$.

Esquema 5



No Esquema 5, um derivado de amidoxima substituído (descrito no Esquema 1) pode ser convertido a um derivado de acil-amidoxima, através de reação com um derivado de morfolina, por um processo similar àquele descrito no Esquema 2. Similarmente, o derivado de acil-amidoxima pode ser ciclizado para um derivado de 1,2,4-oxadiazol de acordo com um processo descrito no Esquema 2.

Esquema 6



15

No Esquema 6, grupos de PG_1 são removidos empregando métodos padrões. A reação de acoplamento ilustrada no Esquema 6 é similar àquela descrita nos Esquema 3 e 4 (quando $X = OH$).

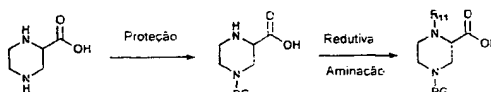
Os compostos de fórmula I em que W é um anel de piperazina 2-substituído pode estar preparado de acordo com as seqüências sintéticas ilustradas nos Esquemas 7 - 9.

em que

P e Q são cada qual independentemente arila ou heteroarila como descrito acima

25 B representa $-C(=O)-(C_0-C_2)\text{alquil}-$; $-S(=O)_2-(C_0-C_2)\text{alquila}-$.

Esquema 7



No Esquema 7, ácido piperazina-2-carboxílico é seletivamente protegido no átomo de nitrogênio na posição 4. PG₁ é um grupo de proteção de amino tal como t-butiloxicarbonila e outros mais. Esta reação pode ser realizada empregando os agentes tais como 2-(boc-oximino)-2-fenilacet-

5 nitrila, di-tertbutil-dicarbonato e outros mais em um solvente orgânico adequado (por exemplo dioxano, tetraidrofurano) em mistura com água. Tipicamente, o pH da mistura de reação será ajustado para um valor na faixa de 8 a 12, por adição de uma base adequada tal como hidróxido de sódio, hidró-

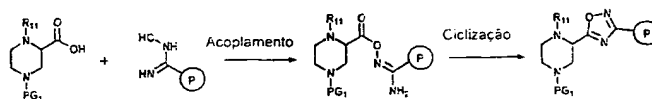
10 xido de potássio, trietilamina e outros mais. A reação procede tipicamente a temperatura ambiente durante um tempo na faixa de cerca de 1 hora até 4 horas (veja por exemplo: Bigge, Christopher F.; Fenos, Sheryl J.; Novak, Perry M.; Drummond, James T., e outros.; Tetrahedron Letters; 30, 39; 1989; 5193-5196 e WO 2004/022061). O derivado de piperazina protegido por N⁴

15 pode ser convertido em um derivado de piperazina substituído na posição 1, empregando condições padrões quanto aminação redutiva. R₁₁ pode ser por exemplo C₁-C₆-alquila, C₃-C₆-cicloalquila, C₃-C₇-cicloalquilalquila, arilalquila, heteroarilalquila. A reação pode ser realizada por reação do derivado de pi-

20 perazina protegido por N⁴ com um aldeído ou uma cetona (por exemplo, formaldeído), na presença de um agente de redução adequado como triacetóxi-boroidreto de sódio, ciano-boroidreto de sódio, boroidreto de sódio e outros mais, em um solvente adequado tal como acetonitrilo, tetraidrofurano, metanol, etanol, 1,2-dicloroetano e outros mais. Tipicamente, adição de um

25 ácido para diminuir o pH da mistura de reação a um pH de menos que aproximadamente 7 pode ser necessário efetuar a reação, em que o ácido é adicionado como necessário e o ácido é tal como ácido acético, ácido hidrocloreico e outros mais. A reação procede tipicamente a temperatura ambiente durante um tempo na faixa de cerca de 2 horas até 4 horas.

Esquema 8

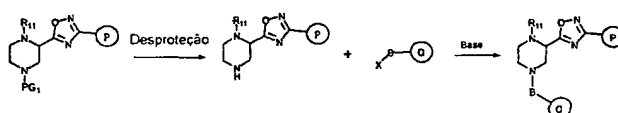


30

No Esquema 8, um derivado de amido-oxima substituído (descri-

to no Esquema 1) pode ser convertido em um derivado de acil-amido-oxima, por reação com um derivado de piperazina (como descrito no Esquema 8), através de um processo similar àquele descrito no Esquema 2. Similarmente, o derivado de acil-amido-oxima pode ser ciclizado para um derivado de 1,2,4-oxadiazol de acordo com um processo descrito no Esquema 2.

Esquema 9



No Esquema 9, grupos de PG₁ são removidos empregando métodos padrões. A reação de acoplamento ilustrada no Esquema 9 é similar àquelas descritas nos Esquema 3 e 4 (X = halogênio, OH).

Os compostos de Fórmula I que são básicos em natureza podem formar uma ampla variedade de sais farmacologicamente aceitáveis diferente com vários ácidos inorgânicos e orgânicos. Estes sais são facilmente preparados por tratamento dos compostos de base com uma quantidade substancialmente equivalente do mineral escolhido ou ácido orgânico em um solvente orgânico adequado 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 limitante são pretendidos para ilustrar a invenção. O dado físico fornecido para os compostos exemplificados é consistente com a estrutura nomeada desses compostos.

EXEMPLOS

A menos que de outra forma notado, todos os materiais de partida foram obtidos dos fornecedores comerciais e empregados sem purificação adicional.

Especificamente, a abreviação seguinte pode ser empregada nos exemplos e ao longo da 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)	RMN (Ressonância Magnética Nuclear)
min (minutos)	¹ H (próton)
AcOEt (acetato de etila)	Na ₂ SO ₄ (sulfato de sódio)
K ₂ CO ₃ (carbonato de potássio)	MgSO ₄ (sulfato de magnésio)
CDCl ₃ (clorofórmio deuterado)	HOBT (1-hidroxibenzotriazol)
EDC.HCl (1-3(Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, hidrocloreto)	RT (Tempo de Retenção)
EtOH (álcool etílico)	NaOH (hidróxido de sódio)
% (por cento)	h (hora)
DCM (diclorometano)	HCl (ácido hidrocloreto)
DIEA (amina de etila de diisopropila)	n-BuLi (n-butil lítio)
Mp (ponto de fusão)	THF (tetraidrofurano)

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

Espectros de ¹H de RMN foram registrados em um Bruker 500 MHz ou em um Bruker 300MHz. Desvios químicos são expressados em partes de milhões (ppm, δ unidades). Constantes acoplamentos estão em unidades de hertz (Hz). Padrões de divisões descrevem multiplicidades aparentes e são designados como s (singleto), d (duplete), t (triplete), q (quadruplete), quint (quintuplete), m (multiplete).

Os LCMS foram registrados sob as seguintes condições:

Método A) Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. Column Waters XTerra MS C18 (50 x 4,6 mm, 2,5 µm). Taxa de fluxo 1 ml/minuto
 Fase móvel: fase A = água/CH₃CN 95/5 + 0,05% de TFA, fase B = água/CH₃CN = 5/95 + 0,05% de 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 UV: Waters Photodiode array 996, 200 - 400 nm.

Método B) Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. Column Waters XTerra MS C18 (50 x 4,6 mm, 2,5 µm). Taxa de fluxo 1,2 ml/minuto
 Fase móvel: fase A = água/CH₂CN 95/5 + 0,05% de TFA, fase B = á-

gua/CH₃CN = 5/95 + 0,05% de 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 UV: Waters Photodiode array 996, 200 - 400 nm.

- 5 Método C) Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. Column Waters Symmetry C18 (75 x 4,6 mm, 3,5 µm). Taxa de fluxo 1 ml/min Fase móvel: fase A = água/CH₃CN 95/5 + 0,05% de TFA, fase B = água/CH₃CN = 5/95 + 0,05% de TFA. 0 - 0,1 minuto (A: 95%, B: 5%), 1 - 11 minutos (A: 0%, B: 100%), 11 - 12 minutos (A: 0%, B: 100%), 12 - 12,1 minutos (A: 95%, B: 5%). T = 35°C; detecção UV: Waters Photodiode array 996, 200 - 400 nm.

- 10 Método D) Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. Column Waters Symmetry C18 (75 x 4,6 mm, 3,5 µm). Taxa de fluxo 1,5 ml/minuto Fase móvel: fase A = água/CH₃CN 95/5 + 0,05% de TFA, fase B = água/CH₃CN = 5/95 + 0,05% de 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 UV: Waters Photodiode array 996, 200 - 400 nm.

- 20 Método E): Pump 515, 2777 Sample Manager, quadripolar Micromass ZQ Single (Waters). Coluna 2,1*50 mm acondicionada com aço inoxidável com 3,5 µm SunFire RP C-18 (Waters); taxa de fluxo 0,25 ml/minuto relação de divisão MS:resíduos/ 1:4; fase móvel: fase A = água/acetonitrilo 95/5 + 0,1% de TFA, fase B = água/acetonitrilo 5/95 + 0,1% de TFA. 0 - 1,0 minuto (A: 98%, B: 2%), 1,0 - 5,0 minutos (A: 0%, B: 100%), 5,0 - 9,0 minutos (A: 0%, B: 100%), 9,1 - 12 minutos (A: 98%, B: 2%); comprimento de onda de detecção de UV 254 nm; volume de Injeção: 5 µl

- 25 Método F): sistema de HPLC: detector MS Waters Acquity: Waters ZQ2000. Coluna: Acquity UPLC-BEH C18 50 x 2,1 mm x 1,7 µm; taxa de fluxo 0,4 ml/minuto; fase móvel: fase A = água/acetonitrilo 95/5 + 0,1% de TFA, fase B = água/acetonitrilo 5/95 + 0,1% de TFA. 0 - 0,25 minutos (A: 98%, B: 2%), 0,25 - 4,0 minuto (A: 0%, B: 100%), 4,0 - 5,0 minuto (A: 0%, B: 100%), 5,1 - 6 minutos (A: 98%, B: 2%); comprimento de onda de detecção de UV 254 nm.

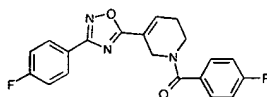
Todos os espectros de massa foram admitidos sob métodos de ionização por eletrovaporização (ESI).

A maioria das reações foram monitoradas através de cromatografia em camada fina em placas de sílica-gel Macherey-Nagel de 0,25 mm (60F-2254), visualizadas com luz UV. A cromatografia de coluna *flash* foi executada em sílica-gel (malha 220 - 440, Fluka).

A determinação do ponto de fusão foi executada em um aparato Buchi B-540.

Exemplo 1

10 (4-flúor-fenil)-[5-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3,6-diidro-2H-piridin-1-il]-metanona



1 (A) éster de 1-terc-butila de ácido 5,6-diidro-2H-piridina-1,3-dicarboxílico

A uma solução de hidrocloreto de ácido 1,2,5,6-tetraidro-piridina-3-carboxílico (0,6 g, 3,66 mmol, ex Asinex) em água (15 mL) e dioxano (15 mL), NaOH a 1N foi adicionado para ajustar o pH para 11. Diterbutildicarbonato (0,88 g, 4,03 mmol) foi em seguida adicionado em uma porção e a reação foi mantida sob agitação durante a noite. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o sólido marrom resultante foi secado em um forno a vácuo a 50°C durante a noite e empregado para a próxima etapa sem purificação adicional.

LCMS (RT): 6,5 minutos (Método C); MS (ES+) produziu m/z: 228,0, 128,0.

25 1 (B) éster de terc-butila de ácido 5-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3,6-diidro-2H-piridina-1-carboxílico

Uma mistura de éster de 1-terc-butila de ácido 5,6-diidro-2H-piridina-1,3-dicarboxílico (3,66 mmol), 4-fluoro-N-hidróxi-benzamidina (0,565 g, 3,66 mmol), HOBT (0,495 g, 3,66 mmol), EDCI.HCl (1,052 g, 5,49 mmol) e trietilamina seco (0,77 mL, 5,49 mmol) em dioxano seco (40 mL) foi mantida sob agitação a temperatura ambiente um fim de semana, sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi em seguida refluxada durante 6 horas e o

solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (40 mL) e acetato de etila (40 mL), as fases foram separadas e a camada orgânica foi lavada consecutivamente com água (40 mL, duas vezes), NaOH a 1N (40 mL, duas vezes) e com salmoura. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e o solvente foi removido sob vácuo para produzir 1,3 g de um óleo marrom, que foi purificado através de cromatografia *flash* (sílica-gel, eluente: hexano/acetato de etila 8:2). éster de terc-butila de ácido 5-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3,6-diidro-2H-piridina-1-carboxílico foi obtido como um sólido branco (1,0 g).

10 Produção: 79%; LCMS (RT): 7,05 minutos (Método C); MS (ES+) produziu m/z: 345,9, 289,9;

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8,10 (dd, 2H); 7,22 (m, 1H); 7,16 (dd, 2H); 4,41 (m, 2H); 3,60 (t, 2H); 2,44 (m, 2H); 1,51 (s, 9H).

15 1 (C) Hidrocloreto de 5-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-1,2,3,6-tetra-idro-piridina

A uma solução de éster de terc-butila de ácido 5-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3,6-diidro-2H-piridina-1-carboxílico (0,3 g, 0,87 mmol) em diclorometano (5 mL), 4 mL de HCl a 4N (solução de dioxano) foram adicionados a 0°C e a mistura de reação foi deixada aquecer a temperatura ambiente e agitada durante 3 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir o composto título como um sólido branco (244 mg) que foi empregado para a próxima etapa sem purificação adicional.

20 Produção: 100%; LCMS (RT): 5,0 minutos (Método C); MS (ES+) produziu m/z: 246,0.

25 1 (D) (4-flúor-fenil)-[5-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3,6-diidro-2H-piridin-1-il]-metanona

A uma suspensão de hidrocloreto de 5-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-1,2,3,6-tetraidro-piridina (244 mg, 0,87 mmol) em diclorometano seco (10 mL), trietilamina (256 µL, 1,82 mmol) e cloreto de 4-fluorobenzoíla (103 µL, 0,87 mmol) foram adicionados em gotas a 0°C. A mistura de reação foi deixada aquecer a temperatura ambiente e agitada durante a noite sob atmosfera de nitrogênio. A solução foi em seguida trata-

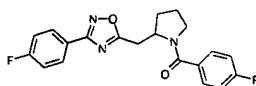
da com água (5 mL) e as fases foram separadas. A camada orgânica foi lavada subsequentemente com HCl a 1N (10 mL, 3 vezes), NaOH a 1N (10 mL, duas vezes), em seguida foi secada sobre Na₂SO₄ e evaporada sob pressão reduzida. (4-flúor-fenil)-{5-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3,6-diidro-2H-piridin-1-il}-metanona foi obtido como um sólido amarelo (0,28 g).

Produção: 88%; ponto de fusão = 138 - 140°C; LCMS (RT): 7,89 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 368,1.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8,08 (m, 2H); 7,49 (dd, 2H); 7,26 (m, 1H); 7,16 (dd, 2H); 7,14 (dd, 2H); 4,60 (m, 2H); 3,75 (m, 2H); 2,54 (m, 2H).

10 Exemplo 2

(4-flúor-fenil)-{2-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-pirrolidin-1-il}-metanona



2 (A) Éster de terc-butila de ácido 2-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-pirrolidina-1-carboxílico

Uma mistura de ácido N-Boc-2-pirrolidinaacético (0,2 g, 0,87 mmol), 4-fluoro-N-hidróxi-benzamida (0,13 g, 0,87 mmol), HOBT (0,11 g, 0,87 mmol), EDCI.HCl (0,25 g, 1,31 mmol) e trietilamina seco (0,24 mL, 1,74 mmol) em dioxano seco (15 mL) foi mantida sob agitação a temperatura ambiente durante 2 horas, sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi em seguida refluxada durante a noite e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com diclorometano (20 mL) e tratado com uma solução de ácido cítrico a 5% (10 mL), as fases foram separadas e a camada orgânica foi lavada consecutivamente com NaOH a 10% (10 mL) e com salmoura. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e o solvente foi removido sob vácuo para produzir um óleo marrom cru que foi purificado através de cromatografia *flash* (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH 99,9/0,1). Éster de terc-butila de ácido 2-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-pirrolidina-1-carboxílico foi obtido como um sólido branco (80 mg).

Produção: 26%; LCMS (RT): 7,82 minutos (Método C); MS (ES+) produziu m/z: 348,0, 291,9, 248,0.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8,07 (dd, 2H); 7,16 (dd, 2H); 4,28 (m,

1H); 3,51 - 3,24 (m, 3H); 3,06 (m, 1H); 2,07 (m, 1H); 1,85 (m, 3H); 1,47 (s, 9H).

2 (B) hidrocloreto de 3-(4-flúor-fenil)-5-pirrolidin-2-ilmetil-[1,2,4]oxadiazol

Uma solução de éster de terc-butila de ácido 2-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-pirrolidina-1-carboxílico (0,08 g, 0,23 mmol) em HCl a 4N (solução de dioxano, 4 mL) foi agitada a temperatura ambiente durante 4 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir o composto título como um sólido branco (65 mg), que foi empregado para a próxima etapa sem purificação adicional.

Produção: 100%; LCMS (RT): 6,2 minutos (Método C); MS (ES+) produziu m/z: 248,0.

2 (C) (4-flúor-fenil)-{2-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-pirrolidin-1-il}-metanona

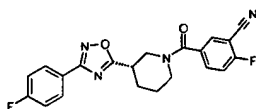
A uma suspensão de hidrocloreto de 3-(4-flúor-fenil)-5-pirrolidin-2-ilmetil-[1,2,4]oxadiazol (65 mg, 0,23 mmol) em diclorometano seco (4 mL), trietilamina (80 µL, 0,57 mmol) e cloreto de 4-fluorobenzoíla (30 µL, 0,25 mmol) foram adicionados em gotas a 0°C. A mistura de reação foi deixada aquecer a temperatura ambiente e agitada durante 12 horas, sob atmosfera de nitrogênio. A solução foi em seguida tratada com HCl a 1N (10 mL) e as fases foram separadas. A camada orgânica foi lavada subsequentelemente com NaOH a 1N (10 mL) e com salmoura (6 mL, duas vezes), em seguida foi secada sobre Na₂SO₄ e evaporada sob pressão reduzida para produzir um sólido cru que foi purificado através de trituração de éter de dietila/hexano 1:1. (4-flúor-fenil)-{2-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-pirrolidin-1-il}-metanona foi obtido como um sólido branco (0,073 g).

Produção: 86%; ponto de fusão = 158 - 162°C; LCMS (RT): 7,68 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 369,9.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,09 (dd, 2H); 7,57 (dd, 2H); 7,17 (dd, 2H); 7,09 (dd, 2H); 4,70 (m, 1H); 3,47 (m, 4H); 2,27 (m, 1H); 1,84 (m, 3H).

Exemplo 3

2-flúor-5-[(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carbonil]-benzonitrila



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

Uma mistura de N-hidróxi-4-fluoro-benzamidina (5 g, 32,4 mmol),
 5 ácido_S-1-Boc-piperidina-3-carboxílico (7,43 g, 32,4 mmol), EDCI.HCl (9,33 g, 48,6 mmol), HOBT (4,9 g, 32,4 mmol) e TEA (9 mL, 64,8 mmol) em dioxano (60 mL) foi agitada durante a noite a temperatura ambiente, sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi em seguida aquecida a 100°C durante 2 horas e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi
 10 diluído com água (50 mL) e acetato de etila (50 mL), as fases foram separadas e a camada orgânica foi lavada com Na₂CO₃ a 2N (50 mL x 2 vezes) e secada sobre Na₂SO₄. A evaporação do solvente sob pressão reduzida produziu um sólido cru que foi purificado através de cromatografia *flash* (sílica-gel, gradiente de eluente: de éter de petróleo/ acetato de etila 95:5 para éter
 15 de petróleo/ acetato de etila 9:1).

Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico foi obtido como um sólido branco (7,3 g).

Produção: 65%. $[\alpha]_D^{20} = +70,7^\circ$ (c = 1,01, MeOH).

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8,06 (dd, 2H); 7,15 (dd, 2H); 4,26 (m, 1H); 3,95 (m, 1H); 3,54 - 2,80 (m, 3H); 2,24 (m, 1H); 2,03 - 1,50 (m, 3H); 1,45 (s, 9 H).

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

A uma solução de éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico (0,2 g, 0,57 mmol) em diclorometano (5 mL), 4 mL de HCl a 4N (solução de dioxano) foi adicionado a
 25 0°C e a mistura de reação foi deixada aquecer a temperatura ambiente e agitada durante 3 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir o composto título como um sólido branco (163 mg) que foi empregado para a próxima etapa sem purificação adicional.

30 Produção: 100%; LCMS (RT): 4,9 minutos (Método C); MS (ES+) produziu m/z: 248,0.

3 (C) 2-flúor-5-((S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carbonil}-benzonitrila

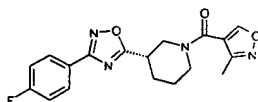
Uma mistura de hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (224 mg, 0,79 mmol), ácido 3-ciano-4-fluorobenzóico (140 mg, 0,87 mmol), HOAT (162 mg, 1,19 mmol), PS-DCC (ex-Argonaut Technologies, 1,3 g, 1,56 mmol, carregando = 1,2 mmol/g) e TEA (0,29 mL, 1,98 mmol) em diclorometano 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 a 1N (10 mL x 2 vezes), com NaOH a 1N (10 mL x 2 vezes) e com salmoura, em seguida foi secado sobre sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida. O cru foi purificado através de cromatografia *flash* (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH 99,8/0,2) para produzir 260 mg de 2-fluoro-5-((S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carbonil}-benzonitrila.

Produção: 83% (sólido branco); ponto de fusão = 144 - 146°C; $[\alpha]_D^{20} = +88,4^\circ$ (c = 2,24, CHCl₃); LCMS (RT): 7,29 minutos (Método C); MS (ES+) produziu m/z: 395,0.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 373 K), δ (ppm): 8,03 (dd, 2H); 7,90 (dd, 1H); 7,80 (ddd, 1H); 7,53 (dd, 1H); 7,35 (dd, 2H); 4,18 (dd br, 1H); 3,71 (dt, 1H); 3,62 (dd, 1H); 3,50 - 3,32 (m, 2H); 2,26 (m, 1H); 2,08 - 1,95 (m, 1H); 1,88 - 1,76 (m, 1H); 1,76 - 1,62 (m, 1H).

Exemplo 4

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



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 3-metil-isoxazol-4-carboxílico como o ácido de escolha e hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)).

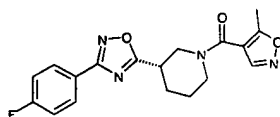
Produção: 99% (sólido gomoso amarelo); $[\alpha]_D^{20} = +86,0^\circ$ (c = 1,37, CHCl₃); LCMS (RT): 6,9 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z:

357,0.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,46 (s, 1H); 8,06 (dd, 2H); 7,16 (dd, 2H); 4,39 (m, 1H); 3,93 (dt, 1H); 3,65 (dd, 1H); 3,41 (ddd, 1H); 3,24 (ddd, 1H); 2,37 (s, 3H); 2,32 (m, 1H); 2,16 - 1,87 (m, 2H); 1,76 - 1,59 (m, 1H).

5 Exemplo 5

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



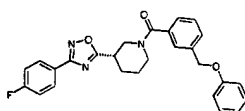
O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico como o ácido de escolha e hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)).

Produção: 95% (óleo amarelo); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +95,1^\circ$ ($c = 1,27$, CHCl_3); LCMS (RT): 6,91 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z : 357,1.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3), δ (ppm): 8,23 (s, 1H); 8,06 (dd, 2H); 7,16 (dd, 2H); 4,39 (m, 1H); 3,94 (m, 1H); 3,59 (dd, 1H); 3,36 (ddd, 1H); 3,25 (ddd, 1H); 2,54 (s, 3H); 2,34 (m, 1H); 2,16 - 1,89 (m, 2H); 1,76 - 1,62 (m, 1H).

Exemplo 6

{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(3-fenoximetil-fenil)-metanona



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 3-fenoximetil-benzóico como o ácido de escolha e hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)).

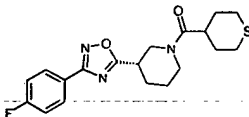
Produção: 40% (óleo incolor); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +83,8^\circ$ ($c = 0,60$, CHCl_3); LCMS (RT): 9,24 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z : 458,0.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3), δ (ppm): 8,06 (dd, 2H); 7,48 (m, 2H); 7,42 (dd, 1H); 7,36 (m, 1H); 7,26 (m, 2H); 7,14 (dd, 2H); 6,98 - 6,90 (m, 3H); 5,09 (s, 2H); 4,43 (m, 1H); 3,99 (m, 1H); 3,43 (dd, 1H); 3,30 - 3,17 (m, 2H); 2,33 (m,

1H); 2,08 - 1,82 (m, 2H); 1,76 - 1,57 (m, 1H).

Exemplo 7

{{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(tetraidro-tiopiran-4-il)-metanona



5

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido tetraidro-tiopiran-4-carboxílico como o ácido de escolha e hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)). A purificação do composto final foi realizada através de cromatografia *flash* (sílica-gel, eluente: hexano/acetato de etila 7:3).

Produção: 46% (sólido branco); ponto de fusão = 139 - 141°C; $[\alpha]_D^{20} = +81,9^\circ$ (c = 1,12, CHCl₃); LCMS (RT): 7,54 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 376,0.

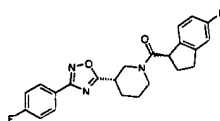
¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8,07 (dd, 2H); 7,16 (dd, 2H); 3,94 (m, 1H); 3,44 (m br, 1H); 3,28 - 3,10 (m, 2H); 2,80 - 2,56 (m, 5H); 2,30 (m, 1H); 2,10 - 1,83 (m, 7H); 1,71 - 1,54 (m, 1H).

15

Exemplo 8

(5-flúor-indan-1-il)-{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

20



Uma mistura de hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparada tal como descrita no Exemplo 3 (B)) (122 mg, 0,43 mmol), ácido 5-fluoroindan-1-carboxílico (78 mg, 0,43 mmol), HOBT (58 mg, 0,43 mmol), EDCI.HCl (124 mg, 0,64 mmol) e trietilamina seco (121 μ L, 0,86 mmol) em diclorometano seco (7 mL) foi mantida sob agitação a temperatura ambiente durante um fim de semana, sob atmosfera de nitrogênio. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com HCl a 1N (40 mL) e acetato de etila (40 mL), as fases foram separadas e a camada orgânica foi lavada consecutivamente com HCl a 1N

30

(40 mL, duas vezes), NaOH a 1N (40 mL, duas vezes) e com salmoura. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e o solvente foi removido sob vácuo para produzir um resíduo que foi purificado através de cromatografia flash (sílica-gel, eluente: éter de petróleo/ acetato de etila 7:3) para

5 produzir a composto título puro (133 mg).

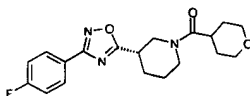
~~Produção: 75% (óleo amarelo); LCMS (RT): 8,12 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 410,0.~~

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8,05 (m, 2H); 7,35 (dd, 2H); 7,08 (m, 1H); 6,99 (m, 1H); 6,85; (m, 1H); 4,44 (dd, 1H); 4,34 (ddd, 1H); 3,94 (ddd, 1H); 3,68 (dd, 1H); 3,54 - 3,32 (m, 2H); 3,08 - 2,85 (m, 2H); 2,45 - 2,14 (m, 3H); 2,04 (m, 1H); 1,89 (m, 1H); 1,68 (m, 1H).

10

Exemplo 9

{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(tetraidro-piran-4-il)-metanona



15

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido tetraidro-piran-4-carboxílico como o ácido de escolha e hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)). A purificação do

20 composto final foi realizada através de trituração de éter de dietila.

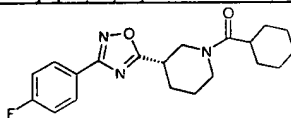
Produção: 66% (sólido branco); ponto de fusão = 98 - 100°C; [α]_D²⁰ = + 81,2° (c = 1,08, CHCl₃); LCMS (RT): 6,96 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 360,13.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8,07 (dd, 2H); 7,16 (dd, 2H); 4,02 (m, 3H); 3,47 (m, 3H); 3,20 (m, 2H); 2,82 (m, 1H); 2,31 (m, 1H); 2,11 - 1,84 (m, 5H); 1,71 - 1,54 (m, 3H).

25

Exemplo 10

Cicloexil-{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona



30

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no

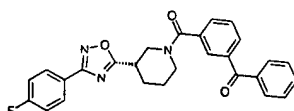
Exemplo 3 (C), empregando ácido ciclohexanocarboxílico como o ácido de escolha e hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)). A purificação do composto final foi realizada através de trituração de éter de dietila.

- 5 Produção: 18% (sólido branco); ponto de fusão = 80 - 85°C; $[\alpha]_D^{20} = + 82,7^\circ$ (c = 1,13, CHCl₃); LCMS (RT): 8,13 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 358,16.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 8,08 (dd, 2H); 7,16 (dd, 2H); 4,03 (m, 1H); 3,45 (m, 1H); 3,22 - 3,08 (m, 2H); 2,56 (m, 1H); 2,30 (m, 1H); 2,07 - 1,47 (m, 10H); 1,38 - 1,21 (m, 4H).

Exemplo 11

(3-Benzoil-fenil)-{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona



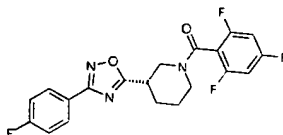
- 15 O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 3-benzoil-benzóico como o ácido de escolha e hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)). A purificação do composto final foi realizada através de cromatografia *flash* (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH/NH₄OH 99:1:0,1).

20 Produção: 90% (sólido branco); ponto de fusão = 158 - 163°C; $[\alpha]_D^{20} = + 84,1^\circ$ (c = 0,94, CHCl₃); LCMS (RT): 8,01 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 456,0.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8,04 (m, 2H); 7,88 - 7,75 (m, 4H); 7,67 - 7,43 (m, 5H); 7,14 (dd, 2H); 4,42 (m br, 1H); 3,97 (m br, 1H); 3,53 (dd, 1H); 3,27 (m, 2H); 2,33 (m, 1H); 2,09 - 1,85 (m, 2H); 1,68 (m, 1H).

Exemplo 12

{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(2,4,6-trifluorofenil)-metanona



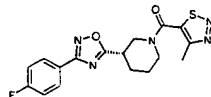
O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 2,4,6-trifluorobenzóico como o ácido de escolha e hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)). A purificação do composto final foi realizada através de cromatografia *flash* (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH/NH₄OH 99:1:0,1), em seguida por uma sucessiva segunda cromatografia de coluna (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH/NH₄OH 99,5:0,5:0,05).

Produção: 9% (sólido branco); ponto de fusão = 125 - 130°C; [α]_D²⁰ = +97,9° (c = 1,19, CHCl₃); LCMS (RT): 7,78 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 406,0.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8,06 (m, 2H); 7,15 (m, 2H); 6,71 (m, 2H); 4,91 e 3,84 (m, 1H); 4,48 e 3,54 (m, 1H); 3,62 - 3,11 (m, 3H); 2,36 (m, 1H); 2,12 - 1,59 (m, 3H).

Exemplo 13

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



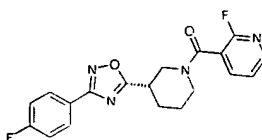
O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico como o ácido de escolha e hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)).

Produção: 90% (óleo amarelo); [α]_D²⁰ = +103,4° (c = 1,15, CHCl₃); LCMS (RT): 7,22 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 374,0.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8,06 (dd, 2H); 7,17 (dd, 2H); 4,27 (m, 1H); 3,77 (m, 1H); 3,67 (dd, 1H); 3,39 (m, 1H); 3,27 (m, 1H); 2,73 (s, 3H); 2,33 (m, 1H); 2,17 - 1,87 (m, 2H); 1,69 (m, 1H).

Exemplo 14

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



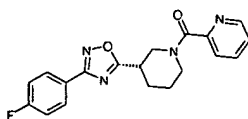
O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 2-fluoronicotínico como o ácido de escolha e hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)). A purificação do composto final foi realizada através de trituração de éter de dietila.

Produção: 67%-(sólido branco); ponto de fusão = 110 - 112°C; $[\alpha]_D^{20} = +108,3^\circ$ (c = 1,0, CHCl₃); LCMS (RT): 5,82 minutos (Método); MS (ES+) produziu m/z: 367,0.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8,54 (m, 1H); 8,06 (m, 2H); 7,47 (m, 1H); 7,15 (m, 3H); 4,78 (m, 1H); 3,88 - 2,97 (m, 4H); 2,54 (s, 3H); 2,33 (m, 1H); 2,12 - 1,33 (m, 3H).

Exemplo 15

Hidrocloreto de {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-piridin-2-il-metanona



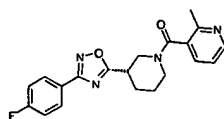
O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido picolínico como o ácido de escolha e hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)). A purificação do composto final foi realizada através de cromatografia *flash* (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH/NH₄OH 99:1:0,1).

Produção: 50% (óleo amarelo claro); $[\alpha]_D^{20} = +124,9^\circ$ (c = 1,05, CHCl₃); LCMS (RT): 6,87 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 353,0.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8,58 (d br, 1H); 8,06 (m, 2H); 7,77 (ddd, 1H); 7,66 (ddd, 1H); 7,32 (m, 1H); 7,14 (dd, 2H); 5,14 - 3,91 (m br, 2H); 3,60 (m, br, 1H); 3,38 (m, 1H); 3,25 (m, 1H); 2,38 (m, 1H); 2,10 - 1,69 (m, 3H).

Exemplo 16

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



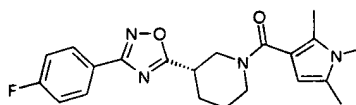
O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 2-metilnicotínico como o ácido de escolha e hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)).

Produção: 55% (sólido amarelo claro); ponto de fusão = 115 - 116°C; $[\alpha]_D^{20} = +99^\circ$ (c = 0,94, CHCl₃); LCMS (RT): 5,82 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 367,0.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8,54 (m, 1H); 8,06 (m, 2H); 7,47 (m, 1H); 7,15 (m, 3H); 4,78 (m, 1H); 3,88 - 2,97 (m, 4H); 2,54 (s, 3H); 2,33 (m, 1H); 2,12 - 1,33 (m, 3H).

Exemplo 17

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



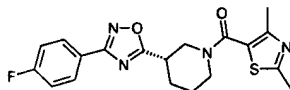
O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 1,2,5-trimetil-1H-pirrol-3-carboxílico como o ácido de escolha e hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)). A purificação do composto final foi realizada através de cromatografia *flash* (sílica-gel, gradiente de eluente: de DCM/MeOH/NH₄OH 99:1:0,1 para DCM/MeOH/NH₄OH 98:2:0,2).

Produção: 89% (sólido branco); ponto de fusão = 122 - 126°C; $[\alpha]_D^{20} = +111,9^\circ$ (c = 0,95, CHCl₃); LCMS (RT): 7,54 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 383,1.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8,04 (dd, 2H); 7,34 (dd, 2H); 5,79 (q br, 1H); 4,33 (m, 1H); 3,92 (m, 1H); 3,50 (dd, 1H); 3,36 (s, 3H); 3,35 - 3,20 (m, 2H); 2,24 (m, 1H); 2,19 (s, 3H); 2,15 (s, 3H); 1,96 (m, 1H); 1,83 (m, 1H); 1,58 (m, 1H).

Exemplo 18

(2,4-Dimetil-tiazol-5-il)-{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona



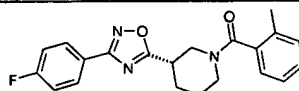
O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 2,4-dimetil-tiazol-5-carboxílico como o ácido de escolha e hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)). A purificação do composto final foi realizada através de cromatografia *flash* (sílica-gel, gradiente de eluente: de DCM/MeOH/NH₄OH 99:1:0,1 para DCM/MeOH/NH₄OH 98:2:0,2).

Produção: 100% (sólido gomoso amarelo claro); $[\alpha]_D^{20} = +100,6^\circ$ (c = 1,05, CHCl₃); LCMS (RT): 7,08 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 387,0.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8,04 (dd, 2H); 7,37 (dd, 2H); 4,19 (dd, 1H); 3,72 (m, 1H); 3,68 (dd, 1H); 3,46 - 3,34 (m, 2H); 2,61 (s, 3H); 2,28 (s, 3H); 2,22 (m, 1H); 2,01 (m, 1H); 1,84 (m, 1H); 1,63 (m, 1H).

Exemplo 19

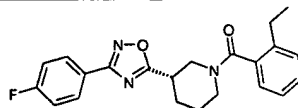
{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-o-tolil-metanona



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 2-metilbenzóico como o ácido de escolha e hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)). A purificação do composto final foi realizada através de cromatografia *flash* (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH/NH₄OH 99,5:0,5:0,05).

Produção: 99% (sólido gomoso incolor); $[\alpha]_D^{20} = +100,1^\circ$ (c = 1,29, CHCl₃); LCMS (RT): 7,8 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 366,0.

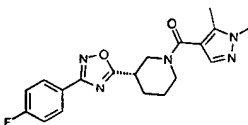
¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8,04 (m, 2H); 7,37 (dd, 2H); 7,33 - 7,10 (m, 4H); 4,05 - 3,10 (m, 5H); 2,25 (m, 1H); 2,20 (s, 3H); 2,00 (m, 1H); 1,80 (m br, 1H); 1,60 (m br, 1H).

Exemplo 20(2-etil-fenil)-[3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il]-metanona

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 2-etilbenzóico como o ácido de escolha e hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)). A purificação do composto final foi realizada através de cromatografia *flash* (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH/NH₄OH 99,5:0,5:0,05).

Produção: 100% (sólido gomoso incolor); $[\alpha]_D^{20} = +88,7^\circ$ (c = 1,0, CHCl₃); LCMS (RT): 8,12 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 380,0.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8,04 (dd, 2H); 7,40 - 7,26 (m, 2H); 7,35 (dd, 2H); 7,21 (dt, 1H); 7,13 (d br, 1H); 4,39 - 3,85 (m br, 1H); 3,84 - 3,46 (m br, 2H); 3,38 (m 1H); 3,22 (m, 1H); 2,55 (q, 2H); 2,24 (m, 1H); 2,01 (m, 1H); 1,81 (m, 1H); 1,61 (m, 1H); 1,14 (t, 3H).

Exemplo 21(1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico como o ácido de escolha e hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)). A purificação do composto final foi realizada passando o produto cru através de um cartucho de sílica-gel (sílica-gel: 2g, eluente: DCM/MeOH/NH₄OH 98:2:0,2).

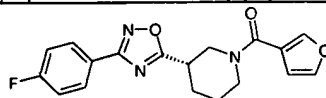
Produção: 39% (óleo incolor); $[\alpha]_D^{20} = +106,0^\circ$ (c = 0,5, CHCl₃); LCMS (RT): 6,72 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 370,1.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8,07 (dd, 2H); 7,47 (s, 1H); 7,15 (dd, 2H); 4,57 (m, 1H); 4,18 (m, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,49 (dd, 1H); 3,24 (m, 2H);

2,38 (s, 3H); 2,33 (m, 1H); 2,07 - 1,87 (m, 2H); 1,68 (m, 1H).

Exemplo 22

{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-furan-3-il-metanona



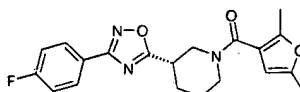
5 O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido furan-3-carboxílico como o ácido de escolha e hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)). A purificação do composto final foi realizada passando o produto cru através de um cartucho de sílica-gel (sílica-gel: 2g, eluente: hexano/acetato de etila 7:3).

Produção: 78% (óleo amarelo); $[\alpha]_D^{20} = +103,1^\circ$ (c = 0,55, CHCl₃); LCMS (RT): 7,22 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 342,0.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8,07 (dd, 2H); 7,73 (m, 1H); 7,43 (m, 1H); 7,16 (dd, 2H); 6,57 (m, 1H); 4,57 (m, 1H); 4,18 (m, 1H); 3,51 (dd, 1H);
15 3,25 (m, 2H); 2,35 (m, 1H); 2,10 - 1,87 (m, 2H); 1,70 (m, 1H).

Exemplo 23

(2,5-Dimetil-furan-3-il)-{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona



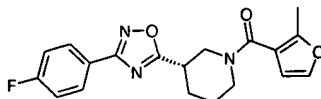
20 O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 2,5-dimetil-furan-3-carboxílico como o ácido de escolha e hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)). A purificação do composto final foi realizada passando o produto cru através de um cartucho de sílica-gel (sílica-gel: 2g, eluente: hexano/acetato de etila 7:3).

Produção: 39% (sólido branco); ponto de fusão = 114 - 118°C; $[\alpha]_D^{20} = +102,5^\circ$ (c = 0,6, CHCl₃); LCMS (RT): 7,71 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 370,0.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8,07 (dd, 2H); 7,16 (dd, 2H); 5,93 (s, 1H); 4,52 (m, 1H); 4,14 (m, 1H); 3,43 (dd, 1H); 3,19 (m, 2H); 2,33 (s, 3H);
30 2,32 (m, 1H); 2,24 (s, 3H); 2,05 - 1,85 (m, 2H); 1,65 (m, 1H).

Exemplo 24

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



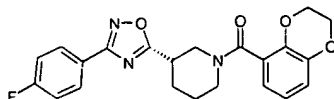
5 O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 2-metil-furan-3-carboxílico como o ácido de escolha e hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)). A purificação do composto final foi realizada passando o produto cru através de um cartucho de
10 sílica-gel (sílica-gel: 2g, eluente: hexano/acetato de etila 7:3).

Produção: 61% (óleo amarelo); $[\alpha]_D^{20} = +101,5^\circ$ (c = 0,59, CHCl₃); LCMS (RT): 7,47 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 356,0.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8,07 (dd, 2H); 7,26 (d, 1H); 7,15 (dd, 2H); 6,36 (d, 1H); 4,51 (m, 1H); 4,12 (m, 1H); 3,46 (dd, 1H); 3,21 (m, 2H);
15 2,39 (s, 3H); 2,34 (m, 1H); 2,08 - 1,86 (m, 2H); 1,68 (m, 1H).

Exemplo 25

{(S)-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-metanona



20 O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 2,3-diidro-benzo[1,4]dioxina-5-carboxílico como o ácido de escolha e hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)). A purificação do composto final foi realizada passando o produto cru através de
25 um cartucho de sílica-gel (sílica-gel: 2g, eluente: hexano/acetato de etila 1:1).

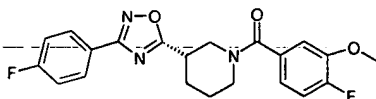
Produção: 89% (sólido branco); ponto de fusão = 57 - 60°C; $[\alpha]_D^{20} = +104,4^\circ$ (c = 0,51, CHCl₃); LCMS (RT): 7,53 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 410,0.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8,05 (m, 2H); 7,37 (dd, 2H); 6,92 -
30 6,81 (m, 2H); 6,72 (m, 1H); 4,66 - 3,66 (m br, 2H); 4,26 (s, 4H); 3,48 (m, 1H);

3,34 (m, 1H); 3,18 (m, 1H); 2,25 (m, 1H); 1,98 (m, 1H); 1,81 (m, 1H); 1,61 (m, 1H).

Exemplo 26

(S)-(4-flúor-3-metóxi-fenil)-{3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona



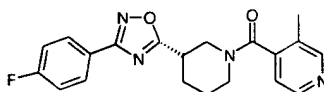
O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 4-fluoro-3-metóxi-benzóico como o ácido de escolha e hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)). A purificação do composto final foi realizada passando o produto cru através de um cartucho de sílica-gel (sílica-gel: 2g, eluente: hexano/acetato de etila 1:1).

Produção: 49% (sólido branco); ponto de fusão = 109 - 111°C; $[\alpha]_D^{20} = +88,7^\circ$ (c = 0,505, CHCl₃); LCMS (RT): 7,68 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 400,0.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8,03 (dd, 2H); 7,35 (dd, 2H); 7,20 (dd, 1H); 7,15 (dd, 1H); 6,98 (ddd, 1H); 4,21 (dd, 1H); 3,86 (s, 3H); 3,74 (dt, 1H); 3,58 (dd, 1H); 3,48 - 3,27 (m, 2H); 2,26 (m, 1H); 2,10 - 1,94 (m, 1H); 1,84 (m, 1H); 1,68 (m, 1H).

Exemplo 27

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



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 3-metil-isonicotínico como o ácido de escolha e hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)). A purificação do composto final foi realizada passando o produto cru através de um cartucho de sílica-gel (sílica-gel: 2g, eluente: DCM/MeOH/NH₄OH 95:5:0,5).

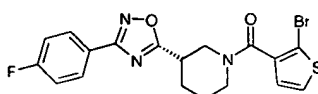
Produção: 77% (sólido branco); ponto de fusão = 59 - 63°C; $[\alpha]_D^{20} = +81,9^\circ$ (c = 0,51, CHCl₃); LCMS (RT): 6,07 minutos (Método E); MS

(ES+) produziu m/z: 367,0.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8,49 (s, 1H); 8,43 (d, 1H); 8,04 (dd, 2H); 7,35 (dd, 2H); 7,15 (d, 1H); 4,06 - 3,78 (m br, 1H); 3,65 (m, 1H); 3,41 (m, 1H); 3,34 - 3,12 (m, 2H); 2,25 (m, 1H); 2,20 (s, 3H); 2,02 (m, 1H); 1,80 (m, 1H); 1,65 (m, 1H).

Exemplo 28

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



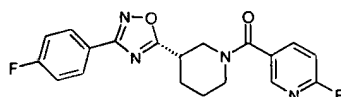
O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 2-bromo-tiofeno-3-carboxílico como o ácido de escolha e hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)). A purificação do composto final foi realizada passando o produto cru através de um cartucho de sílica-gel (sílica-gel: 2g, eluente: hexano/acetato de etila 7:3) e uma sucessiva cromatografia de coluna flash (sílica-gel, eluente: hexano/acetato de etila 7:3).

Produção: 44% (sólido branco); $[\alpha]_D^{20} = +45,7^\circ$ (c = 0,93, CH₂Cl₂); LCMS (RT): 7,82 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 437,9.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8,04 (dd, 2H); 7,61 (d, 1H); 7,34 (dd, 2H); 7,00 (d, 1H); 4,18 (m, 1H); 3,71 (m, 1H); 3,60 (dd, 1H); 3,40 (ddd, 1H); 3,30 (ddd, 1H); 2,27 (m, 1H); 2,02 (m, 1H); 1,87 (m, 1H); 1,68 (m, 1H).

Exemplo 29

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



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 6-fluoro-nicotínico como o ácido de escolha e hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)). A purificação do composto final foi realizada passando o produto cru através de um cartucho de sílica-

gel (sílica-gel: 2g, eluente: hexano/acetato de etila 1:1).

Produção: 59% (óleo branco); $[\alpha]_D^{20} = +62,1^\circ$ ($c = 0,97$, CHCl_3);

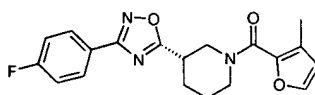
LCMS (RT): 7,08 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z : 371,0.

^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 8,30 (m, 1H); 8,08 - 7,96 (m, 3H);

5 7,35 (dd, 2H); 7,19 (dd, 1H); 4,22 (dd, 1H); 3,75 (ddd, 1H); 3,64 (dd, 1H); 3,51 - 3,32 (m, 2H); 2,27 (m, 1H); 2,03 (m, 1H); 1,83 (m, 1H); 1,71 (m, 1H).

Exemplo 30

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



10

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 3-metil-furan-2-carboxílico como o ácido de escolha e hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)). A purificação do
15 composto final foi realizada passando o produto cru através de um cartucho de sílica-gel (sílica-gel: 2g, gradiente de eluente: iniciando com hexano/acetato de etila 8:2 e em seguida eluindo com DCM).

Produção: 12% (óleo branco); $[\alpha]_D^{20} = +47,6^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl_3);

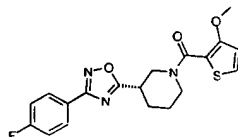
LCMS (RT): 6,32 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z : 356,1.

20 ^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 8,04 (dd, 2H); 7,56 (m, 1H); 7,35 (dd, 2H); 6,43 (m, 1H); 4,31 (dd, 1H); 3,88 (ddd, 1H); 3,67 (dd, 1H); 3,45 - 3,33 (m, 2H); 2,26 (m, 1H); 2,14 (s, 3H); 2,03 (m, 1H); 1,88 (m, 1H); 1,67 (m, 1H).

Exemplo 31

{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(3-metóxi-tiofen-2-il)-metanona

25



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 3-metóxi-tiofeno-2-carboxílico como o ácido de escolha e hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)). A purificação
30

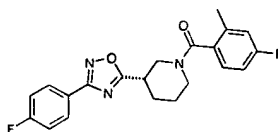
do composto final foi realizada passando o produto cru através de um cartucho de sílica-gel (sílica-gel: 2g, eluente: DCM/MeOH 99:1), e em seguida uma sucessiva cromatografia de coluna flash foi realizada (sílica-gel, eluente: DCM) e depois uma terceira purificação através de HPLC preparativa foi realizada.

Produção: 16% (óleo incolor); $[\alpha]_D^{20} = +103,6^\circ$ (c = 0,4, CHCl₃); LCMS (RT): 7,39 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 388,1.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8,05 (dd, 2H); 7,56 (d, 1H); 7,34 (dd, 2H); 6,96 (d, 1H); 4,26 (m, 1H); 3,89 (m, 1H); 3,87 (s, 3H); 3,55 (dd, 1H); 3,37 (m, 1H); 3,26 (ddd, 1H); 2,26 (m, 1H); 2,07 - 1,81 (m, 2H); 1,64 (m, 1H).

Exemplo 32

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



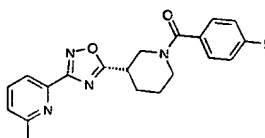
O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 4-fluoro-2-metil-benzóico como o ácido de escolha e hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)). A purificação do composto final foi realizada através de cromatografia de coluna flash (sílica-gel, eluente: éter de petróleo/ acetato de etila 6:4).

Produção: 37% (óleo incolor); $[\alpha]_D^{20} = +89,1^\circ$ (c = 0,55, CHCl₃); LCMS (RT): 7,79 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 384,1.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8,04 (dd, 2H); 7,35 (dd, 2H); 7,20 (dd, 1H); 7,04 (m, 2H); 4,13 (m, 1H); 3,77 - 3,48 (m, 2H); 3,39 (m, 1H); 3,26 (m, 1H); 2,26 (m, 1H); 2,23 (s, 3H); 2,01 (m, 1H); 1,81 (m, 1H); 1,63 (m, 1H).

Exemplo 33

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



33 (A) Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(6-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico

A uma solução de 6-metil-piridina-2-carbonitrila (0,24 g, 2 mmol) em EtOH (4 mL), hidroxilamina (50% em peso de solução aquosa, 0,49 mL, 8 mmol) foi adicionada a temperatura ambiente e a solução foi agitado sob refluxo durante 1,5 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida para produzir N-hidróxi-6-metil-piridina-2-carboxamida que foi imediatamente empregado para a próxima etapa.

Uma mistura de N-hidróxi-6-metil-piridina-2-carboxamida (2 mmol), ácido S-1-Boc-piperidina-3-carboxílico (0,46 g, 2 mmol), EDCI.HCl (0,57 g, 3 mmol), HOBT (0,31 g, 2 mmol) e TEA (0,56 mL, 4 mmol) em dioxano (10 mL) foi agitada durante 24 horas a temperatura ambiente, sob atmosfera de nitrogênio, e em seguida a mistura de reação foi aquecida sob refluxo durante 5 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (50 mL) e acetato de etila (50 mL), as fases foram separadas e a camada orgânica foi lavada consecutivamente com água (50 mL x 2 vezes) e com NaOH a 1N (50 mL x 2 vezes). A camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. A purificação do cru através de cromatografia *flash* (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH/NH₄OH 98/2/0,2) produziu 0,31 g de éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(6-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico.

Produção: 45%; LCMS (RT): 4,6 minutos (Método A); MS (ES+) produziu m/z: 344,9.

¹H-RMN (CDCl₃, 333 K), δ (ppm):

33 (B) Hidrocloreto de 2-metil-6-((S)-5-piperidin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piridina

Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(6-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico (0,32 g, 0,93 mmol) foi dissolvido em dioxano (2 mL) e 4 mL de HCl a 4N (solução de dioxano) foram adicionados em gotas a 0°C. A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente durante 1,5 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir 260 mg (produção: 100%) de hidrocloreto de 2-metil-6-((S)-5-

piperidin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piridina como um sólido branco.

LCMS (RT): 2,67 minutos (Método A); MS (ES+) produziu m/z: 245,1.

5 33 (C) (4-flúor-fenil)-{(S)-3-[3-(6-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

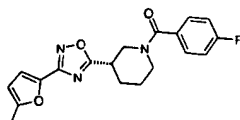
A uma suspensão de hidrocloreto de 2-metil-6-((S)-5-piperidin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piridina (260 mg, 0,93 mmol) em diclorometano seco (15 mL), trietilamina (0,32 mL, 2,32 mmol) e cloreto de 4-fluorobenzoíla (0,12 mL, 1,02 mmol) foram adicionados em gotas a 0°C. A mistura de reação foi deixada aquecer a temperatura ambiente e agitada durante 24 horas sob atmosfera de nitrogênio. A solução foi em seguida tratada com NaOH a 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 secada sobre Na₂SO₄ e evaporada sob pressão reduzida. O produto cru foi purificado através de cromatografia *flash* (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH/NH₄OH 98:2:0,2) para produzir 50 mg do composto título.

Produção: 53% (sólido gomoso branco); $[\alpha]_D^{20} = +103,8^\circ$ (c = 1,26, CHCl₃); LCMS (RT): 6,41 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 367,1.

20 ¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 7,89 - 7,79 (m, 2H); 7,48 (dd, 2H); 7,42 (dd, 1H); 7,21 (dd, 2H); 4,21 (dd, 1H); 3,75 (ddd, 1H); 3,61 (dd, 1H); 3,48 - 3,29 (m, 2H); 2,58 (s, 3H); 2,28 (m, 1H); 2,03 (m, 1H); 1,84 (m, 1H); 1,66 (m, 1H).

Exemplo 34

25 (4-flúor-fenil)-{(S)-3-[3-(5-metil-furan-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona



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

30 O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (A), iniciando de 5-metil-furan-2-carbonitrila.

Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(5-metil-furan-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico foi obtido puro depois da cromatografia de coluna *flash* (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH/NH₄OH 99,5:0,5:0,05).

5 Produção: 58% (óleo incolor); LCMS (RT): 5,3 minutos (Método A); MS (ES+) produziu m/z: 334,0.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 7,03 (dd, 1H); 6,31 (m, 1H); 4,01 (ddt, 1H); 3,64 (m, 1H); 3,43 (dd, 1H); 3,28 - 3,12 (m, 2H); 2,39 (s, 3H); 2,16 (m, 1H); 1,91 (m, 1H); 1,79 (m, 1H); 1,62 - 1,50 (m, 1H); 1,41 (s, 9H).

10 34 (B) Hidrocloreto de (S)-3-[3-(5-metil-furan-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (B), iniciando de éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(5-metil-furan-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico.

15 Produção: 100% (sólido branco); LCMS (RT): 3,7 minutos (Método A); MS (ES+) produziu m/z: 234,0.

34 (C) (4-flúor-fenil)-{(S)-3-[3-(5-metil-furan-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

20 O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (C), iniciando de hidrocloreto de (S)-3-[3-(5-metil-furan-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina.

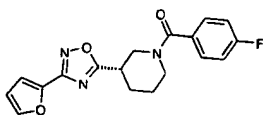
(4-flúor-fenil)-{(S)-3-[3-(5-metil-furan-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona foi obtido puro depois da cromatografia de coluna *flash* (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH 99,5:0,5).

25 Produção: 53% (óleo incolor); [α]_D²⁰ = +107,4° (c = 0,98, CHCl₃); LCMS (RT): 7,29 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 356,1.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 7,48 (dd, 2H); 7,28 (dd, 2H); 7,09 (m, 1H); 6,36 (m, 1H); 4,45 (m, 1H); 3,96 (m, 1H); 3,60 - 3,15 (m, 3H); 2,38 (s, 3H); 2,21 (m, 1H); 1,92 (m, 1H); 1,74 (m, 1H); 1,1 (m, 1H).

30 Exemplo 35

(4-flúor-fenil)-{(S)-3-(3-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il}-metanona



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

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (A), iniciando de furan-2-carbonitrila.

Éster de terc-butila de ácido (S)-3-(3-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina-1-carboxílico foi obtido puro depois da cromatografia de coluna *flash* (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH/NH₄OH 99,5:0,5:0,05).

Produção: 75% (sólido branco); LCMS (RT): 5,0 minutos (Método A); MS (ES+) produziu m/z: 320,0.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 7,88 (dd, 1H); 7,15 (dd, 1H); 6,69 (dd, 1H); 4,01 (ddt, 1H); 3,63 (m, 1H); 3,44 (dd, 1H); 3,30 - 3,13 (m, 2H); 2,16 (m, 1H); 1,92 (m, 1H); 1,79 (m, 1H); 1,55 (m, 1H); 1,41 (s, 9H).

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

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (B), iniciando de éster de terc-butila de ácido (S)-3-(3-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina-1-carboxílico.

Produção: 100% (sólido branco); LCMS (RT): 2,81 minutos (Método A); MS (ES+) produziu m/z: 220,0.

35 (C) (4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (C), iniciando de hidrocloreto de (S)-3-(3-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina.

(4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona foi obtido puro depois da cromatografia de coluna *flash* (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH 99,5:0,5).

Produção: 72% (sólido amarelo claro); [α]_D²⁰ = +114,8° (c = 1,13, CHCl₃); LCMS (RT): 7,08 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 342,1.

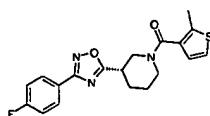
¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 7,99 (m, 1H); 7,48 (dd, 2H); 7,28 (dd,

2H); 7,22 (m, 1H); 6,74 (m, 1H); 4,44 (m, 1H); 3,97 (m, 1H); 3,59-3,15 (m, 3H); 2,23 (m, 1H); 1,92 (m, 1H); 1,75 (m, 1H); 1,61 (m, 1H).

Exemplo 36

{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(2-metil-tiofen-3-il)-

5 metanona



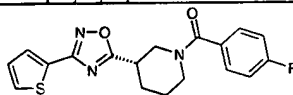
O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 8, empregando ácidos 2-metil-tiofeno-3-carboxílico o ácido de escolha e hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)). A purificação do composto final foi realizada através de cromatografia de coluna *flash* (sílica-gel, eluente: éter de petróleo/ acetato de etila 6:4).

Produção: % (óleo incolor); LCMS (RT): 7,63 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 371,2.

15 ^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 8,04 (dd, 2H); 7,35 (dd, 2H); 7,27 (d, 1H); 6,92 (d, 1H); 4,18 (d, 1H); 3,71 (dd, 1H); 3,61 (dd, 1H); 3,42 - 3,25 (m, 2H); 2,38 (s, 3H); 2,25 (m, 1H); 2,01 (m, 1H); 1,83 (m, 1H); 1,63 (m, 1H).

Exemplo 37

(4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona



20

37 (A) Éster de terc-butíla de ácido (S)-3-(3-tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina-1-carboxílico

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (A), iniciando de tiofeno-2-carbonitrila.

25 Éster de terc-butíla de ácido (S)-3-(3-tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina-1-carboxílico foi obtido puro depois da cromatografia de coluna *flash* (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH/ NH_4OH 99,5:0,5:0,05).

Produção: 77% (óleo incolor); LCMS (RT): 7,16 minutos (Método A); MS (ES+) produziu m/z: 335,94.

30 ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$), δ (ppm): 7,79 (dd, 1H); 7,76 (dd, 1H); 7,24

(dd, 1H); 4,01 (dd, 1H); 3,63 (m, 1H); 3,46 (dd, 1H); 3,32 - 3,14 (m, 2H); 2,17 (m, 1H); 1,93 (m, 1H); 1,79 (m, 1H); 1,57 (m, 1H); 1,41 (s, 9H).

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

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (B), iniciando de éster de terc-butila de ácido (S)-3-(3-tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina-1-carboxílico.

Produção: quantitativa (sólido branco); LCMS (RT): 3,9 minutos (Método A); MS (ES+) produziu m/z: 235,98.

37 (C) (4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (C), iniciando de (S)-3-(3-tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidinaidrocloreto

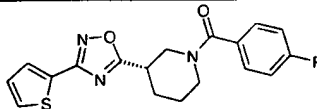
(4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona foi obtido puro depois da cromatografia de coluna flash (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH 99,5:0,5).

Produção: 81% (pó branco); $[\alpha]_D^{20} = +107,36^\circ$ (c = 1,15, MeOH); LCMS (RT): 7,16 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 358,1.

^1H -RMN (DMSO- d_6), δ (ppm): 7,80 (dd, 1H); 7,76 (dd, 1H); 7,47 (dd, 2H); 7,24 (dd, 1H); 7,22 (dd, 2H); 4,19 (m, 1H); 7,73 (m, 1H); 3,59 (dd, 1H); 3,45 - 3,28 (m, 2H); 2,25 (m, 1H); 2,00 (m, 1H); 1,82 (m, 1H); 1,66 (m, 1H).

Exemplo 38

(4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-tiofen-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona



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

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (A), iniciando de tiofeno-3-carbonitrila.

Éster de terc-butila de ácido (S)-3-(3-tiofen-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina-1-carboxílico foi obtido puro depois da cromatografia de colu-

na *flash* (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH 99,5:0,5).

Produção: 60% (óleo incolor); LCMS (RT): 5,5 minutos (Método A); MS (ES+) produziu m/z: 335,94.

¹H-RMN (DMSO-d₆), δ (ppm): 8,17 (dd, 1H); 7,70 (dd, 1H); 7,56 (dd, 1H); 4,03 (ddt, 1H); 3,65 (m, 1H); 3,44 (dd, 1H); 3,29-3,12 (m, 2H); 2,17 (m, 1H); 1,93 (m, 1H); 1,81 (m, 1H); 1,63-1,49 (m, 1H); 1,41 (s, 9H).

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

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (B), iniciando de éster de terc-butila de ácido (S)-3-(3-tiofen-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina-1-carboxílico

Produção: quantitativa (sólido branco); LCMS (RT): 3,9 minutos (Método A); MS (ES+) produziu m/z: 235,98.

38 (C) (4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-tiofen-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (C), iniciando de hidrocloreto de (S)-3-(3-tiofen-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina

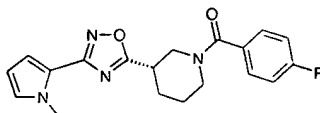
(4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-tiofen-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona foi obtido puro depois da cromatografia de coluna flash (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH 99,5:0,5).

Produção: 62% (pó branco); $[\alpha]_D^{20} = +104,98^\circ$ (c = 0,93, MeOH); LCMS (RT): 7,21 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 358,1.

¹H-RMN (DMSO-d₆), δ (ppm): 8,17 (dd, 1H); 7,70 (dd, 1H); 7,56 (dd, 1H); 7,46 (dd, 2H); 7,22 (dd, 2H); 4,21 (dd, 1H); 3,75 (ddd, 1H); 3,57 (dd, 1H); 3,39 (m, 1H); 3,32 (ddd, 1H); 2,26 (m, 1H); 2,00 (m, 1H); 1,83 (m, 1H); 1,66 (m, 1H).

Exemplo 39

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



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

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (A), iniciando de 1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrila.

5 Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico foi obtido puro depois da cromatografia de coluna *flash* (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH 99,5:0,5).

Produção: 22% (óleo incolor); LCMS (RT): minutos (Método); MS (ES+) produziu m/z:.

10 39 (B) Hidrocloreto de (S)-3-[3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (B), iniciando de éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico.

15 Produção: quantitativa (sólido branco); LCMS (RT): 3,90 minutos (Método A); MS (ES+) produziu m/z: 233,11.

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

20 O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (C), iniciando de hidrocloreto de (S)-3-[3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina.

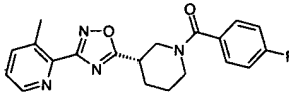
(4-flúor-fenil)-{(S)-3-[3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona foi obtido puro depois da cromatografia de coluna *flash* (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH 98,5: 1,5).

25 Produção: 68% (óleo amarelo claro); $[\alpha]_D^{20} = +92,82^\circ$ (c = 1,04, MeOH); LCMS (RT): 7,19 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 355,2.

¹H-RMN (DMSO-d₆), δ (ppm): 7,46 (dd, 2H); 7,23 (dd, 2H); 7,02 (dd, 1H); 6,78 (dd, 1H); 6,17 (dd, 1H); 4,19 (m, 1H); 3,90 (s, 3H); 3,73 (m, 1H); 3,54 (dd, 1H); 3,41 - 3,24 (m, 2H); 2,23 (m, 1H); 1,96 (m, 1H); 1,81 (m, 1H); 1,63 (m, 1H).

Exemplo 40

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



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

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (A), iniciando de 3-metil-piridina-2-carbonitrila.

Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(3-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico foi obtido puro depois da cromatografia de coluna *flash* (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH 99:1).

Produção: 47% (óleo incolor); LCMS (RT): 7,8 minutos (Método C); MS (ES+) produziu m/z: 344,99.

40 (B) Hidrocloreto de 3-metil-2-((S)-5-piperidin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piridina

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (B), iniciando de éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(3-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico

Produção: quantitativa (sólido branco); LCMS (RT): 3,4 minutos (Método A); MS (ES+) produziu m/z: 245,10.

40 (C) (4-flúor-fenil)-{(S)-3-[3-(3-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (C), iniciando de hidrocloreto de 3-metil-2-((S)-5-piperidin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piridina.

(4-flúor-fenil)-{(S)-3-[3-(3-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona foi obtido puro depois da cromatografia de coluna *flash* (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH/NH₄OH 98:2:0,2).

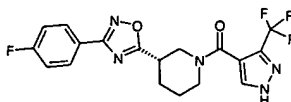
Produção: 90% (óleo marrom); $[\alpha]_D^{20} = +84,84^\circ$ (c = 0,94, MeOH); LCMS (RT): 6,47 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 367,2.

¹H-RMN (DMSO-d₆), δ (ppm): 8,57 (dd, 1H); 7,82 (m, 1H); 7,48 (m, 3H); 7,23 (dd, 2H); 4,22 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,59 (dd, 1H); 3,45 (m,

1H); 3,31 (ddd, 1H); 2,46 (s, 3H); 2,27 (m, 1H); 2,00 (m, 1H); 1,82 (m, 1H); 1,66 (m, 1H).

Exemplo 41

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



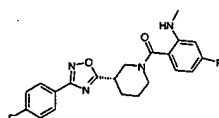
O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico como o ácido de escolha e hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)).

Produção: 23% (sólido branco); $[\alpha]_D^{20} = +90,80^\circ$ (c = 0,7, CH₂Cl₃); LCMS (RT): 7,29 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 410,2.

¹H-RMN (DMSO-d₆), δ (ppm): 8,04 (dd, 2H); 7,96 (s br, 1H); 7,34 (dd, 2H); 4,24 (m, 1H); 3,79 (m, 1H); 3,55 (dd, 1H); 3,38 - 3,20 (m, 2H); 2,97 (s br, 1H); 2,27 (m, 1H); 2,01 (m, 1H); 1,82 (m, 1H); 1,62 (m, 1H).

Exemplo 42

(4-flúor-2-metilamino-fenil)-{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona



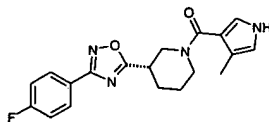
O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 4-fluoro-2-metilamino-benzóico como o ácido de escolha e hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)).

Produção: quantitativa (óleo marrom claro); $[\alpha]_D^{20} = +69,74^\circ$ (c = 0,83, MeOH); LCMS (RT): 8,04 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 399,1.

¹H-RMN (DMSO-d₆), δ (ppm): 8,04 (dd, 2H); 7,35 (dd, 2H); 7,06 (dd, 1H); 6,41 - 6,31 (m, 2H); 5,38 (s br, 1H); 4,19 (m, 1H); 3,70 (m, 1H); 3,58 (dd, 1H); 3,43 (ddd, 1H); 3,30 (ddd, 1H); 2,72 (d, 3H); 2,23 (m, 1H); 1,99 (m, 1H); 1,81 (m, 1H); 1,63 (m, 1H).

Exemplo 43

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



- 5 O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico como o ácido de escolha e hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)).

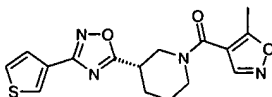
Produção: 9% (pó branco); ponto de fusão = 167,5° - 168,9°C;

- 10 LCMS (RT): 7,01 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 355,2.

¹H-RMN (DMSO-d₆), δ (ppm): 10,39 (s br, 1H); 8,04 (dd, 2H); 7,34 (dd, 2H); 6,81 (m, 1H); 6,52 (m, 1H); 4,35 (m, 1H); 3,94 (m, 1H); 3,52 (dd, 1H); 3,35 - 3,20 (m, 2H); 2,25 (m, 1H); 2,02 (s, 3H); 1,98 (m, 1H); 1,83 (m, 1H); 1,60 (m, 1H).

15 Exemplo 44

(5-Metil-isoxazol-4-il)-[(S)-3-(3-tiofen-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona



- 20 O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 8, empregando ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico como o ácido de escolha e iniciando de hidrocloreto de (S)-3-(3-tiofen-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 38 (B)).

- 25 (5-metil-isoxazol-4-il)-[(S)-3-(3-tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona foi obtido puro depois da cromatografia de coluna *flash* (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH 98/2).

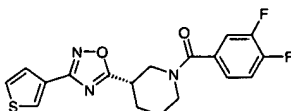
Produção: 55% (sólido gomoso branco); $[\alpha]_D^{20} = +90,73^\circ$ (c = 0,9, MeOH) LCMS (RT): 6,4 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 345,1.

- 30 ¹H-RMN (DMSO-d₆), δ (ppm): 8,59 (s br, 1H); 8,19 (dd, 1H); 7,73 (dd, 1H); 7,56 (dd, 1H); 4,23 (m, 1H); 3,77 (m, 1H); 3,59 (dd, 1H); 3,44 - 3,31

(m, 2H); 2,46 (s, 3H); 2,25 (m, 1H); 1,99 (m, 1H); 1,83 (m, 1H); 1,65 (m, 1H).

Exemplo 45

(3,4-difluór-fenil)-[(S)-3-(3-tiofen-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona



5

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (C), iniciando de hidrocloreto de (S)-3-(3-tiofen-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 38 (B)) e cloreto de 3,4-difluorobenzoila.

10 (3,4-difluór-fenil)-[(S)-3-(3-tiofen-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona foi obtido puro depois da cromatografia de coluna *flash* (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH/NH₄OH 98:2:0,2).

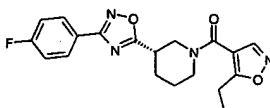
Produção: 64% (pó amarelo claro); ponto de fusão = 92-97°C; $[\alpha]_D^{20} = +73,82^\circ$ (c = 0,91, MeOH); LCMS (RT): 7,13 minutos (Método E);

15 MS (ES+) produziu m/z: 376,1.

¹H-RMN (DMSO-d₆), δ (ppm): 8,19 (dd, 1H); 7,73 (dd, 1H); 7,56 (dd, 1H); 7,52 - 7,42 (m, 2H); 7,27 (m, 1H); 4,20 (m, 1H); 3,73 (m, 1H); 3,55 (dd, 1H); 3,41 (ddd, 1H); 3,31 (ddd, 1H); 2,22 (m, 1H); 1,98 (m, 1H); 1,80 (m, 1H); 1,66 (m, 1H).

20 Exemplo 46

(5-Etil-isoxazol-4-il)-{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 8, empregando ácido 5-etil-isoxazol-4-carboxílico como o ácido de escolha e iniciando de hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)).

(5-etil-isoxazol-4-il)-{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona foi obtido puro depois da cromatografia de coluna *flash* (sílica-gel, eluente: AcOEt/exano 1/1).

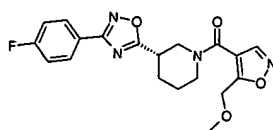
30

Produção: 58% (óleo incolor); $[\alpha]_D^{20} = +94,5^\circ$ ($c = 0,99$, MeOH);
LCMS (RT): 7,05 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z : 371,2.

^1H -RMN (DMSO- d_6), δ (ppm): 8,58 (s, 1H); 8,04 (dd, 2H); 7,37 (dd, 2H); 4,22 (m, 1H); 3,77 (m, 1H); 3,63 (dd, 1H); 3,47 - 3,30 (m, 2H); 2,85 (q, 2H); 2,26 (m, 1H); 2,00 (m, 1H); 1,83 (m, 1H); 1,66 (m, 1H); 1,20 (t, 3H).

Exemplo 47

{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(5-metoximetil-isoxazol-4-il)-metanona



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 8, empregando ácido 5-metoximetil-isoxazol-4-carboxílico como o ácido de escolha e iniciando de hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)).

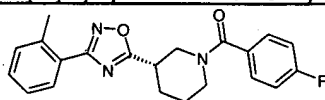
{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(5-metoximetil-isoxazol-4-il)-metanona foi obtido puro depois da cromatografia de coluna *flash* (sílica-gel, eluente: AcOEt/hexano 2/1).

Produção: 55% (óleo incolor); $[\alpha]_D^{20} = +92,55^\circ$ ($c = 1,11$, MeOH); LCMS (RT): 6,79 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z : 387,1.

^1H -RMN (DMSO- d_6), δ (ppm): 8,68 (s, 1H); 8,04 (dd, 2H); 7,37 (dd, 2H); 4,61 (s, 2H); 4,23 (m, 1H); 3,79 (m, 1H); 3,61 (dd, 1H); 3,46 - 3,26 (m, 2H); 3,32 (s, 3H); 2,26 (m, 1H); 1,99 (m, 1H); 1,82 (m, 1H); 1,66 (m, 1H).

Exemplo 48

(4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-o-tolil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona



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

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (A), iniciando de 2-metil-benzonitrila.

Éster de terc-butila de ácido (S)-3-(3-o-tolil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina-1-carboxílico foi obtido puro depois da cromatografia de coluna

flash (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH 99,5:0,5).

Produção: 67% (óleo incolor); LCMS (RT): 10,8 minutos (Método C); MS (ES+) produziu m/z: 365,99.

48 (B) Hidrocloreto de (S)-3-(3-o-Tolil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina

5 O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (B), iniciando de éster de terc-butila de ácido (S)-3-(3-o-tolil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina-1-carboxílico.

Produção: quantitativa (sólido branco); LCMS (RT): 4,1 minutos (Método A); MS (ES+) produziu m/z: 244,10.

10 48 (C) (4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-o-tolil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (C), iniciando de hidrocloreto de (S)-3-(3-o-tolil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina.

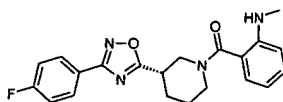
15 (4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-o-tolil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona foi obtido puro depois da cromatografia de coluna *flash* (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH 99,5:0,5).

Produção: 90% (óleo marrom); $[\alpha]_D^{20} = +91,19^\circ$ (c = 1,01, MeOH); LCMS (RT): 7,86 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 366,2.

20 ^1H -RMN (DMSO- d_6), δ (ppm): 7,85 (d, 1H); 7,49-7,30 (m, 5H); 7,21 (dd, 2H); 4,21 (m, 1H); 3,74 (m, 1H); 3,61 (dd, 1H); 3,42 (m, 1H); 3,34 (ddd, 1H); 2,54 (s, 3H); 2,27 (m, 1H); 2,02 (m, 1H); 1,85 (m, 1H); 1,67 (m, 1H).

Exemplo 49

25 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(2-metilamino-fenil)-metanona



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 2-metilamino-benzóico como o ácido de escolha e hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)).

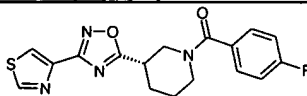
30 Produção: 66% (óleo amarelo); LCMS (RT): 7,39 minutos (Método

do E); MS (ES+) produziu m/z: 381,2.

¹H-RMN (DMSO-d₆), δ (ppm): 8,04 (dd, 2H); 7,35 (dd, 2H); 7,23 (ddd, 1H); 7,03 (dd, 1H); 6,65 (d, 1H); 6,61 (dt, 1H); 4,20 (m, 1H); 3,72 (m, 1H); 3,59 (dd, 1H); 3,42 (ddd, 1H); 3,28 (ddd, 1H); 2,73 (s, 3H); 2,25 (m, 1H);
5 1,99 (m, 1H); 1,82 (m, 1H); 1,65 (m, 1H).

Exemplo 50

(4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-tiazol-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona



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

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (A), iniciando de tiazol-4-carbonitrila.

Éster de terc-butila de ácido (S)-3-(3-tiazol-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina-1-carboxílico foi obtido puro depois da cromatografia *flash*
15 (sílica-gel, eluent DCM: MeOH 99:1).

Produção: 64% (sólido amarelo); LCMS (RT): 7,7 (Método C); MS (ES+) produziu m/z: 337,07.

50 (B) Diidrocloreto de (S)-3-(3-Tiazol-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (B), iniciando de éster de terc-butila de ácido (S)-3-(3-tiazol-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina-1-carboxílico.
20

Produção: quantitativa (sólido branco); LCMS (RT): 1,7 minutos (Método C); MS (ES+) produziu m/z: 237,13.

50 (C) (4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-tiazol-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-
25 metanona

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (C), iniciando de Diidrocloreto de (S)-3-(3-tiazol-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina.

(4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-tiazol-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona foi obtido puro depois da cromatografia *flash* (sílica-gel, DCM: MeOH 99:1).
30

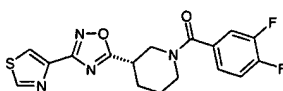
Produção: 65% (sólido branco); ponto de fusão = 118 - 120°C;
 $[\alpha]_D^{20} = +109,10^\circ$ (c = 0,9, MeOH); LCMS (RT): 5,97 minutos (Método E);
 MS (ES+) produziu m/z: 359,2.

¹H-RMN (DMSO-d₆), δ (ppm): 9,26 (d, 1H); 8,34 (d, 1H); 7,48
 5 (dd, 2H); 7,24 (dd, 2H); 4,23 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,56 (dd, 1H); 3,43 (ddd,
 1H); 3,30 (ddd, 1H); 2,27 (m, 1H); 1,99 (m, 1H); 1,81 (m, 1H); 1,65 (m, 1H).

Exemplo 51

(3,4-difluór-fenil)-[(S)-3-(3-tiazol-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-
metanona

10



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no
 Exemplo 33 (C), iniciando de hidrocloreto de (S)-3-(3-tiazol-4-il-[1,2,4]oxa-
 diazol-5-il)-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 50 (B)) e clo-
 reto de 3,4-difluorobenzoíla.

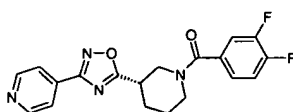
15 (3,4-difluór-fenil)-[(S)-3-(3-tiazol-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-
 piperidin-1-il]-metanona foi obtido puro depois da cromatografia *flash* (sílica-
 gel, DCM: MeOH 99:1).

Produção: 60% (sólido branco); ponto de fusão = 107 - 109°C;
 $[\alpha]_D^{20} = +103,24^\circ$ (c = 0,9, MeOH); LCMS (RT): 6,13 minutos (Método E);
 20 MS (ES+) produziu m/z: 377,2.

¹H-RMN (DMSO-d₆), δ (ppm): 9,26 (d, 1H); 8,38 (d, 1H); 7,52 -
 7,40 (m, 2H); 7,28 (m, 1H); 4,20 (m, 1H); 3,73 (m, 1H); 3,57 (dd, 1H); 3,44 (ddd,
 1H); 3,32 (ddd, 1H); 2,26 (m, 1H); 1,99 (m, 1H); 1,81 (m, 1H); 1,66 (m, 1H).

Exemplo 52

25 (3,4-difluór-fenil)-[(S)-3-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-
metanona



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

30 O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no
 Exemplo 33 (A), iniciando de isonicotinonitrilo.

Éster de terc-butila de ácido (S)-3-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina-1-carboxílico foi obtido puro depois da trituração com dietiléter.

Produção: 72% (óleo incolor); LCMS (RT): 12 minutos (Método C); MS (ES+) produziu m/z: 331,37.

5 52 (B) Diidrocloreto de 4-((S)-5-piperidin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piridina

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (B), iniciando de éster de terc-butila de ácido (S)-3-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina-1-carboxílico.

10 (Método A); MS (ES+) produziu m/z: 231,06.

52 (C) (3,4-difluór-fenil)-[(S)-3-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (C), iniciando de diidrocloreto de 4-((S)-5-piperidin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piridina e cloreto de 3,4-difluorobenzoíla.

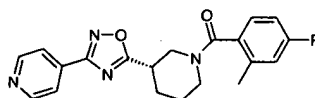
(3,4-difluór-fenil)-[(S)-3-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona foi obtido puro depois de trituração com dietiléter.

20 Produção: 46% (sólido branco); ponto de fusão = 102 - 106°C; $[\alpha]_D^{20} = +94,62^\circ$ (c = 0,99, MeOH); LCMS (RT): 5,88 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 371,1.

^1H -RMN (DMSO- d_6), δ (ppm): 8,80 (d, 2H); 7,90 (d, 2H); 7,46 (m, 2H); 7,27 (m, 1H); 4,21 (m, 1H); 3,72 (m, 1H); 3,59 (dd, 1H); 3,48 (m, 1H); 3,33 (ddd, 1H); 2,26 (m, 1H); 2,01 (m, 1H); 1,81 (m, 1H); 1,67 (m, 1H).

Exemplo 53

25 (4-fluór-2-metil-fenil)-[(S)-3-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 8, empregando ácido 4-fluoro-2-metil-benzóico como o ácido de escolha e iniciando de diidrocloreto de 4-((S)-5-piperidin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piridina (preparado tal como descrito no Exemplo 52 (B)).

(4-flúor-2-metil-fenil)-[(S)-3-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona foi obtido puro depois da cromatografia de coluna *flash* (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH 99/1).

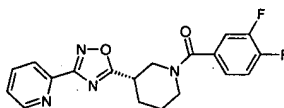
Produção: 44% (óleo incolor); $[\alpha]_D^{20} = +66,4^\circ$ (c = 0,91, MeOH);

5 LCMS (RT): 5,4 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 367,2.

^1H -RMN (DMSO- d_6), δ (ppm): 8,81 (d, 2H); 7,90 (d, 2H); 7,21 (m, 1H); 7,12 - 6,96 (m, 2H); 4,29 (m br, 1H); 3,94 (m br, 1H); 3,63 (m br, 1H); 3,43 (m br, 1H); 3,25 (m br, 1H); 2,24 (m, 1H); 2,22 (s, 3H); 2,01 (m, 1H); 1,79 (m, 1H); 1,62 (m, 1H).

10 Exemplo 54

(3,4-diflúor-fenil)-[(S)-3-(3-piridin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona



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

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (A), iniciando de piridina-2-carbonitrila.

Éster de terc-butila de ácido (S)-3-(3-piridin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina-1-carboxílico foi obtido puro depois da trituração com dietiléter.

20 Produção: 57% (óleo incolor); LCMS (RT): 6,87 minutos (Método C); MS (ES+) produziu m/z: 331,2.

54 (B) Diidrocloreto de 2-((S)-5-piperidin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piridina

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (B), iniciando de éster de terc-butila de ácido (S)-3-(3-piridin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina-1-carboxílico.

25 Produção: quantitativa (sólido branco); LCMS (RT): 1,5 minutos (Método A); MS (ES+) produziu m/z: 231,11.

54 (C) (3,4-diflúor-fenil)-[(S)-3-(3-piridin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona

30 O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (C), iniciando de diidrocloreto de 4-((S)-5-piperidin-3-il-[1,2,

4]oxadiazol-3-il)-piridina e cloreto de 3,4-difluorobenzoíla.

(3,4-difluór-fenil)-[(S)-3-(3-piridin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona foi obtido puro depois da trituração com dietiléter.

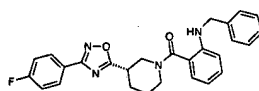
Produção: 92% (sólido branco); ponto de fusão = 135 - 137°C;

- 5 $[\alpha]_D^{20} = +98,91^\circ$ (c = 1,24, MeOH); LCMS (RT): 6,63 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 371,1.

^1H -RMN (DMSO- d_6), δ (ppm): 8,76 (m, 1H); 8,06 - 7,95 (m, 2H); 7,58 (ddd, 1H); 7,54 - 7,41 (m, 2H); 7,29 (m, 1H); 4,19 (m, 1H); 3,72 (m, 1H); 3,61 (dd, 1H); 3,46 (m, 1H); 3,34 (ddd, 1H); 2,26 (m, 1H); 2,01 (m, 1H); 1,81 (m, 1H); 1,66 (m, 1H).

Exemplo 55

(2-Benzilamino-fenil)-{(S)-3-[3-(4-fluór-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il)-metanona



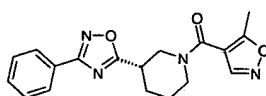
- 15 O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 2-benzilamino-benzóico como o ácido de escolha e hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-fluór-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)).

Produção: 68% (óleo amarelo); $[\alpha]_D^{20} = +74,48^\circ$ (c = 0,89, MeOH); LCMS (RT): 8,66 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 457,2.

^1H -RMN (DMSO- d_6), δ (ppm): 8,03 (m, 2H); 7,36 (dd, 2H); 7,32 - 7,17 (m, 5H); 7,13 (ddd, 1H); 7,05 (dd, 1H); 6,60 (m, 2H); 4,32 (s, 2H); 4,25 (m, 1H); 3,78 (m, 1H); 3,58 (dd, 1H); 3,43 (ddd, 1H); 3,27 (ddd, 1H); 2,25 (m, 1H); 1,98 (m, 1H); 1,82 (m, 1H); 1,65 (m, 1H).

25 Exemplo 56

(5-metil-isoxazol-4-il)-[(S)-3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona



- 30 56 (A) Éster de terc-butila de ácido (S)-3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina-1-carboxílico

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no

Exemplo 33 (A), iniciando de benzonitrila.

Éster de terc-butila de ácido (S)-3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina-1-carboxílico foi obtido empregado na próxima etapa sem purificação adicional.

- 5 Produção: 85% (óleo incolor); LCMS (RT): 10,4 minutos (Método C); MS (ES+) produziu m/z: 330,1.

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

- 10 O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (B), iniciando de éster de terc-butila de ácido (S)-3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina-1-carboxílico.

Produção: quantitativa (sólido branco); LCMS (RT): 2,8 minutos (Método D); MS (ES+) produziu m/z: 230,1.

56 (C) (5-metil-isoxazol-4-il)-[(S)-3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona

- 15 O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico como o ácido de escolha e iniciando de hidrocloreto de (S)-3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina.

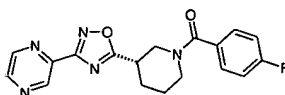
- 20 (5-metil-isoxazol-4-il)-[(S)-3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona foi obtido puro depois da cromatografia de coluna *flash* (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH 98,5: 1,5).

Produção: quantitativa (óleo amarelo); $[\alpha]_D^{20} = +79,7^\circ$ (c = 0,91, MeOH); LCMS (RT): 6,93 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 339,1.

- 25 ^1H -RMN (DMSO- d_6), δ (ppm): 8,59 (s, 1H); 7,99 (m, 2H); 7,57 (m, 3H); 4,23 (m, 1H); 3,77 (m, 1H); 3,62 (dd, 1H); 3,48 - 3,32 (m, 2H); 2,45 (s, 3H); 2,26 (m, 1H); 2,01 (m, 1H); 1,82 (m, 1H); 1,65 (m, 1H).

Exemplo 57

(4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-pirazin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona



30

57 (A) Éster de terc-butila de ácido (S)-3-(3-pirazin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-

piperidina-1-carboxílico

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (A), iniciando de Pirazina-2-carbonitrila.

Éster de terc-butila de ácido (S)-3-(3-pirazin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina-1-carboxílico foi obtido empregado na próxima etapa sem purificação adicional.

Produção: 44% (óleo incolor); LCMS (RT): 4,2 minutos (Método A); MS (ES+) produziu m/z: 332,00.

57 (B) Diidrocloreto de 2-((S)-5-piperidin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirazina

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (B), iniciando de éster de terc-butila de ácido (S)-3-(3-pirazin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina-1-carboxílico

Produção: quantitativa (sólido branco); LCMS (RT): 1,1 minutos (Método A); MS (ES+) produziu m/z: 232,1.

57 (C) 4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-pirazin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (C), iniciando de diidrocloreto de 2-((S)-5-piperidin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirazina.

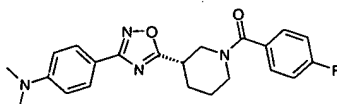
4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-pirazin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona foi obtido puro depois da cromatografia de coluna *flash* (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH 99: 1).

Produção: 99% (óleo incolor); $[\alpha]_{D^{20}} = +94,59^{\circ}$ (c = 0,86, MeOH); LCMS (RT): 6,34 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 354,1.

^1H -RMN (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,21 (d, 1H); 8,84 (m, 2H); 7,48 (dd, 2H); 7,24 (dd, 2H); 4,24 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,61 (dd, 1H); 3,48 (ddd, 1H); 3,32 (ddd, 1H); 2,28 (m, 1H); 2,02 (m, 1H); 1,82 (m, 1H); 1,67 (m, 1H).

Exemplo 58

[(S)-3-[3-(4-Dimetilamino-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il]-(4-flúor-fenil)-metanona



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

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (A), iniciando de 4-dimetilamino-benzonitrila.

5 Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(4-dimetilamino-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico foi empregado na próxima etapa sem purificação adicional.

Produção: 12% (óleo incolor); LCMS (RT): 5,5 minutos (Método A); MS (ES+) produziu m/z: 373,03.

10 58 (B) Diidrocloreto de dimetil-[4-((S)-5-piperidin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-amina

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (B), iniciando de éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(4-dimetilamino-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico.

15 Produção: quantitativa (sólido branco); LCMS (RT): 2,3 minutos (Método A); MS (ES+) produziu m/z: 273,13.

58 (C) (4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-pirazin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona

20 O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (C), iniciando de diidrocloreto de dimetil-[4-((S)-5-piperidin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-amina.

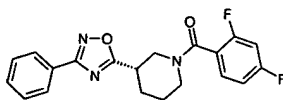
{{(S)-3-[3-(4-Dimetilamino-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-flúor-fenil)-metanona foi obtido puro depois da cromatografia de coluna *flash* (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH 99: 1).

25 Produção: 89% (pó amarelo); ponto de fusão = 147 - 153°C; $[\alpha]_D^{20} = +31,27^\circ$ (c = 0,54, MeOH); LCMS (RT): 7,06 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 395,1.

¹H-RMN (DMSO-d₆), δ (ppm): 7,79 (d, 2H); 7,47 (dd, 2H); 7,24 (dd, 2H); 6,82 (d, 2H); 4,20 (m, 1H); 3,74 (m, 1H); 3,54 (dd, 1H); 3,40 - 3,24 (m, 2H); 3,00 (s, 6H); 2,24 (m, 1H); 1,97 (m, 1H); 1,81 (m, 1H); 1,63 (m, 1H)

30 Exemplo 59

(2,4-diflúor-fenil)-[(S)-3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (C), iniciando de hidrocloreto de (S)-3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 56 (B)) e cloreto de 2,4-difluorobenzoíla.

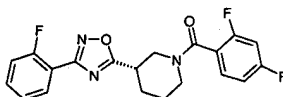
(2,4-difluor-fenil)-[(S)-3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona foi obtido puro depois da HPLC preparativa.

Produção: 44% (óleo incolor); $[\alpha]_D^{20} = +74,43^\circ$ (c = 0,8, MeOH); LCMS (RT): 7,63 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 370,1.

^1H -RMN (DMSO- d_6), δ (ppm): 7,98 (m, 2H); 7,57 (m, 3H); 7,45 (m, 1H); 7,24 (ddd, 1H); 7,14 (ddd, 1H); 4,21 (m br, 2H); 3,60 (dd, 1H); 3,48 - 3,22 (m, 2H); 3,25 (m, 1H); 2,00 (m, 1H); 1,81 (m, 1H); 1,64 (m, 1H).

Exemplo 60

(2,4-difluor-fenil)-{(S)-3-[3-(2-fluor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona



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

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (A), iniciando de 2-fluoro-benzonitrila.

Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(2-fluor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico foi obtido empregado na próxima etapa sem purificação adicional.

Produção: 83% (óleo incolor); LCMS (RT): 8,6 minutos (Método C); MS (ES+) produziu m/z: 348,04.

60 (B) Hidrocloreto de (S)-3-[3-(2-fluor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (B), iniciando de éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(2-fluor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico.

Produção: quantitativa (MF) (sólido branco); LCMS (RT): 2,71 minutos (Método); MS (ES+) produziu m/z: 248,04.

60 (C) (2,4-difluór-fenil)-{(S)-3-[3-(2-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (C), iniciando de hidrocloreto de (S)-3-[3-(2-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina e cloreto de 2,4-difluorobenzoíla.

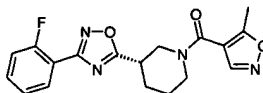
(2,4-difluór-fenil)-{(S)-3-[3-(2-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona foi obtido puro depois da HPLC preparativa.

Produção: 52% (óleo amarelo); $[\alpha]_D^{20} = +91,56^\circ$ (c = 0,56, MeOH); LCMS (RT): 7,48 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 388,1.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , 343 K), δ (ppm): 7,97 (m, 1H); 7,64 (m, 1H); 7,50 - 7,35 (m, 3H); 7,24 (ddd, 1H); 7,13 (ddd, 1H); 4,24 (m br, 2H); 3,61 (dd, 1H); 3,47 - 3,22 (m, 2H); 2,26 (m, 1H); 2,01 (m, 1H); 1,82 (m, 1H); 1,63 (m, 1H).

Exemplo 61

{(S)-3-[3-(2-flúor-fenil)-[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 3 (C), empregando ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico como o ácido de escolha e iniciando de hidrocloreto de (S)-3-[3-(2-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 60 (B)).

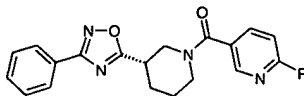
{(S)-3-[3-(2-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona foi obtido puro depois da cromatografia de coluna *flash* (sílica-gel, eluente: éter de petróleo: AcOEt 6:4).

Produção: 94% (óleo amarelo); $[\alpha]_D^{20} = +84,76^\circ$ (c = 0,87, MeOH); LCMS (RT): 6,81 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 357,1.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , 343 K), δ (ppm): 8,54 (s, 1H); 7,97 (m, 1H); 7,64 (m, 1H); 7,40 (m, 2H); 4,23 (m, 1H); 3,77 (m, 1H); 3,63 (dd, 1H); 3,45 (ddd, 1H); 3,38 (ddd, 1H); 2,45 (s, 3H); 2,26 (m, 1H); 2,00 (m, 1H); 1,82 (m, 1H); 1,66 (m, 1H).

Exemplo 62

(6-flúor-piridin-3-il)-[(S)-3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-

metanona

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 6-fluoro-nicotínico como ácido de escolha e iniciando de hidrocloreto de (S)-3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 56 (B)).

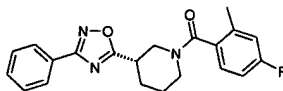
(6-flúor-piridin-3-il)-[(S)-3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona foi obtido puro depois da cromatografia de coluna *flash* (sílica-gel, eluente: DCM: MeOH 99: 1).

10 Produção: 37% (pó branco); LCMS (RT): 7,00 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 353,1.

¹H-RMN (DMSO-d₆), δ (ppm): 8,32 (m, 1H); 8,07 - 7,94 (m, 3H); 7,63 - 7,52 (m, 3H); 7,23 (ddd, 1H); 4,23 (m, 1H); 3,74 (m, 1H); 3,62 (dd, 1H); 3,46 (ddd, 1H); 3,37 (ddd, 1H); 2,26 (m, 1H); 2,01 (m, 1H); 1,81 (m, 1H); 1,69 (m, 1H).

Exemplo 63

(4-flúor-2-metil-fenil)-[(S)-3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona



20 O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 4-fluoro-2-metil-benzóico como ácido de escolha e iniciando de hidrocloreto de (S)-3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 56 (B)).

(4-flúor-2-metil-fenil)-[(S)-3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona foi obtido puro depois da cromatografia de coluna *flash* (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH 99: 1).

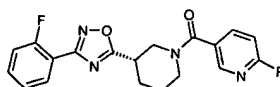
Produção: 22% (óleo incolor); $[\alpha]_D^{20} = +67,99^\circ$ (c = 0,45, MeOH); LCMS (RT): 7,91 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 366,2.

¹H-RMN (DMSO-d₆), δ (ppm): 7,99 (m, 2H); 7,63 - 7,51 (m, 3H); 7,21 (m, 1H); 7,12 - 6,97 (m, 2H); 4,30 (m br, 1H); 3,99 (m br, 1H); 3,62 (m, 1H); 3,39 (m, 1H); 3,26 (m, 1H); 2,25 (m, 1H); 2,22 (s, 3H); 2,00 (m, 1H);

1,79 (m, 1H); 1,60 (m, 1H).

Exemplo 64

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



5

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 6-fluoro-nicotínico como ácido de escolha e iniciando de hidrocloreto de (S)-3-[3-(2-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 60 (B)).

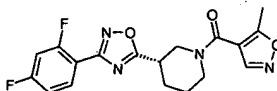
10 {{(S)-3-[3-(2-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(6-fluoro-piridin-3-il)-metanona foi obtido puro depois da cromatografia de coluna *flash* (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH 99: 1).

Produção: 54% (pó branco); $[\alpha]_D^{20} = +83,62^\circ$ (c = 0,48, MeOH); LCMS (RT): 6,97 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 371,1.

15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 8,31 (m, 1H); 8,03 (ddd, 1H); 7,97 (ddd, 1H); 7,64 (m, 1H); 7,40 (ddd, 2H); 7,21 (dd, 1H); 4,23 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,62 (dd, 1H); 3,48 (ddd, 1H); 3,36 (ddd, 1H); 2,27 (m, 1H); 2,01 (m, 1H); 1,81 (m, 1H); 1,68 (m, 1H).

Exemplo 65

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



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

25 O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (A), iniciando de 2,4-diflúor-benzonitrila.

éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(2,4-diflúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico foi obtido puro depois de purificação através da cromatografia *flash* (sílica-gel, eluente DCM/MeOH 99/1).

30 Produção: 90% (óleo incolor); LCMS (RT): 10,2 minutos (Método A); MS (ES+) produziu m/z: 366,1.

65 (B) Hidrocloreto de (S)-3-[3-(2,4-diflúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (B), iniciando de éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(2,4-diflúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico.

- 5 Produção: quantitativa (sólido branco); LCMS (RT): 4,62 minutos (Método A); MS (ES+) produziu m/z: 266,1.

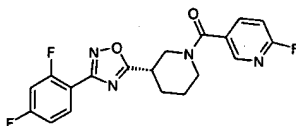
65 (C) {(S)-3-[3-(2,4-diflúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona

- 10 O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 8, empregando ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico como ácido de escolha e iniciando de hidrocloreto de (S)-3-[3-(2,4-diflúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina.

{(S)-3-[3-(2,4-diflúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona foi obtido puro depois da HPLC preparativa.

- 15 Produção: quantitativa (óleo marrom claro); $[\alpha]_D^{20} = +85,55^\circ$ (c = 1,08, MeOH); LCMS (RT): 7,12 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 375,1.

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 8,58 (s, 1H); 8,03 (ddd, 1H); 7,40 (ddd, 1H); 7,27 (ddd, 1H); 4,22 (dd, 1H); 3,77 (ddd, 1H); 3,62 (dd, 1H); 3,50 - 3,32 (m, 2H); 2,46 (s, 3H); 2,26 (m, 1H); 2,00 (m, 1H); 1,83 (m, 1H); 1,67 (m, 1H).

Exemplo 66{(S)-3-[3-(2,4-diflúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(6-fluoro-piridin-3-il)-metanona

- 25 O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 8, empregando ácido 6-fluoro-nicotínico como ácido de escolha e iniciando de hidrocloreto de (S)-3-[3-(2,4-diflúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 65 (B)).

- 30 {(S)-3-[3-(2,4-diflúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(6-fluoro-piridin-3-il)-metanona foi obtido puro depois da HPLC preparativa.

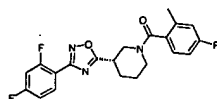
Produção: 75% (óleo incolor); $[\alpha]_D^{20} = +90,04^\circ$ (c = 0,65, MeOH);

LCMS (RT): 6,75 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 389,1.

^1H -RMN (DMSO- d_6), δ (ppm): 8,31 (m, 1H); 8,09 - 7,98 (m, 2H); 7,41 (ddd, 1H); 7,31 - 7,19 (m, 2H); 4,23 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,62 (dd, 1H); 3,48 (ddd, 1H); 3,36 (ddd, 1H); 2,27 (m, 1H); 2,00 (m, 1H); 1,81 (m, 1H); 1,68 (m, 1H).

Exemplo 67

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



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 8, empregando ácido 4-fluoro-2-metil-benzóico como ácido de escolha e iniciando de hidrocloreto de (S)-3-[3-(2,4-difluór-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 65 (B)).

{{(S)-3-[3-(2,4-difluór-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-fluoro-2-metil-fenil)-metanona foi obtido puro depois de HPLC preparativa.

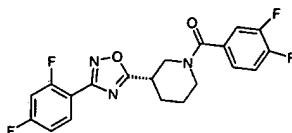
Produção: 40% (óleo incolor); $[\alpha]_D^{20} = +53,76^\circ$ (c = 0,4, MeOH);

LCMS (RT): 7,82 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 402,2.

^1H -RMN (DMSO- d_6), δ (ppm): 8,03 (m, 1H); 7,39 - 7,17 (m, 3H); 7,09 - 6,96 (m, 2H); 4,13 (m, 1H); 3,66 (m, 1H); 3,62 (dd, 1H); 3,41 (m, 1H); 3,26 (ddd, 1H); 2,26 (m, 1H); 2,23 (s, 3H); 2,02 (m, 1H); 1,82 (m, 1H); 1,63 (m, 1H).

Exemplo 68

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



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (C), iniciando de hidrocloreto de (S)-3-[3-(2,4-difluór-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 65 (B)) e cloreto de 3,4-difluorobenzoíla.

(3,4-difluór-fenil)-{{(S)-3-[3-(2,4-difluór-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-

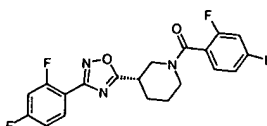
piperidin-1-il}-metanona foi obtido puro depois da HPLC preparativa.

Produção: 53% (óleo amarelo); $[\alpha]_D^{20} = +79,11^\circ$ ($c = 0,65$, Me-OH); LCMS (RT): 7,36 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z : 406,1.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 8,03 (ddd, 1H); 7,52 - 7,36 (m, 3H); 7,28 (m, 2H); 4,19 (m br, 1H); 3,72 (m br, 1H); 3,58 (dd, 1H); 3,46 (m, 1H); 3,33 (ddd, 1H); 2,25 (m, 1H); 1,99 (m, 1H); 1,80 (m, 1H); 1,67 (m, 1H).

Exemplo 69

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



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (C), iniciando de hidrocloreto de (S)-3-[3-(2,4-difluór-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 65 (B)) e cloreto de 2,4-difluorobenzoíla.

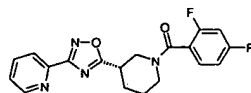
(2,4-difluór-fenil)-{(S)-3-[3-(2,4-difluór-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona foi obtido puro depois da HPLC preparativa.

Produção: 43% (óleo amarelo); $[\alpha]_D^{20} = +92,31^\circ$ ($c = 0,65$, Me-OH); LCMS (RT): 7,32 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z : 406,1.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 8,03 (m, 1H); 7,43 (m, 2H); 7,26 (m, 2H); 7,13 (ddd, 1H); 4,31 (m br, 1H); 3,86 (m br, 1H); 3,60 (dd, 1H); 3,41 (m, 1H); 3,31 (m, 1H); 2,25 (m, 1H); 2,01 (m, 1H); 1,81 (m, 1H); 1,64 (m, 1H).

Exemplo 70

(2,4-difluór-fenil)-[(S)-3-(3-piridin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (C), iniciando de diidrocloreto de 2-((S)-5-piperidin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piridina (preparado tal como descrito no Exemplo 54(B)) e cloreto de 2,4-difluorobenzoíla.

(2,4-difluór-fenil)-[(S)-3-(3-piridin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-

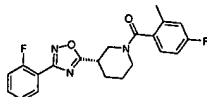
piperidin-1-il]-metanona foi obtido puro depois da trituração com dietiléter.

Produção: 55% (sólido branco); $[\alpha]_D^{20} = +92,08^\circ$ ($c = 0,93$, MeOH); LCMS (RT): 6,19 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z : 371,1.

^1H -RMN (DMSO- d_6), δ (ppm): 8,76 (m, 1H); 8,01 (m, 2H); 7,58 (m, 1H); 7,49 (m, 1H); 7,24 (ddd, 1H); 7,14 (ddd, 1H); 4,37 (m br, 1H); 3,79 (m br, 1H); 3,61 (dd, 1H); 3,41 (m, 1H); 3,31 (m, 1H); 2,27 (m, 1H); 2,02 (m, 1H); 1,82 (m, 1H); 1,64 (m, 1H).

Exemplo 71

10 (4-flúor-2-metil-fenil)-{(S)-3-[3-(2-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 8, empregando ácido 4-fluoro-2-metil-benzóico como ácido de escolha e iniciando de hidrocloreto de (S)-3-[3-(2-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 60 (B)).

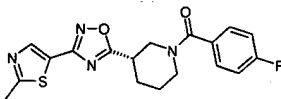
(4-flúor-2-metil-fenil)-{(S)-3-[3-(2-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona foi obtido puro depois da HPLC preparativa.

Produção: 26% (óleo incolor); $[\alpha]_D^{20} = +61,32^\circ$ ($c = 0,63$, MeOH); LCMS (RT): 7,69 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z : 384,1.

20 ^1H -RMN (DMSO- d_6), δ (ppm): 7,97 (m, 1H); 7,95 (m, 1H); 7,40 (m, 2H); 7,21 (m, 1H); 7,05 (m, 2H); 4,31 (m br, 1H); 4,01 (m br, 1H); 3,62 (m, 1H); 3,42 (m, 1H); 3,23 (m, 1H); 2,22 (s, 3H); 2,22 (m, 1H); 1,99 (m, 1H); 1,79 (m, 1H); 1,60 (m, 1H).

Exemplo 72

25 (4-flúor-fenil)-{(S)-3-[3-(2-metil-tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona



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

30 O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no

Exemplo 33 (A), iniciando de 2-metil-tiazol-5-carbonitrila.

Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(2-metil-tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico foi obtido puro depois da purificação através de cromatografia *flash* (sílica-gel, eluente DCM: MeOH 98:2).

5 Produção: 35% (óleo incolor); LCMS (RT): 4,7 minutos (Método A); MS (ES+) produziu m/z: 350,98.

72 (B) Hidrocloreto de (S)-3-[3-(2-metil-tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (B), iniciando de éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(2-metil-tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico.

Produção: quantitativa (sólido branco); LCMS (RT): 2 minutos (Método A); MS (ES+) produziu m/z: 251,02.

72 (C) {(S)-3-[3-(2,4-difluór-fenil)-[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 33 (C), iniciando de hidrocloreto de (S)-3-[3-(2-metil-tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina e cloreto de 4-fluorobenzoíla.

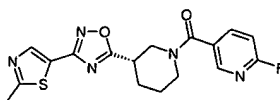
(4-fluór-fenil)-{(S)-3-[3-(2-metil-tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona foi obtido puro depois da trituração com etiléter.

Produção: 67% (pó branco); $[\alpha]_D^{20} = + 8,65^\circ$ (c = 0,97, MeOH); LCMS (T.R.): 7,12 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 375,1, MeOH); LCMS (RT): 6,09 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 375,1.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 8,17 (s, 1H); 7,48 (dd, 2H); 7,24 (dd, 2H); 4,21 (m, 1H); 3,74 (m, 1H); 3,55 (dd, 1H); 3,41 (m, 1H); 3,29 (ddd, 1H); 2,75 (s, 3H); 2,24 (m, 1H); 1,97 (m, 1H); 1,80 (m, 1H); 1,64 (m, 1H).

Exemplo 73

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



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no

Exemplo 8, empregando ácido 6-fluoro-nicotínico como ácido de escolha e iniciando de hidrocloreto de (S)-3-[3-(2-metil-tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 72 (B)).

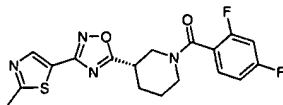
(6-flúor-piridin-3-il)-{(S)-3-[3-(2-metil-tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona foi obtido puro depois da HPLC preparativa.

Produção: 67% (pó branco); $[\alpha]_D^{20} = +7,47^\circ$ (c = 0,99, MeOH); LCMS (RT): 5,67 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 374,2.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 8,32 (m, 1H); 8,16 (s, 1H); 8,04 (ddd, 1H); 7,23 (dd, 1H); 4,21 (m, 1H); 3,74 (m, 1H); 3,59 (dd, 1H); 3,49 - 3,31 (m, 2H); 2,75 (s, 3H); 2,25 (m, 1H); 1,98 (m, 1H); 1,80 (m, 1H); 1,67 (m, 1H).

Exemplo 74

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



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (C), iniciando de hidrocloreto de (S)-3-[3-(2-metil-tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 72 (B)) e cloreto de 2,4-difluorobenzoíla.

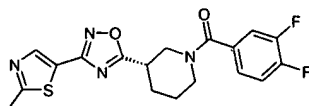
(2,4-diflúor-fenil)-{(S)-3-[3-(2-metil-tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona foi obtido puro depois da trituração com etiléter..

Produção: 54% (pó branco); $[\alpha]_D^{20} = +3,75^\circ$ (c = 0,90, MeOH); LCMS (RT): 7,34 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 391,1

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 8,11 (s, 1H); 7,47 (m, 1H); 7,23 - 7,07 (m, 2H); 4,17 (m, 1H); 3,69 (m, 1H); 3,59 (dd, 1H); 3,44 - 3,25 (m, 2H); 2,75 (s, 3H); 2,26 (m, 1H); 2,01 (m, 1H); 1,83 (m, 1H); 1,65 (m, 1H).

Exemplo 75

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



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no

Exemplo 33 (C), iniciando de hidrocloreto de (S)-3-[3-(2-metil-tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 72 (B)) e cloreto de 3,4-difluorobenzoíla.

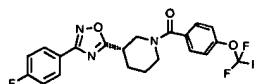
(3,4-difluór-fenil)-{(S)-3-[3-(2-metil-tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona foi obtido puro depois da trituração com etiléter.

Produção: 43% (pó branco); LCMS (RT): 7,63 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 391,1

¹H-RMN (DMSO-d₆), δ (ppm): 8,16 (s, 1H); 7,47 (m, 2H); 7,27 (m, 1H); 4,18 (m, 1H); 3,72 (m, 1H); 3,56 (dd, 1H); 3,48 - 3,26 (m, 2H); 2,75 (s, 3H); 2,21 (m, 1H); 1,98 (m, 1H); 1,78 (m, 1H); 1,64 (m, 1H).

Exemplo 76

{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-trifluorometóxi-fenil)-metanona



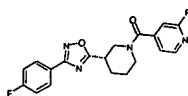
O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 4-trifluorometoxibenzóico como o ácido de escolha e hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)).

Produção: 90% (sólido gomoso amarelo); $[\alpha]_D^{20} = +99,85^\circ$ (c = 1,08, CHCl₃); LCMS (RT): 7,77 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 435,9.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8,06 (dd, 2H); 7,47 (d, 2H); 7,25 (d, 2H); 7,16 (dd, 2H); 4,41 (m, 1H); 3,95 (m, 1H); 3,55 (dd, 1H); 3,36 - 3,19 (m, 2H); 2,34 (m, 1H); 2,04 (m, 1H); 1,94 (m, 1H); 1,68 (m, 1H).

Exemplo 77

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



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 8, empregando ácido 2-fluoro-piridina-4-carboxílico como o ácido de escolha e iniciando de hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxa-

diazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)).

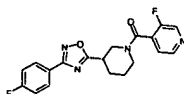
{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(2-fluoro-piridin-4-il)-metanona foi obtido puro depois da cromatografia de coluna *flash* (sílica-gel, eluente: AcOEt/hexano 1/1).

5 Produção: 76% (pó Branco); $[\alpha]_D^{20} = +98,0^\circ$ (c = 0,96, MeOH); ponto de fusão = 93 - 95°C; LCMS (RT): 2,96 minutos (Método F); MS (ES+) produziu m/z: 371,1.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , 353 K), δ (ppm): 8,33 (d, 1H); 8,05 (dd, 2H); 7,38 (dd, 2H); 7,34 (m, 1H); 7,16 (m, 1H); 4,16 (m br, 1H); 3,67 (m br, 1H);
10 3,60 (dd, 1H); 3,47 (m, 1H); 3,34 (m, 1H); 2,25 (m, 1H); 2,01 (m, 1H); 1,89 - 1,61 (m, 2H).

Exemplo 78

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



15

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 8, empregando ácido 3-fluoro-piridina-4-carboxílico como o ácido de escolha e iniciando de hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)).

20 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(3-fluoro-piridin-4-il)-metanona foi obtido puro depois da cromatografia de coluna *flash* (sílica-gel, gradiente de eluente: de DCM/MeOH/NH₄OH 99,5:0,5:0,05 para DCM/MeOH/NH₄OH 99:1:0,1).

25 Produção: 57% (resina incolor); $[\alpha]_D^{20} = +83,8^\circ$ (c = 0,9, MeOH); LCMS (RT): minutos (Método); MS (ES+) produziu m/z:

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , 373 K), δ (ppm): 8,62(m, 1H); 8,52(dd, 1H); 8,04(dd, 2H); 7,43(dd, 1H); 7,36(dd, 2H); 4,62 - 3,29(m br, 2H); 3,66 (dd, 1H); 3,45(m, 2H); 2,27(m, 1H); 2,04(m, 1H); 1,84(m, 1H); 1,68(m, 1H).

FARMACOLOGIA:

30 Os compostos fornecidos na presente invenção são moduladores alostéricos positivos de mGluR5. Como tais, estes compostos não pare-

- cem ligarem-se ao sítio de reconhecimento de glutamato ortostérico, e não ativam o mGluR5 por si mesmos. Ao invés, a resposta de mGluR5 a uma concentração de glutamato ou agonista de mGluR5 é aumentada quando compostos de Fórmula I estão presentes. Espera-se que compostos de
- 5 Fórmula I tenham seu efeito em mGluR5 em virtude de sua capacidade para realçar a função do receptor.

EXEMPLO A

Ensaio de mGluR5 em astrócitos corticais cultivados de rato

- Sob exposição a fatores de crescimento (fator básico do crescimento de fibroblastos, fator de crescimento epidérmico), astrócitos cultivados de rato expressam transcrições de mGluR acoplado ao grupo I-Gq, isto é mGluR5, mas nenhuma das variantes de ligação de mGluR1, e como uma consequência, uma expressão funcional de receptores de mGluR5 (Miller e outros. (1995) J. Neurosci. 15:6103-9). A estimulação de receptores de m-
- 10 GluR5 com o agonista seletivo CHPG e o bloqueio completo da hidrólise de fosfoinosítídeo (PI) induzida por glutamato e subsequente mobilização de cálcio intracelular com antagonista específico como MPEP confirmam a expressão singular de receptores de mGluR5 nesta preparação.

- Esta preparação foi estabelecida e empregada a fim de avaliar
- 20 as propriedades dos compostos da presente invenção para aumentar a mobilização de Ca^{2+} induzida por glutamato sem apresentar qualquer atividade significativa quando aplicada na ausência de glutamato.

Cultura de astrócitos corticais primários:

- Culturas gliais primárias foram preparadas de córtices de embriões de 16 a 19 dias de idade Sprague-Dawley empregando-se uma modificação dos métodos descritos por Mc Carthy e de Vellis (1980) J. Cell Biol. 85:890-902 e Miller e outros (1995) J. Neurosci. 15(9):6103-9. Os córtices foram dissecados e em seguida dissociados por trituração em um tampão estéril contendo KCl a 5,36 mM, NaHCO_3 a 0,44 mM, KH_2PO_4 a 4,17 mM,
- 25 NaCl a 137 mM, NaH_2PO_4 a 0,34 mM, glicose a 1 g/L. O homogeneizado celular resultante foi semeado em frascos T175 pré-revestidos de poli-D-lisina (BIOCOAT, Becton Dickinson Biosciences, Erembodegem, Bélgica) em
- 30

Meio de Eagle Modificado de Dulbecco (D-MEM GlutaMAX™ I, Invitrogen, Basel, Suíça) tamponado com HEPES a 25 mM e NaHCO₃ a 22,7 mM, e suplementado com glicose a 4,5g/L, piruvato a 1 mM e soro bovino fetal a 15% (FBS, Invitrogen, Basel, Suíça), penicilina e estreptomicina e incubado a 37°C com CO₂ a 5%. Para a semeadura subsequente, a suplementação de FBS foi reduzida para 10%. Depois de 12 dias, as células foram sub-semeadas por tripsinação em placas de 384 cavidades pré-revestidas com poli-D-lisina, a uma densidade de 20.000 células por cavidade em tampão de cultura.

Ensaio de mobilização de Ca²⁺ empregando astrócitos corticais de rato:

Depois de um dia de incubação, as células foram lavadas com tampão de ensaio contendo: NaCl a 142 mM, KCl a 6 mM, Mg₂SO₄ a 1 mM, CaCl₂ a 1 mM, HEPES a 20 mM, glicose a 1 g/L, sulfinpirazona a 0,125 mM, pH 7,4. Depois de 60 minutos de carregamento com Fluo-4 a 4 µM (TefLabs, Austin, TX), as células foram lavadas três vezes com 50 µl de Tampão de PBS e re-suspensas em 45 µl de Tampão de ensaio. As placas foram em seguida transferidas para uma Leitora de Placa de Imageamento Fluorométrico (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA) para a avaliação do fluxo de cálcio intracelular. Depois de monitorar a fluorescência de linha de base durante 10 segundos, 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 de células na ausência ou presença de 300 nM de glutamato. Sob estas condições experimentais, esta concentração induz menos de 20% da resposta máxima de glutamato e foi a concentração empregada para detectar as propriedades de modulador alostérico positivo dos compostos da presente invenção. A concentração final de DMSO no ensaio foi 0,3%. Em cada experimento, a fluorescência foi em seguida monitorada como uma função de tempo durante 3 minutos e os dados analisados empregando-se Microsoft Excel e GraphPad Prism. Cada ponto de dados também foi pedido duas vezes.

Os resultados na figura 1 representam o efeito de 10 µM do Exemplo #29 em culturas de células expressando mGluR5 corticais primárias na ausência ou na presença de 300 nM de glutamato. Os dados são expres-

5 sos como a porcentagem de resposta máxima observada com 30 μ M de glutamato aplicados às células. Cada gráfico de barras é a média e S.E.M de pontos de dados duplicados e é representativo de três experimentos independentes

- 5 Os resultados mostrados no Exemplo A demonstram que os compostos descritos na presente invenção não têm um efeito por si mesmos sob mGluR5. Ao invés, quando os compostos são adicionados juntos com um agonista de mGluR5 tal como glutamato, o efeito medido é significante-mente potencializado comparado ao efeito do agonista sozinho na mesma
10 concentração. Este dado indica que os compostos da presente invenção são moduladores alostéricos positivos de receptores de mGluR5 em preparações nativas.

EXEMPLO B

Ensaio de mGluR5 em mGluR5 de rato expressando HEK

15 Cultura de células

- A expressão funcional positiva de células HEK-293 expressando estavelmente receptor de mGluR5 de rato foi determinada medindo-se as alterações de Ca^{2+} intracelulares empregando-se uma Leitora de Placa de Imageamento Fluorométrico (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA) em
20 resposta à glutamato ou agonistas e antagonistas de mGluR5 conhecidos seletivos. Produtos de RT-PCR de mGluR5 de rato em células HEK-293 foram seqüenciados e constatados 100% idênticos à seqüência de referência do Genbank de mGluR5 de rato (NM_017012). Células HEK-293 expressando rmGluR5 foram mantidas em meio que contendo DMEM, Soro Bovino
25 Fetal dialisado (10%), GlutamaxTM (2 mM), Penicilina (100 unidades/ml), Estreptomicina (100 μ g/ml), Geneticina (100 μ g/ml) e Higromicina-B (40 μ g/ml) a 37°C/CO₂ a 5%.

Ensaio de mobilização de Ca^{2+} baseado em célula fluorescente

- Depois de um dia de incubação, as células foram lavadas com
30 tampão de ensaio contendo: NaCl a 142 mM, KCl a 6 mM, Mg₂SO₄ a 1 mM, CaCl₂ a 1 mM, HEPES a 20 mM, glicose a 1 g/L, sulfipirazona a 0,125 mM, pH 7,4. Depois de 60 minutos de carregamento com Fluo-4 a 4 μ M (TefLabs,

Austin, TX), as células foram lavadas três vezes com 50 µl de Tampão de PBS e re-suspensas em 45 µl de Tampão de ensaio. As placas foram em seguida transferidas para uma Leitora de Placa de Imageamento Fluorométrico (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA) para a avaliação do fluxo de cálcio intracelular. Depois de monitorar a fluorescência de linha base durante 10 segundos, concentrações crescentes de composto representativo (de 0,01 a 60 µM) da presente invenção diluído em Tampão de Ensaio (15 µl de diluições de 4X) foram adicionados à célula. A concentração final de DM-SO no ensaio foi 0,3%. Em cada experimento, a fluorescência foi em seguida monitorada como uma função de tempo durante 3 minutos e os dados analisados empregando-se Microsoft Excel e GraphPad Prism. Cada ponto de dados também foi medido duas vezes.

Sob estas condições experimentais, esta linhagem de células de HEK-mGluR5 de rato é capaz de detectar diretamente moduladores alostéricos positivos sem a necessidade de co-adição de glutamato ou agonista de mGluR5. Por esse motivo, DFB, CPPHA e CDPPB, moduladores alostéricos positivos de referência publicados que são inativos em cultura de astrócitos corticais de rato na ausência de glutamato adicionado (Liu e outros (2006) Eur. J. Pharmacol. 536:262-268; Zhang e outros (2005) J. Pharmacol. Exp. Ther. 315:1212-1219) são ativadores, neste sistema, de receptores de m-GluR5 de rato.

As curvas de respostas às concentrações de compostos representativos da presente invenção foram geradas empregando-se o *software* GraphPad Prism (Graph Pad Inc, San Diego, E.U.A.). As curvas foram ajustadas a uma equação logística de quatro parâmetros:

$$(Y = \text{Fundo} + (\text{Topo} - \text{Fundo}) / (1 + 10^{((\text{LogEC}_{50} - X) * \text{Declividade de Hill})))$$

permitindo a determinação de valores de EC₅₀.

A tabela 1 abaixo representa os EC₅₀ médios obtidos de pelo menos três experimentos independentes de moléculas selecionadas executados em duplicata.

Tabela 1:

EXEMPLO	Fluxo de Ca^{++} *	EXEMPLO	Fluxo de Ca^{++} *
1	++	40	+
2	++	41	+
3	++	42	+
4	++	43	++
5	+++	44	+++
6	+	45	+++
7	++	46	++
8	+	47	++
9	++	48	+
10	++	49	++
11	++	50	++
12	++	51	++
13	++	52	+++
14	++	53	++
15	++	54	+++
16	++	55	+
17	++	56	+++
18	++	57	+
19	++	58	+
20	++	59	+++
21	++	60	+++
22	++	61	+++
23	+++	62	+++
24	++	63	++
25	++	64	+++
26	++	65	++
27	++	66	+++
28	++	67	++
29	+++	68	+++
30	++	69	++
31	+	70	++
32	+++	71	++
33	++	72	++
34	++	73	+
35	++	74	++
36	++	75	++
37	+++	76	++

38	+++	77	+++
39	++		

* Legenda da Tabela:

+: $EC_{50} > 10 \mu M$

++: $1 \mu Mol < EC_{50} < 10 \mu M$

+++ : $EC_{50} < 1 \mu M$

5 EXEMPLO C

Ensaio de ligação de mGluR5

A atividade de compostos da invenção foi examinada seguindo-se uma técnica de ligação de radioligando empregando cérebro de rato inteiro e 2-metil-6-(feniletinil)-piridina triciada ($[^3H]$ -MPEP) como um ligando seguindo métodos similares a aqueles descritos em Gasparini e outros (2002) Bioorg. Med. Chem. Lett. 12:407-409 e em Anderson e outros (2002) J. Pharmacol. Exp. Ther. 303 (3) 1044-1051.

Preparação de membrana:

Os córtices foram dissecados fora de cérebros de ratos Sprague-Dawley de 200 a 300 g (Charles River Laboratories, L'Arbresle, França). Os tecidos foram homogeneizados em 10 volumes (vol/peso) de Hepes-NaOH a 50 mM gelado (pH 7,4) empregando-se um disruptor Polytron (Kinematica AG, Luzern, Suíça) e centrifugados durante 30 minutos a 40.000 g (4°C). O sobrenadante foi descartado e a pelota lavada duas vezes por re-suspensão em 10 volumes de HEPES-NaOH a 50 mM. As membranas foram em seguidas coletadas por centrifugação e lavadas antes da re-suspensão final em 10 volumes de HEPES-NaOH a 20 mM, pH 7,4. A concentração de proteína foi determinada pelo método de Bradford (ensaio de proteína Bio-Rad, Reinach, Suíça) com albumina de soro bovino como padrão.

25 Experimentos de ligação de $[^3H]$ -MPEP:

As membranas foram descongeladas e re-suspensas em tampão que ligação contendo HEPES-NaOH a 20 mM, $MgCl_2$ a 3 mM, $CaCl_2$ a 3 mM, NaCl a 100 mM, pH 7,4. Estudos de competição foram realizados incubando-se durante 1 hora a 4°C: $[^3H]$ -MPEP a 3 nM (39 Ci/mmol, Tocris, Cookson Ltd, Bristol, Reino Unido), 50 μg de membrana e uma faixa de concentração de 0,003 nM a 30 μM de compostos, para um volume de reação

total de 300 µl. A ligação não específica foi definida empregando-se 30 µM de MPEP. A reação foi terminada através de filtragem rápida sobre placas de filtragem de fibra de vidro (placas de filtragem de 96 cavidades Unifilter GF/B, Perkin-Elmer, Schwerzenbach, Suíça) empregando-se 4 x 400 µl de tampão gelado empregando-se colheitadeira de células (Filtermate, Perkin-Elmer, Downers Grove, E.U.A.). A radioatividade foi determinada por espectrometria de cintilação líquida empregando-se uma leitora de placa de 96 cavidades (TopCount, Perkin-Elmer, Downers Grove, E.U.A.).

Análise de dados:

10 As curvas de inibição foram geradas empregando-se o programa Prism GraphPad (Graph Pad Software Inc, San Diego, E.U.A.). As determinações de IC₅₀ foram feitas a partir de dados obtidos de 8 curvas de resposta de concentração pontual empregando-se uma análise de regressão não linear. A média de IC₅₀ obtida de pelo menos três experimentos independentes de moléculas selecionadas realizados em duplicata foi calculada.

15 Os compostos deste pedido têm valores de IC₅₀ na faixa de menos de 100 µM. O Exemplo #29 tem valor de IC₅₀ de menos de 30 uM.

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 modulador alostérico de mGluR5 protótipo (³H)-MPEP conhecido por ligar-se remotamente do sítio de ligação de glutamato nos domínios transmembrana de receptores de mGluR5 (Malherbe e outros (2003) Mol. Pharmacol. 64(4):823-32).

25 Por conseguinte, espera-se que os moduladores alostéricos positivos fornecidos na presente invenção aumentem a eficácia de glutamato ou agonistas de mGluR5 no receptor de mGluR5. Por esse motivo, espera-se que estes moduladores alostéricos positivos sejam úteis para tratamento de vários distúrbios neurológicos e psiquiátricos associados com disfunção de glutamato descritos neste para serem tratados e outros que podem ser

30 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 empregados como um modelo dos sintomas positivos de esquizofrenia. Este modelo está baseado em evidência de que anfetamina aumenta comportamentos motores e pode induzir um estado psicótico em seres humanos (Yui e outros (2000) Ann NY Acad Sci 914:1-12). Além disso, é bem sabido que aumentos induzidos por anfetamina em atividade locomotora são bloqueados por fármacos anti-psicóticos que são eficazes no tratamento de esquizofrenia (Arnt (1995) Eur J Pharmacol 283:55-62). Estes resultados demonstram que ativação locomotora induzida por anfetamina é um modelo útil para avaliação de compostos que podem ser úteis no tratamento de esquizofrenia.

Pacientes:

Os estudos presentes foram executados de acordo com políticas de cuidado e emprego de animais de Addex Pharmaceuticals e as leis e diretrizes da França e da União Européia que regulam o cuidado e emprego de animais. Camundongos C57BL6/j machos (20 a 30 g) de 7 semanas de idade no momento da entrega foram alojados em grupo em uma instalação controlada quanto à temperatura e umidade em um ciclo de luz/ escuridão de 12 horas durante pelo menos 7 dias antes do emprego. Os camundongos tiveram acesso à comida e água à vontade exceto durante os experimentos de atividade locomotora.

Avaliação de atividade locomotora (ambulatória):

Os efeitos de compostos em sobre ativação locomotora induzida por anfetamina em camundongos foram testados. A atividade locomotora de camundongos foi testada em caixas de plástico branco de 35 cm X 35 cm quadradas com paredes 40 cm de altura. A atividade locomotora (deambulações) foi monitorada por um sistema de rastreamento de vídeo (VideoTrack, Viewpoint, Champagne au Mont d'Or, França) que registrou os movimentos ambulatoriais dos camundongos. Os camundongos eram ingênuos ao aparato antes do teste. No dia de teste, o composto de teste (10, 30 & 50 mg/kg

- i.p. (intraperitoneal)) ou veículo foi administrado 30 minutos antes do sulfato de anfetamina (3,0 mg/kg s.c.). Os camundongos foram colocados nas caixas locomotoras imediatamente depois da injeção de anfetamina e sua atividade locomotora, definida como a distância percorrida em centímetros (cm), foi medida durante 60 minutos.

Administração do composto:

- O composto de teste foi dissolvido em um veículo de DMSO a 5% /Tween 80 a 20% /salina a 75% e administrado em um volume de 10 ml/kg. 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 salina e administrado a uma dose de 3,0 mg/kg s.c. em um volume de 10 ml/kg. Camundongos tratados com D-anfetamina-veículo receberam um volume equivalente de veículo de salina injetado s.c.

15 Análises estatísticas:

- Análises estatísticas foram executadas empregando-se o *software* estatístico GraphPad PRISM (GraphPad, San Diego, CA, E.U.A.). Os dados foram analisados empregando-se análise unidirecional da variância (ANOVA) seguida por múltiplas comparações corrigidas de Bonferroni *post hoc*, onde adequado. O nível de significância foi fixado em $p < 0,05$.

Efeito de compostos sobre atividade locomotora induzida por anfetamina em camundongos

Dados de um tal experimento empregando um composto representativo são mostrados na figura 2.

- A figura 2 mostra que o composto representativo da invenção a uma dose de 30 mg/kg ip atenuou significativamente o aumento em atividade locomotora induzida por anfetamina ($p < 0,01$, $f = 5,385$, $df = (3, 28)$, $n = 8$ por grupo). Comparações *post hoc* revelaram um efeito significativo do composto de teste a uma dose de 50 mg/kg ($p < 0,05$).

30 Resumo de dados *in vivo*

Os dados apresentados acima mostram que o exemplo representativo 5 atenua significativamente os efeitos hiperlocomotores de anfetamina.

mina, um modelo animal amplamente aceito de esquizofrenia. Estes resultados apóiam o potencial de compostos de Fórmula I no tratamento de esquizofrenia e distúrbios relacionados.

Os compostos da presente invenção são moduladores alostéricos de receptores de mGluR5, eles são úteis para a produção de medicamentos, especialmente para a prevenção ou tratamento de distúrbios do sistema nervoso central assim 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:

15 1) Comprimidos

Composto do exemplo 1	5 a 50 mg
Fosfato de di-cálcio	20 mg
Lactose	30 mg
Talco	10 mg
20 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 78 descritos.

2) Suspensão

25 Uma suspensão aquosa é preparada para administração oral de forma que cada 1 mililitro contenha 1 a 5 mg de um dos exemplos descritos, 50 mg de carboximetil celulose sódica, 1 mg de benzoato de sódio, 500 mg de sorbitol e água até 1 ml.

3) Injetável

30 Uma composição parenteral é preparada por agitação de 1,5% em peso de ingrediente ativo da invenção em 10% em volume de propileno glicol e água.

4) Ungüento

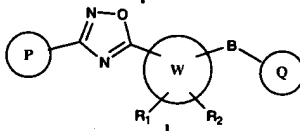
	Composto do exemplo 1	5 a 1000 mg
	Álcool de estearila	3 g
	Lanolina	5 g
5	Petróleo branco	15 g
	Água	até 100 g

Neste exemplo, o composto 1 pode ser substituído pela mesma quantidade de qualquer um dos exemplos 1 a 78 descritos.

- Variações razoáveis não devem ser consideradas como um afastamento do escopo da invenção. É óbvio que a invenção assim descrita pode ser variada de muitas maneiras por aqueles versados na técnica.
- 10

REIVINDICAÇÕES

1. Composto que se adequa à fórmula geral I:

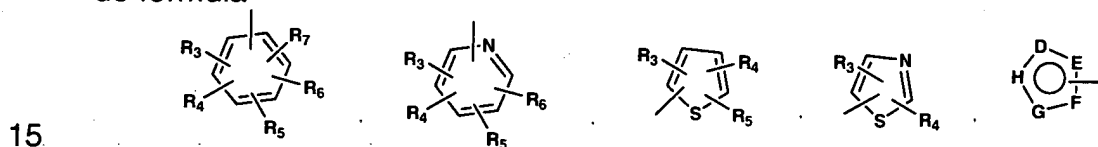


em que

5 W representa anel de (C₅-C₇)cicloalquila, (C₃-C₇)heterocicloalquila, (C₃-C₇)heterocicloalquil-(C₁-C₃)alquila ou (C₃-C₇)heterocicloalquenila;

R₁ e R₂ representam independentemente hidrogênio, - (C₁-C₆)alquila, -(C₂-C₆)alquenila, - (C₂-C₆)alquinila, arilalquila, heteroarilalquila, hidróxi, amino, aminoalquila, hidroxialquila, -(C₁-C₆)alcóxi ou R₁ e R₂ juntos
10 podem formar um anel de (C₃-C₇)cicloalquila, uma ligação de carbonila C=O ou uma dupla ligação de carbono;

P e Q são cada qual independentemente selecionados e denotam uma cicloalquila, uma heterocicloalquila, um grupo arila ou heteroarila de fórmula



R₃, R₄, R₅, R₆, e R₇ independentemente são substituintes de hidrogênio, halogênio, -NO₂, -(C₁-C₆)alquila, - (C₃-C₆)cicloalquila, - (C₃-C₇)cicloalquilalquila, - (C₂-C₆)alquenila, - (C₂-C₆)alquinila, halo-(C₁-C₆)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, arila, - OR₈, - NR₈R₉, - C(=NR₁₀)NR₈R₉,
20 - NR₈COR₉, NR₈CO₂R₉, NR₈SO₂R₉, - NR₁₀CO NR₈R₉, - SR₈, - S(=O)R₈, - S(=O)₂R₈, - S(=O)₂NR₈R₉, - C(=O)R₈, - C(=O)-O-R₈, - C(=O)NR₈R₉, - C(=NR₈)R₉, ou C(=NOR₈)R₉; em que opcionalmente dois substituintes são combinados aos átomos intermediários para formar um anel de heterocicloalquila, arila ou heteroarila bicíclico; em que cada anel é também opcional-
25 mente substituído com 1 - 5 grupos halogênio, - CN, - (C₁-C₆)alquila, - O-(C₀-C₆)alquila, - O-(C₃-C₇)cicloalquilalquila, - O(aril), - O(heteroaril), - O-(C₁-C₃)alquilarila, - O-(C₁-C₃)alquileteroarila, -N((-C₀-C₆)alquil)((C₀-C₃)alquilaril) ou -N((-C₀-C₆)alquil)((C₀-C₃)alquileteroaril) independentes;

R₈, R₉, R₁₀ cada qual é independentemente hidrogênio, (C₁-

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 - 5 substituintes de halogênio, - CN, - (C_1-C_6) alquila, - O- (C_0-C_6) alquila, - O- (C_3-C_7) cicloalquilalquila, - O(aril), - O(heteroaril), - 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)(aril) independentes;

D, E, F, G e H representam independentemente -C(R₃)=, - C(R₃)=C(R₄)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R₃)- ou -S-;

B representa uma ligação única, - 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)NR₈- (C_0-C_2) alquil -, - C(=NR₈)NR₉-S(=O)- (C_0-C_2) alquil -, - S(=O)₂- (C_0-C_2) alquil -, - S(=O)₂NR₈- (C_0-C_2) alquil -, C(=NR₈)- (C_0-C_2) alquil -, - C(=NOR₈)- (C_0-C_2) alquil - ou - C(=NOR₈)NR₉- (C_0-C_2) alquil-;

R₈ e R₉, independentemente são tais como definidos acima;

Qualquer N pode ser um N-óxido;

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

em que os seguintes compostos são excluídos:

(3-(3-(4-butoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)(2-cloropiridin-4-il)metanona

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

(S)-(tiofen-2-il)-{3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-metil-2-pirazin-2-il-tiazol-5-il)-metanona

(2,4-diflúor-fenil)-{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(3,4,5-trifluoro-fenil)-metanona

{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(5-

- piridin-2-il-tiofen-2-il)-metanona
 Ciclopentil-((S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il)-metanona
 (3,4-diflúor-fenil)-((S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il)-metanona
 5 piperidin-1-il)-metanona
 Benzotiazol-6-il-((S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il)-metanona
 (3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-((S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il)-metanona
 10 (4-flúor-fenil)-((S)-3-[3-(2,4,6-trifluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il)-metanona
 (4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-piridin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
 (4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
 15 1-il)-metanona
 ((S)-3-[3-(2,4-diflúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il)-(4-flúor-fenil)-metanona
 (4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-p-tolil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
 20 (4-flúor-fenil)-((S)-3-[3-(2-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il)-metanona
 (4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-piridin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
 (4-flúor-fenil)-{3-[5-(4-flúor-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piperidin-1-il)-metanona
 25 il)-metanona
 (2-flúor-fenil)-((S)-3-[2-(3,4-diflúor-fenil)-1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il)-metanona
 (4-flúor-fenil)-{2-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-morfolin-4-il)-metanona
 30 ((S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il)-tiofen-3-il-metanona
 (4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-

- metanona
 (3,4-diflúor-fenil)-[(S)-3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
 {3-[3-(4-Metóxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-fenil-
- 5 metanona
 {3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-fenil-
 metanona
 (4-flúor-fenil)-[3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-
 metanona
- 10 (3-flúor-fenil)-[3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-
 metanona
 (4-flúor-fenil)-{3-[3-(3-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (3-flúor-fenil)-{3-[3-(3-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
- 15 (4-flúor-fenil)-{3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (3-flúor-fenil)-{3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
- 20 (R)-(4-flúor-fenil)-{3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(2-feniltiazol-4-il)-metanona
 {{{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(2-
- 25 metil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-metanona
 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-[1,2,3]tiadiazol-4-il-metanona
 Benzotiazol-2-il-[(S)-3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
- 30 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-3-il)-metanona
 (1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-il)-{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-

- [1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-trifluorometil-fenil)-metanona
 4-[(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carbonil]-benzonitrila
 5 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-isoxazol-5-il-metanona
 (3-Cloro-4-flúor-fenil)-[(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il]-metanona
 10 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(2-fenil-2H-pirazol-3-il)-metanona
 [(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-metanona
 (4-flúor-3-metil-fenil)-[(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il]-metanona
 15 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(3-metil-tiofen-2-il)-metanona
 [(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-metanona
 20 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-tiazol-2-il-metanona
 [(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-metil-tiazol-5-il)-metanona
 [(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-metanona
 25 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(1H-indol-5-il)-metanona
 2-(4-flúor-fenil)-1-[(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il]-etanona
 30 3-(4-flúor-fenil)-1-[(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il]-propan-1-ona
 [(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-

isoquinolin-3-il-metanona

{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-

quinoxalin-6-il-metanona

{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-

5 benzoimidazol-6-il-metanona

(4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-naftalen-1-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-

piperidin-1-il]-metanona

{(S)-3-[3-(2,6-diflúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-flúor-fenil)-metanona

10 (4-flúor-fenil)-{(S)-3-[3-(2-metóxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-naftalen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-

piperidin-1-il]-metanona

(4-flúor-fenil)-{3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-4-metil-

15 piperazin-1-il}-metanona

(E)-3-(4-flúor-fenil)-1-[(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il]-propenona

1-(4-[(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carbonil]-piperidin-1-il)-etanona

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

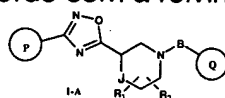
(4-flúor-fenil)-{(S)-3-[3-(4-nitro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-

piperidin-1-il}-metanona

(3,4-diflúor-fenil)-{(S)-3-[3-(4-nitro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-

25 piperidin-1-il}-metanona.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1 que tem a fórmula I-A

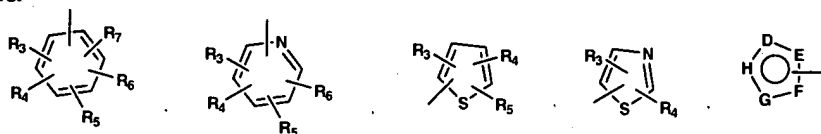


em que

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 de carbonila $C=O$

ou uma dupla ligação de carbono:

P e Q são cada qual independentemente selecionados e denotam uma cicloalquila, uma heterocicloalquila, um grupo arila ou heteroarila de fórmula



R₃, R₄, R₅, R₆, e R₇ são independentemente substituintes de hidrogênio, halogênio, -NO₂, - (C₁-C₆)alquila, -(C₃-C₆)cicloalquila, - (C₃-C₇)cicloalquilalquila, - (C₂-C₆)alquenila, -(C₂-C₆)alquinila, halo-(C₁-C₆)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, arila, -OR₈, -NR₈R₉, - C(=NR₁₀)NR₈R₉, - NR₈COR₉, NR₈CO₂R₉, NR₈SO₂R₉, - NR₁₀CO NR₈R₉, - SR₈, - S(=O)R₈, - S(=O)₂R₈, -S(=O)₂NR₈R₉, - C(=O)R₈, - C(=O)-O-R₈, - C(=O)NR₈R₉, - C(=NR₈)R₉, ou C(=NOR₈)R₉; em que opcionalmente dois substituintes são combinados aos átomos intermediários para formar um anel de heterocicloalquila, arila ou heteroarila bicíclico; em que cada anel é também opcionalmente substituído com 1 - 5 grupos halogênio, - CN, - (C₁-C₆)alquila, - O-(C₀-C₆)alquila, - O-(C₃-C₇)cicloalquilalquila, - O(aril), - O(heteroaril), - O-(-C₁-C₃)alquilarila, - O-(C₁-C₃)alquileteroarila, -N((-C₀-C₆)alquil)((C₀-C₃)alquilaril) ou -N((C₀-C₆)alquil)((C₀-C₃-)alquileteroaril) independentes;

20 R₈, R₉, R₁₀ cada qual é independentemente hidrogênio, (C₁-C₆)alquila, (C₃-C₆)cicloalquila, (C₃-C₇)cicloalquilalquila, (C₂-C₆)alquenila, (C₂-C₆)alquinila, halo-(C₁-C₆)alquila, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído com 1 - 5 substituintes de halogênio, -CN, -(C₁-C₆)alquila, - O-(C₀-C₆)alquila, 25 - O-(C₃-C₇)cicloalquilalquila, - O(aril), - O(heteroaril), - N(C₀-C₆-alquil)₂, - N((C₀-C₆)alquil)((C₃-C₇-) cicloalquil) ou -N((C₀-C₆)alquil)(aril) independentes;

D, E, F, G e H 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 única, $-C(=O)-(C_0-C_2)$ 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 , são independentemente tais como definidos acima;

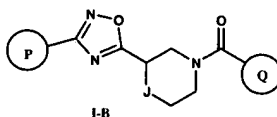
J representa um ligação única, $-C(R_{11})(R_{12})$, $-O-$, $-N(R_{11})-$ ou $-S-$;

- 5 R_{11} , R_{12} são independentemente 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 - 5 substituintes de halogênio, - CN, - (C_1-C_6) alquila, - $O(C_0-C_6)$ alquila, - $O(C_3-C_7)$ cicloalquilalquila, - O(aril), - O(heteroaril), - $N((C_0-C_6)$ alquil)((C_0-C_6)alquil),
10 - $N((C_0-C_6)$ alquil)((C_3-C_7)cicloalquil) ou - $N((C_0-C_6)$ alquil)(aril) independentes;

Qualquer N pode ser um N-óxido;

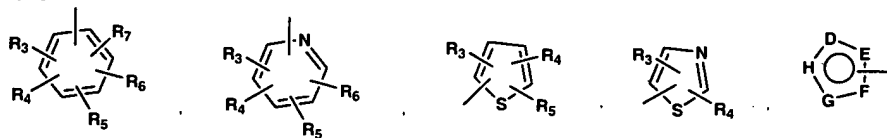
ou sais, hidratos ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis de tais compostos.

- 15 3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2 que tem a fórmula I-B



em que

- 20 P e Q são cada qual independentemente selecionados e denotam uma cicloalquila, uma heterocicloalquila, um grupo arila ou 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 aos átomos intermediários para formar um
30

anel de heterocicloalquila, arila ou heteroarila bicíclico; em que cada anel é também opcionalmente substituído com 1 - 5 grupos halogênio, -CN, - (C₁-C₆)alquila, - O-(C₀-C₆)alquila, - O-(C₃-C₇)cicloalquilalquila, - O(aril), - O(heteroaril), - O-(-C₁-C₃)alquilarila, - O-(C₁-C₃)alquileteroarila, -N((-C₀-C₆)alquil)((C₀-C₃)alquilaril) ou -N((C₀-C₆)alquil)((C₀-C₃-)alquileteroaril) independentes;

R₈, R₉, R₁₀ cada qual é independentemente hidrogênio, - (C₁-C₆)alquila, - (C₃-C₆)cicloalquila, - (C₃-C₇)cicloalquilalquila, - (C₂-C₆)alquenila, - (C₂-C₆)alquinila, halo-(C₁-C₆)alquila, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído com 1 - 5 substituintes de halogênio, -CN, -(C₁-C₆)alquila, - O-(C₀-C₆)alquila, - O-(C₃-C₇)cicloalquilalquila, - O(aril), - O(heteroaril), - N(C₀-C₆-alquil)₂, -N((C₀-C₆)alquil)((C₃-C₇-)cicloalquil) ou -N((C₀-C₆)alquil)(aril) independentes;

D, E, F, G e H representam independentemente -C(R₃)=, -C(R₃)=C(R₄)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R₃)- ou -S-;

J representa uma ligação única, -C(R₁₁)(R₁₂), -O-, -N(R₁₁)- ou -S-;

R₁₁, R₁₂ são independentemente hidrogênio, -(C₁-C₆)alquila, - (C₃-C₆)cicloalquila, - (C₃-C₇)cicloalquilalquila, - (C₂-C₆)alquenila, - (C₂-C₆)alquinila, halo(C₁-C₆)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído com 1 - 5 substituintes de halogênio, -CN, -(C₁-C₆)alquila, -O(C₀-C₆)alquila, - O(C₃-C₇)cicloalquilalquila, - O(aril), -O(heteroaril), - N((C₀-C₆)alquil)((C₀-C₆)alquil), - N((C₀-C₆)alquil)((C₃-C₇)cicloalquil) ou -N((C₀-C₆)alquil)(aril) independentes;

Qualquer N pode ser um N-óxido;

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

4. Composto de acordo com as reivindicações 1 a 3, que pode existir como isômero óptico, em que o referido composto é ou a mistura racêmica ou um isômero óptico individual.

5. Composto de acordo com as reivindicações 1 a 4, em que os referidos compostos são selecionados de:

- (4-flúor-fenil)-{5-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3,6-diidro-2H-piridin-1-il}-metanona
- (4-flúor-fenil)-{2-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-pirrolidin-1-il}-metanona
- 5 2-flúor-5-((S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carbonil)-benzonitrila
- (S)-{3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(3-metil-isoxazol-4-il)-metanona
- (S)-{3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona
- 10 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(3-fenoximetil-fenil)-metanona
- {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(tetraidro-tiopiran-4-il)-metanona
- 15 (5-flúor-indan-1-il)-{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
- {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(tetraidro-piran-4-il)-metanona
- Cicloexil-{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
- 20 (3-Benzoil-fenil)-{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
- {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(2,4,6-trifluoro-fenil)-metanona
- 25 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-il)-metanona
- {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(2-fluoro-piridin-3-il)-metanona
- hidrocloreto de {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-piridin-2-il-metanona
- 30 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(2-metil-piridin-3-il)-metanona

- ((S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il)-(1,2,5-trimetil-1H-pirrol-3-il)-metanona
 (2,4-Dimetil-tiazol-5-il)-((S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il)-metanona
 5 ((S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il)-o-tolil-metanona
 (2-etil-fenil)-{3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-((S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-
 10 [1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il)-metanona
 ((S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il)-furan-3-il-metanona
 (2,5-Dimetil-furan-3-il)-((S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il)-metanona
 15 ((S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il)-(2-metil-furan-3-il)-metanona
 (S)-(2,3-Diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-{3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (S)-(4-flúor-3-metóxi-fenil)-{3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 20 (S)-{3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(3-metil-piridin-4-il)-metanona
 (S)-(2-Bromo-tiofen-3-il)-{3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 25 (S)-{3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(6-fluoro-piridin-3-il)-metanona
 (S)-{3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(3-metil-furan-2-il)-metanona
 ((S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il)-(3-metóxi-tiofen-2-il)-metanona
 30 (4-flúor-2-metil-fenil)-((S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il)-metanona

- (4-flúor-fenil)-{(S)-3-[3-(6-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
- (4-flúor-fenil)-{(S)-3-[3-(5-metil-furan-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
- 5 (4-flúor-fenil)-{(S)-3-[3-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il]-metanona
- {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(2-metil-tiofen-3-il)-metanona
- (4-flúor-fenil)-{(S)-3-[3-tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il]-metanona
- 10 (4-flúor-fenil)-{(S)-3-[3-tiofen-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il]-metanona
- (4-flúor-fenil)-{(S)-3-[3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il]-metanona
- 15 (4-flúor-fenil)-{(S)-3-[3-(3-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il]-metanona
- {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-metanona
- (4-flúor-2-metilamino-fenil)-{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il]-metanona
- 20 (4-flúor-fenil)-{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-metil-1H-pirrol-3-il)-metanona
- (5-Metil-isoxazol-4-il)-{(S)-3-[3-tiofen-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il]-metanona
- 25 (3,4-diflúor-fenil)-{(S)-3-[3-tiofen-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il]-metanona
- (5-Etil-isoxazol-4-il)-{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il]-metanona
- 30 (4-flúor-fenil)-{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(5-metoximetil-isoxazol-4-il)-metanona
- (4-flúor-fenil)-{(S)-3-[3-o-tolil-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il]-metanona

- {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(2-metilamino-fenil)-metanona
 (4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-tiazol-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
 5 (3,4-diflúor-fenil)-[(S)-3-(3-tiazol-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
 (3,4-diflúor-fenil)-[(S)-3-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
 (4-flúor-2-metil-fenil)-[(S)-3-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
 10 (3,4-diflúor-fenil)-[(S)-3-(3-piridin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
 (2-Benzilamino-fenil)-[(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il]-metanona
 15 (5-Metil-isoxazol-4-il)-[(S)-3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
 (4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-pirazin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
 {(S)-3-[3-(4-Dimetilamino-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-flúor-fenil)-metanona
 20 (2,4-diflúor-fenil)-[(S)-3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
 (2,4-diflúor-fenil)-[(S)-3-[3-(2-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il]-metanona
 25 {(S)-3-[3-(2-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona
 (6-flúor-piridin-3-il)-[(S)-3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
 (4-flúor-2-metil-fenil)-[(S)-3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
 30 {(S)-3-[3-(2-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(6-fluoro-piridin-3-il)-metanona

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

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

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

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

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

10 (2,4-diflúor-fenil)-[(S)-3-(3-piridin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona

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

15 (4-flúor-fenil)-{{(S)-3-[3-(2-metil-tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

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

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

20 (3,4-diflúor-fenil)-{{(S)-3-[3-(2-metil-tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

{{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-trifluorometóxi-fenil)-metanona

25 {{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(2-fluoro-piridin-4-il)-metanona

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

6. Composição farmacêutica compreendendo uma quantidade
30 terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com as reivindicações 1 a 5 e um excipiente e/ou portador farmacêuticamente aceitável.

7. Método de tratamento ou prevenção de uma condição em um

mamífero, incluindo um ser humano, o tratamento ou prevenção do qual é afetado ou facilitado pelo efeito neuromodulatório de moduladores alostéricos de mGluR5, compreendendo administração a um mamífero com necessidade de tal tratamento ou prevenção, uma quantidade eficaz de um composto/composição de acordo com as reivindicações 1 a 6.

8. Método de tratamento ou prevenção de uma condição em um mamífero, incluindo um ser humano, o tratamento ou prevenção do qual é afetado ou facilitado pelo efeito neuromodulatório de moduladores alostéricos positivos de mGluR5 (realçador), compreendendo administrar a um mamífero com necessidade de tal tratamento ou prevenção, uma quantidade eficaz de um composto/composição de acordo com as reivindicações 1 a 6.

9. Método útil para o tratamento ou prevenção de distúrbios do sistema nervoso central selecionados do grupo que consiste em transtornos de ansiedade: agorafobia, Transtorno de Ansiedade Generalizada (GAD), Transtorno Obsessivo Compulsivo (OCD), Transtorno do Pânico, Transtorno de Estresse Pós-traumático (PTSD), Fobia Social, outras fobias, transtorno de ansiedade induzido por substâncias, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de um composto/ composição de acordo com as reivindicações 1 a 6.

10. Método útil para o tratamento ou prevenção de distúrbios do sistema nervoso central selecionado do grupo que consiste em transtornos da infância: Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de um composto/ composição de acordo com as reivindicações 1 a 6.

11. Método útil para tratamento ou prevenção de distúrbios do sistema nervoso central selecionados do grupo que consiste em transtornos alimentares (Anorexia Nervosa, Bulimia Nervosa), compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de um composto/ composição de acordo com as reivindicações 1 a 6.

12. Método útil para tratamento ou prevenção de distúrbios do sistema nervoso central selecionados do grupo que consiste em transtornos do humor: Distúrbios bipolares (I & II), Transtorno Ciclotímico, Depressão,

Transtorno Distímico, Transtorno Depressivo Maior, Transtorno do Humor Induzido por Substância, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de um composto/composição de acordo com as reivindicações 1 a 6.

5 13. Método útil para tratamento ou prevenção de distúrbios do sistema nervoso central selecionados do grupo que consiste em transtornos psicóticos: Esquizofrenia, Distúrbio Ilusional, Transtorno Esquizoafetivo, Transtorno Esquizofreniforme, Transtorno psicótico Induzido por Substâncias, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de um composto/ composição de acordo com as reivindicações 1 a 6.

10 14. Método útil para tratamento ou prevenção de distúrbios do sistema nervoso central selecionados do grupo que consiste em distúrbios cognitivos: Delírio, Delírio Persistente Induzido por Substância, Demência, Demência Devido a Doença de HIV, Demência Devido a Doença de Huntington, Demência devido a Doença de Parkinson, Demência do tipo Alzheimer,
15 Demência Persistente Induzida por Substâncias, Comprometimento Cognitivo Brando, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de um composto/ composição de acordo com as reivindicações 1 a 6.

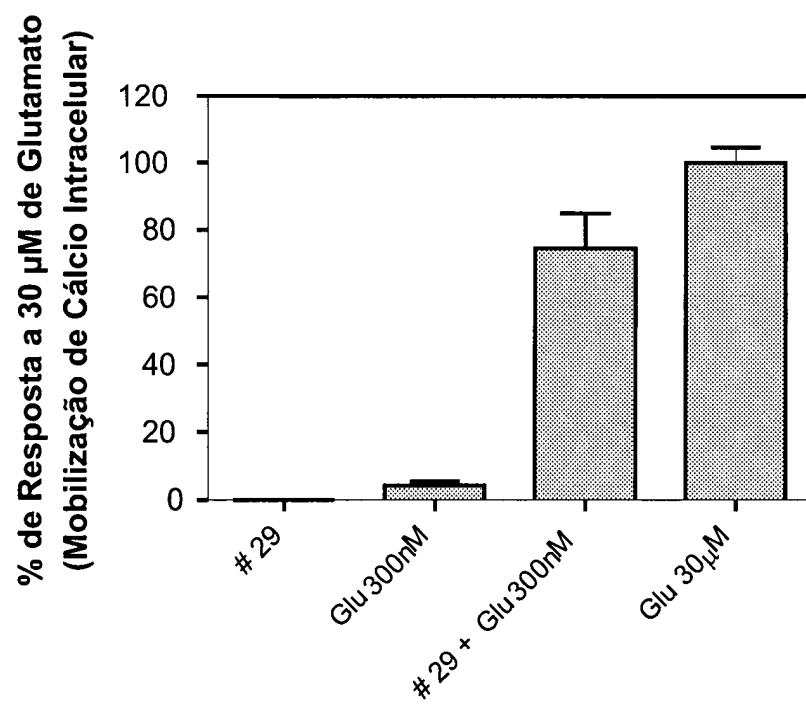
15. Método útil para o tratamento ou prevenção de distúrbios do sistema nervoso central selecionados do grupo que consiste em transtornos
20 da personalidade: Transtorno da personalidade Obsessivo Compulsivo, Esquizóide, Transtorno Esquizotípico, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de um composto/ composição de acordo com as reivindicações 1 a 6.

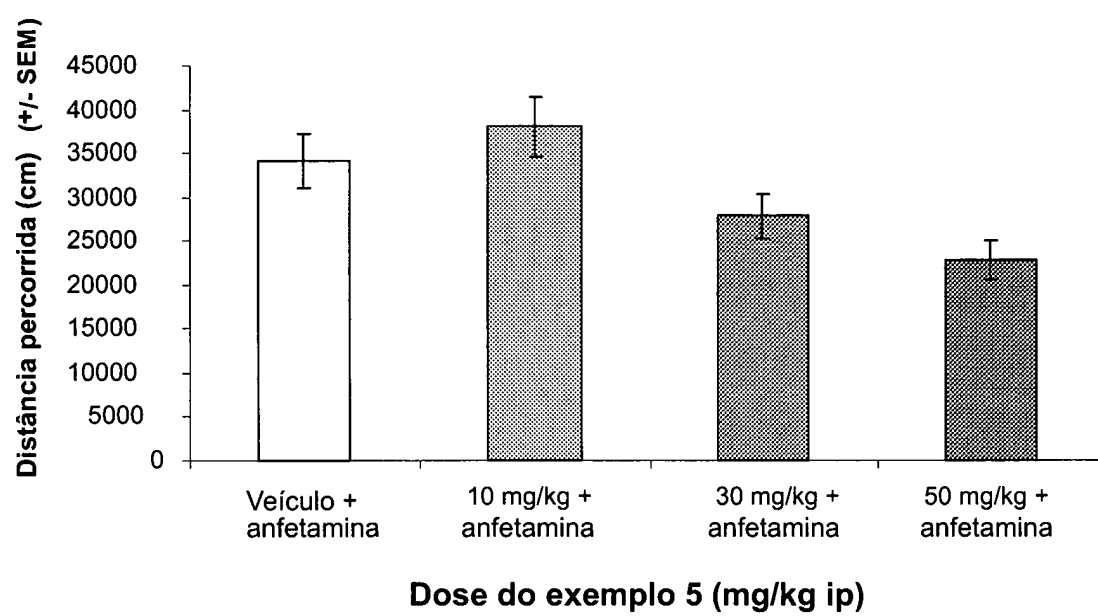
16. Método útil para o tratamento ou prevenção de distúrbios do sistema nervoso central selecionados do grupo que consiste em distúrbios
25 relacionados à substâncias: Abuso do álcool, Dependência de álcool, Abstinência de álcool, Delírio da abstinência de álcool, Transtorno psicótico induzido por álcool, Dependência de Anfetamina, Abstinência de anfetamina, Dependência de cocaína, Abstinência de cocaína, Dependência de Nicotina,
30 Abstinência de nicotina, Dependência de opióide, Abstinência de opióide, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de um composto/ composição de acordo com as reivindicações 1 a 6.

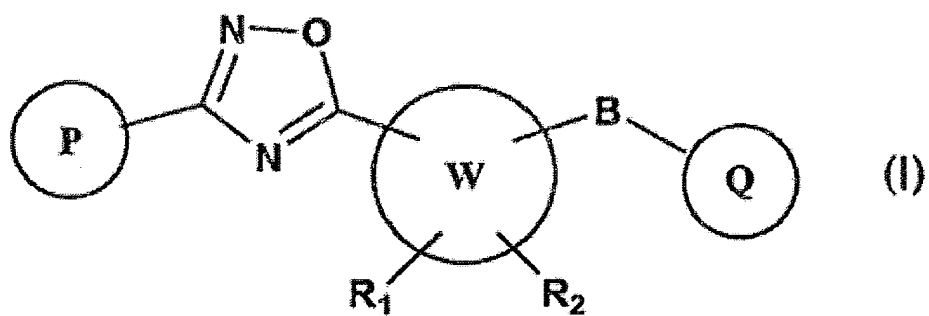
17. Método útil para tratamento ou prevenção de distúrbios inflamatórios do sistema nervoso central selecionados de forma de esclerose múltipla tal como esclerose múltipla benigna, esclerose múltipla remitente reincidente, esclerose múltipla progressiva secundária, esclerose múltipla progressiva primária, esclerose múltipla reincidente progressiva, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de um composto/ composição de acordo com as reivindicações 1 a 6.

18. Emprego de um composto/ composição de acordo com as reivindicações 1 a 6 na produção de um medicamento para um tratamento ou prevenção como definido em qualquer uma das reivindicações 9 a 17.

19. Emprego dos compostos da invenção para preparar traçadores para imageamento de receptores de glutamato metabotrópico.

**Fig. 1**

**Fig. 2**



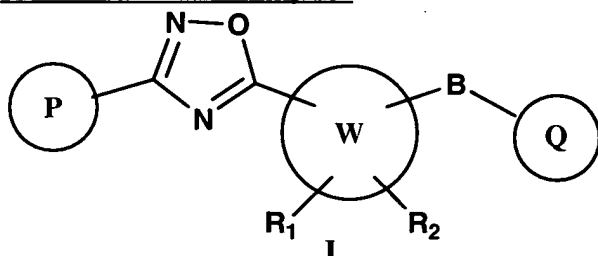
RESUMO

Patente de Invenção: "**DERIVADOS DE OXADIAZOL E SEU EMPREGO COMO MODULADORES ALOSTÉRICOS POSITIVOS DE RECEPTORES METABOTRÓPICOS DE GLUTAMATO**".

- 5 A presente invenção refere-se a novos compostos que são derivados de Oxadiazol de fórmula (I) em que B, P, Q, W, R₁ e R₂ estão definidos na descrição. Os compostos da invenção são úteis na prevenção ou tratamento de distúrbios do sistema nervoso central ou periférico assim como outros distúrbios modulados por receptores de mGluR5.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**DERIVADOS DE OXADIAZOL, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE E SEU USO**".

CAMPO DA INVENÇÃO



5

A presente invenção refere-se a novos compostos de fórmula I como moduladores alostéricos positivos de receptores metabotrópicos - sub-tipo 5 ("mGluR5") que são úteis para o tratamento ou prevenção de distúrbios do sistema nervoso central tais como por exemplo: declínio cognitivo, ambos os sintomas positivo e negativo em esquizofrenia assim como vários outros distúrbios do sistema nervoso central ou periférico nos quais o subtipo mGluR5 de receptor metabotrópico de glutamato está envolvido. A invenção também está direcionada a compostos e composições farmacêuticas na prevenção ou tratamento de tais doenças em que mGluR5 está envolvido.

15 ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Glutamato, o principal transmissor de aminoácidos no sistema nervoso central (CNS) de mamíferos, media neurotransmissão sináptica excitatória através da ativação de canais receptores de receptores ionotrópicos de glutamato (iGluRs, isto é NMDA, AMPA e cainato) e receptores metabotrópicos de glutamato (mGluRs). iGluRs são responsáveis por transmissão excitatória rápida (Nakanishi S e outros, (1998) Brain Res. Rev., 26:230-235) enquanto mGluRs têm um papel mais modulatório que contribui para a boa modulação da eficácia sináptica. O glutamato executa numerosas funções fisiológicas tais como potenciação de longa duração (LTP), um processo que se acredita sustentar a aprendizagem e memória mas também a regulação cardiovascular, percepção sensorial, e o desenvolvimento de plasticidade sináptica. Além disso, o glutamato desempenha um papel importante na fisiopatologia de diferentes doenças neurológicas e psiquiátricas, especialmen-

25

te quando um desequilíbrio na neurotransmissão glutamatérgica ocorre.

Os mGluRs são receptores acoplados à proteína G de sete-transmembrana. Os oito membros da família são classificados em três grupos (Grupos I, II e III) de acordo com sua homologia de sequência e propriedades farmacológicas (Schoepp DD e outros (1999) *Neuropharmacology*, 38:1431-1476). A ativação de mGluRs conduz a uma grande variedade de respostas intracelulares e ativação de diferentes cascatas transducionais. Entre os membros de mGluR, o subtipo 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 de mecanismos mediados pela proteína G. mGluR5 é acoplado à fosfolipase C e estimula hidrólise de fosfoinosítídeo e mobilização de cálcio intracelular.

Foi demonstrado que proteínas de mGluR5 estão localizadas em elementos pós-sinápticos adjacentes à densidade pós-sináptica (Lujan R e outros (1996) *Eur. J. Neurosci.*, 8:1488-500; Lujan R e outros (1997) *J. Chem. Neuroanat.*, 13:219-41) e raramente são detectadas nos elementos pré-sinápticos (Romano C e outros (1995) *J. Comp. Neurol.*, 355:455-69). Receptores de mGluR5 podem por esse motivo modificar as respostas pós-sinápticas ao neurotransmissor ou regular liberação de neurotransmissor.

No CNS, receptores de mGluR5 são abundantes principalmente ao longo do córtex, hipocampo, putâmen-caudado e núcleo acumbente. Como estas áreas cerebrais mostraram estar envolvidas com emoção, processos de motivação e em numerosos aspectos de função cognitiva, prediz-se que moduladores de mGluR5 são de interesse terapêutico.

Uma variedade de indicações clínicas potenciais foi sugerida para ser alvo para o desenvolvimento de moduladores de mGluR seletivo quanto ao subtipo. Estas incluem epilepsia, dor neuropática e inflamatória, numerosos distúrbios psiquiátricos (por exemplo ansiedade e esquizofrenia), distúrbios do movimento (por exemplo doença de Parkinson), neuroproteção (acidente vascular cerebral e lesão da cabeça), enxaqueca e dependência de fármaco/adicção (para revisões, veja Brauner-Osborne H e outros (2000)

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

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

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

O papel de glutamato em processos de memória também foi firmemente estabelecido durante a última década (Martin SJ e outros (2000) Annu. Rev. Neurosci., 23:649-711; Baudry M e Lynch G. (2001) Neurobiol. Learn. Mem., 76:284-297). O uso de camundongos mutantes nulos de mGluR5 sustentou fortemente um papel de mGluR5 em aprendizagem e memória. Estes camundongos apresentam uma perda seletiva em duas tarefas de memória e aprendizagem espacial, e CA1 LTP reduzido (Lu e outros

(1997) J. Neurosci., 17:5196-5205; Schulz B e outros (2001) Neuropharmacology, 41:1-7; Jia Z e outros (2001) Physiol. Behav., 73:793-802; Rodrigues e outros (2002) J. Neurosci., 22:5219-5229).

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

10 A ativação de NMDARs poderia potencializar NMDARs hipofuncionais em circuitação neuronal pertinente à esquizofrenia. Recentes dados *in vivo* fortemente sugerem que a ativação de mGluR5 pode ser um método novo e eficaz para tratar declínio cognitivo e ambos os sintomas positivo e negativo em esquizofrenia (Kinney GG e outros (2003) J. Pharmacol. Exp. Ther., 306(1):116-123).

15 O receptor de mGluR5 por conseguinte está sendo considerado como um alvo de fármaco potencial para tratamento de distúrbios psiquiátricos e neurológicos incluindo doenças tratáveis que neste contexto são transtorno de ansiedade, transtorno de atenção, transtornos alimentares, transtorno do humor, transtornos psicóticos, transtornos cognitivos, distúrbios cognitivos transtornos da personalidade e distúrbios relacionados a substâncias.

20

A maioria dos moduladores de corrente de função de mGluR5 foram desenvolvidos como análogos estruturais de glutamato, quisqualato ou fenilglicina (Schoepp DD e outros (1999) Neuropharmacology, 38:1431-1476) e foi muito desafiada para desenvolver *in vivo* moduladores de mGluR5 ativos e seletivos que agem no sítio de ligação de glutamato. Uma nova possibilidade para desenvolver moduladores seletivos é identificar moléculas que agem através de mecanismos alostéricos, modulando o receptor por ligação a sítio diferente do sítio de ligação ortostérica altamente conservado.

25

30

Moduladores alostéricos positivos de mGluRs emergiram recentemente como novas entidades farmacológicas que oferecem esta alternati-

va atraente. Este tipo de molécula foi descoberto para mGluR1, mGluR2, mGluR4, e mGluR5 (Knoflach F e outros (2001) Proc. Natl. Acad. Sci. EUA., 98:13402-13407; O'Brien JA e outros (2003) Mol. Pharmacol, 64:731-40; Johnson K e outros (2002) Neuropharmacology, 43:291; Johnson MP e outros (2003) J. Med. Chem., 46:3189-92; Marino MJ e outros (2003) Proc. Natl. Acad. Sci. EUA., 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 outros (2004) Biochem. Soc. Trans., 32:881-7). DFB e moléculas relacionadas foram descritos como em moduladores alostéricos positivos de mGluR5 *in vitro* mas com baixa potência (O'Brien JA e outros (2003) Mol. Pharmacol., 64:731-40). Derivados de benzamida foram patenteados (WO 2004/087048; O'Brien JA (2004) J. Pharmacol. Exp. Ther., 309:568-77) e recentemente derivado de aminopirazol foram descritos como moduladores alostéricos positivos de mGluR5 (Lindsley e outros (2004) J. Med. Chem., 47:5825-8; WO 2005/087048). Entre os derivados de aminopirazol CDPPB apresentou efeitos do tipo antipsicóticos atividade *in vivo* em modelos comportamentais de rato (Kinney GG e outros (2005) J. Pharmacol. Exp. Ther., 313:199-206). Este relatório 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).

Derivados de ariloxadiazol foram descritos (WO 04/014902 e WO 04/14881); estes compostos são moduladores alostéricos negativos de receptores de mGluR5. A Publicação Internacional N° WO 01/54507 por Akkadix Corp. descreve piperidina de 4-oxadiazolila como anti-helmínticos. A Publicação Internacional N° WO 03/002559 por laboratórios Smith Kline Beecham descreve piperidina de alquila de oxadiazolila como antagonistas de receptor de orexina.

Nenhum dos compostos especificamente descritos é estruturalmente relacionado aos compostos da presente invenção.

A presente invenção refere-se a um método de tratamento ou

prevenção de uma condição em um mamífero, incluindo um ser humano, cujo tratamento ou prevenção é afetado ou facilitado pelo efeito neuromodulatório de moduladores alostéricos positivos de mGluR5.

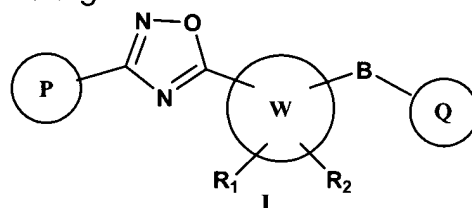
FIGURAS

5 A figura 1 mostra o efeito de 10 μ M do exemplo n°29 da presente invenção sobre culturas de células expressando mGluR5 corticais primárias na ausência ou na presença de glutamato a 300 nM.

A figura 2 mostra que o composto representativo n°5 da invenção atenuou significativamente o aumento em atividade locomotora induzido por anfetamina em doses de 30 e 50 de mg/kg ip.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

De acordo com a presente invenção, existe neste contexto novos compostos da fórmula geral I



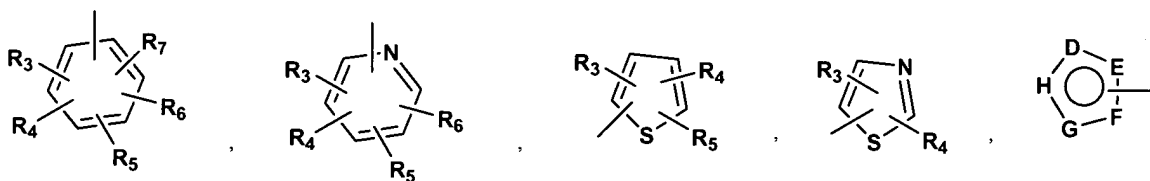
15 ou sais, hidratos ou solvatos farmacologicamente aceitáveis de tais compostos

em que

W representa anel de (C₅-C₇)cicloalquila, (C₃-C₇)heterocicloalquila, (C₃-C₇)heterocicloalquil-(C₁-C₃)alquila ou (C₃-C₇)heterocicloalquenila;

20 R₁ e R₂ representam hidrogênio independentemente, -(C₁-C₆)alquila, -(C₂-C₆)alquenila, -(C₂-C₆)alquinila, arilalquila, heteroarilalquila, hidróxi, amino, aminoalquila, hidroxialquila, -(C₁-C₆)alcóxi ou R₁ e R₂ juntos podem formar um anel de (C₃-C₇)cicloalquila, uma ligação de carbonila C=O ou uma dupla ligação de carbono;

25 P e Q são cada qual independentemente selecionados e denotam uma cicloalquila, uma heterocicloalquila, um grupo arila ou heteroarila de fórmula



R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , e R_7 independentemente são substituintes de hidrogênio, halogênio, $-\text{NO}_2$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquila, $-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ cicloalquila, $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ cicloalquilalquila, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ alquenila, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ alquinila, halo- $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, arila, $-\text{OR}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{NR}_{10})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{COR}_9$, $\text{NR}_8\text{CO}_2\text{R}_9$, $\text{NR}_8\text{SO}_2\text{R}_9$, $-\text{NR}_{10}\text{CO NR}_8\text{R}_9$, $-\text{SR}_8$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_8$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_8$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}_8$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{NR}_8)\text{R}_9$, ou $\text{C}(=\text{NOR}_8)\text{R}_9$; em que opcionalmente dois substituintes são combinados aos átomos intermediários para formar um anel de heterocicloalquila, arila ou heteroarila bicíclico; em que cada anel é também opcionalmente substituído com 1 - 5 grupos halogênio, $-\text{CN}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquila, $-\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ alquila, $-\text{O}-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ cicloalquilalquila, $-\text{O}(\text{arila})$, $-\text{O}(\text{heteroarila})$, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ alquilarila, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ alquil-heteroarila, $-\text{N}((-\text{C}_0-\text{C}_6)\text{alquil})((\text{C}_0-\text{C}_3)\text{alquilarila})$ ou $-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_6)\text{alquil})((\text{C}_0-\text{C}_3)\text{alquileteroarila})$ independentes;

R_8 , R_9 , R_{10} cada qual é independentemente 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- $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquila, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído com 1 - 5 substituintes de halogênio, $-\text{CN}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquila, $-\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ alquila, $-\text{O}-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ cicloalquilalquila, $-\text{O}(\text{arila})$, $-\text{O}(\text{heteroarila})$, $-\text{N}(\text{C}_0-\text{C}_6\text{-alquila})_2$, $-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_6)\text{alquil})((\text{C}_3-\text{C}_7)\text{cicloalquila})$ ou $-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_6)\text{alquil})(\text{arila})$ independentes;

D , E , F , G e H representam independentemente $-\text{C}(\text{R}_3)=$, $-\text{C}(\text{R}_3)=\text{C}(\text{R}_4)-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{S})-$, $-\text{O}-$, $-\text{N}=$, $-\text{N}(\text{R}_3)-$ ou $-\text{S}-$;

B representa uma ligação única, $-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_0-\text{C}_2)\text{alquil}-$, $-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{alquenil}-$, $-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{alquinil}-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8-(\text{C}_0-\text{C}_2)\text{alquil}-$, $-\text{C}(=\text{NR}_8)\text{NR}_9-\text{S}(=\text{O})-(\text{C}_0-\text{C}_2)\text{alquil}-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-(\text{C}_0-\text{C}_2)\text{alquil}-$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_8-(\text{C}_0-\text{C}_2)\text{alquil}-$, $\text{C}(=\text{NR}_8)-(\text{C}_0-\text{C}_2)\text{alquil}-$, $-\text{C}(=\text{NOR}_8)-(\text{C}_0-\text{C}_2)\text{alquil}-$ ou $-\text{C}(=\text{NOR}_8)\text{NR}_9-(\text{C}_0-\text{C}_2)\text{alquil}-$;

R₈ e R₉, independentemente são tais como definidos acima;

Qualquer N pode ser um N-óxido;

A presente invenção inclui ambos os estereoisômeros possíveis e não somente inclui compostos racêmicos mas os enantiômeros individuais
5 também;

onde os seguintes compostos são excluídos:

- (3-(3-(4-butoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)(2-cloropiridin-4-il)metanona
- (S)-(4-flúor-fenil)-{3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
10 piperidin-1-il}-metanona
- (S)-(tiofen-2-il)-{3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
- {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-metil-2-pirazin-2-il-tiazol-5-il)-metanona
- (2,4-diflúor-fenil)-{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
15 piperidin-1-il}-metanona
- {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(3,4,5-triflúor-fenil)-metanona
- {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(5-piridin-2-il-tiofen-2-il)-metanona
20 piperidin-2-il-tiofen-2-il)-metanona
- Ciclopentil-{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
- (3,4-diflúor-fenil)-{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
- Benzotiazol-6-il-{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
25 piperidin-1-il}-metanona
- (3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
- (4-flúor-fenil)-{(S)-3-[3-(2,4,6-triflúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
30 piperidin-1-il}-metanona
- (4-flúor-fenil)-{(S)-3-(3-piridin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il}-metanona

- (4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
- {(S)-3-[3-(2,4-diflúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-flúor-fenil)-metanona
- 5 (4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-p-tolil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
- (4-flúor-fenil)-{(S)-3-[3-(2-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
- (4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-piridin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
- 10 (2-flúor-fenil)-{(S)-3-[2-(3,4-diflúor-fenil)-1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
- (4-flúor-fenil)-{2-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-morfolin-4-il}-metanona
- 15 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-tiofen-3-il-metanona
- (4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
- (3,4-diflúor-fenil)-[(S)-3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
- 20 {3-[3-(4-metóxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-fenil-metanona
- {3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-fenil-metanona
- 25 (4-flúor-fenil)-[3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
- (3-flúor-fenil)-[3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
- (4-flúor-fenil)-{3-[3-(3-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
- 30 (3-flúor-fenil)-{3-[3-(3-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

- (4-flúor-fenil)-{3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
- (3-flúor-fenil)-{3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
- 5 (R)-(4-flúor-fenil)-{3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
- {{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(2-feniltiazol-4-il)-metanona
- 10 {{{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(2-metil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-metanona
- {{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-[1,2,3]tiadiazol-4-il-metanona
- Benzotiazol-2-il-{{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
- 15 {{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-3-il)-metanona
- (1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-{{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
- 20 {{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-trifluorometil-fenil)-metanona
- 4-{{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carbonil}-benzonitrila
- {{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-isoxazol-5-il-metanona
- 25 (3-Cloro-4-flúor-fenil)-{{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
- {{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(2-fenil-2H-pirazol-3-il)-metanona
- {{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-metanona
- 30 (4-flúor-3-metil-fenil)-{{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

(E)-3-(4-flúor-fenil)-1-{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-propenona

1-(4-{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carbonil}-piperidin-1-il)-etanona

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

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

10 (3,4-diflúor-fenil)-{(S)-3-[3-(4-nitro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona.

Para se evitar dúvida deve ser entendido que nesta especificação "(C₁-C₆)" significa um grupo carbono tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono. "(C₀-C₆)" significa um grupo carbono tendo 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono.

15 Nesta especificação "C" significa um átomo de carbono.

Na definição acima, o termo "(C₁-C₆)alquila" inclui grupo tal como metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutyla, *sec*-butyla, *terc*-butyla, pentila, isopentila, neopentila, *terc*-pentila, hexila ou similares.

20 "(C₂-C₆)alquenila" inclui grupo tal como etenila, 1-propenila, alila, isopropenila, 1-butenila, 3-butenila, 4-pentenila e similares.

"(C₂-C₆)alquinila" inclui grupo tal como etinila, propinila, butinila, pentinila e similares.

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

25 "Cicloalquila" refere-se a um carbociclo opcionalmente substituído do contendo nenhum heteroátomo, inclui carbociclos saturados mono-, bi-, e tricíclico, assim como sistemas de anel fundido. Tais sistemas de anel fundido podem incluir no anel que é parcialmente ou completamente não-saturado tal como um anel de benzeno para formar sistemas de anel fundido tais como carbociclos benzo fundidos. Cicloalquila inclui tais sistemas de anel fundido tal como sistemas de anel espirofundido. Exemplos de cicloalquila incluem ciclopropila, ciclobutyla, ciclopentila, cicloexila, decaidronaftaleno, adamantano, indanila, fluorenila, 1,2,3,4-tetraidronaftaleno e similares.

30

"Heterocicloalquila" refere-se a um carbociclo opcionalmente substituído contendo pelo menos um heteroátomo independentemente selecionado de O, N, S. Inclui carbociclos saturados mono-, bi-, e tricíclicos, assim como sistemas de anel fundido. Tais sistemas de anel fundido podem

5 incluir um anel que é parcialmente ou completamente não-saturado tal como um anel de benzeno para formar sistemas de anel fundido tais como carbociclos benzo fundidos. Exemplos de heterocicloalquila incluem piperidina, piperazina, morfolina, tetraidrotiofeno, indolina, isoquinolina e similares.

"Arla" inclui grupo (C₆-C₁₀)arila tal como fenila, 1-naftila, 2-naftila

10 e similares.

"Arlalquila" inclui grupo (C₆-C₁₀)aril-(C₁-C₃)alquila tal como grupo benzila, grupo 1-feniletila, grupo 2-feniletila, grupo 1-fenilpropila, grupo 2-fenilpropila, grupo 3-fenilpropila, grupo 1-naftilmetila, grupo 2-naftilmetila ou similares.

15 "Heteroarila" inclui grupo heterocíclico de 5 - 10 membros contendo 1 a 4 heteroátomos selecionados de oxigênio, nitrogênio ou enxofre para formar um anel como furila (anel de furano), benzofuranila (anel de benzofurano), tienila (anel de tiofeno), benzotiofenila (anel de benzotiofeno), pirrolila (anel pirrol), imidazolila (anel de imidazol), pirazolila (anel de pirazol),

20 tiazolila (anel de tiazol), isotiazolila (anel de isotiazol), triazolila (anel de triazol), tetrazolila (anel de tetrazol), piridila (anel de piridina), pirazinila (anel de pirazina), pirimidinila (anel de pirimidina), piridazinila (anel de piridazina), indolila (anel de indol), isoindolila (anel isoindol), benzoimidazolila (anel de benzimidazol), grupo purinila (anel de purina), quinolila (anel de quinolina),

25 ftalazinila (anel de ftalazina), naftiridinila (anel de naftiridina), quinoxalinila (anel de quinoxalina), cinolila (anel de cinolina), pteridinila (anel de pteridina), oxazolila (anel de oxazol), isoxazolila (anel de isoxazol), benzoxazolila (anel de benzoxazol), benzotiazolila (anel de benzotiazol), furazanila (anel de furazana) e similares.

30 "Heteroarilalquila" inclui grupo heteroaril-(C₁-C₃-alquila), em que exemplos de heteroarila são os mesmos como aqueles ilustrados na definição anterior, tais como grupo 2-furilmetila, grupo 3-furilmetila, grupo 2-tienil-

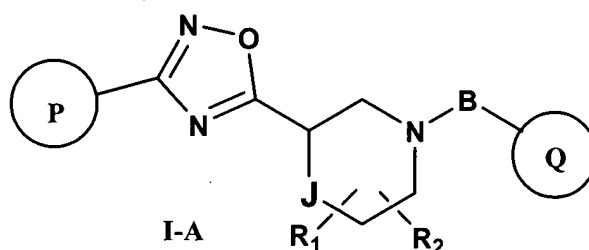
metila, grupo 3-tienilmetila, grupo 1-imidazolilmetila, grupo 2-imidazolilmetila, grupo 2-tiazolilmetila, grupo 2-piridilmetila, grupo 3-piridilmetila, grupo 1-quinolilmetila ou similares.

"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 farmacologicamente aceitável como água de preferência; tal solvente pode não interferir com a atividade biológica do soluto.

"Opcionalmente" significa que o(s) evento(s) subsequentemente descrito(s) pode(m) ou não pode(m) ocorrer(em), e inclui ambos o(s) evento(s), que ocorre(m), e eventos que não ocorrem.

O termo "substituído" refere-se à substituição com o substituinte ou substituintes nomeados, graus múltiplos de substituição sendo deixado a menos que de outra forma declarado.

Compostos preferidos da presente invenção são compostos da fórmula I-A descritos abaixo

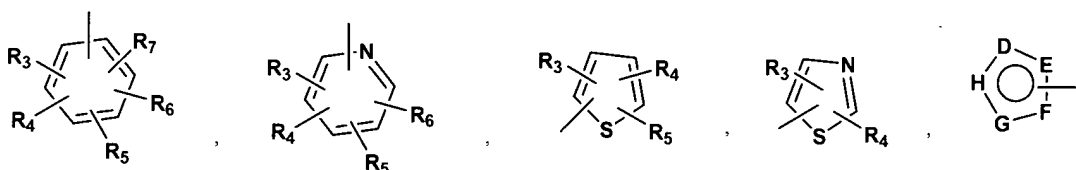


ou sais, hidratos ou solvatos farmacologicamente aceitáveis de tais compostos

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 (C_3-C_7) cicloalquila, uma ligação de carbonila $C=O$ ou um dupla ligação de carbono;

P e Q são cada qual independentemente selecionados e denotam uma cicloalquila, uma heterocicloalquila, um grupo arila ou heteroarila de fórmula



5 $R_3, R_4, R_5, R_6,$ e R_7 independentemente são substituintes de hidrogênio, halogênio, $-\text{NO}_2$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, $-(\text{C}_3\text{-C}_6)$ cicloalquila, $-(\text{C}_3\text{-C}_7)$ cicloalquilalquila, $-(\text{C}_2\text{-C}_6)$ alquenila, $-(\text{C}_2\text{-C}_6)$ alquinila, halo- $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, arila, $-\text{OR}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{NR}_{10})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{COR}_9$, $\text{NR}_8\text{CO}_2\text{R}_9$, $\text{NR}_8\text{SO}_2\text{R}_9$, $-\text{NR}_{10}\text{CO NR}_8\text{R}_9$, $-\text{SR}_8$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_8$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_8$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-O-R}_8$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{NR}_8)\text{R}_9$, ou $\text{C}(=\text{NOR}_8)\text{R}_9$; em que opcionalmente dois substituintes são combinados aos átomos intermediários para formar um anel de heterocicloalquila, arila ou heteroarila bicíclico; em que cada anel é também opcionalmente substituído com 1 - 5 grupos halogênio, $-\text{CN}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, $-\text{O}-(\text{C}_0\text{-C}_6)$ alquila, $-\text{O}-(\text{C}_3\text{-C}_7)$ cicloalquilalquila, $-\text{O}(\text{arila})$, $-\text{O}(\text{heteroarila})$, $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alquilarila, $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alquil-heteroarila, $-\text{N}((\text{C}_0\text{-C}_6)\text{alquil})((\text{C}_0\text{-C}_3)\text{alquilarila})$ ou $-\text{N}((\text{C}_0\text{-C}_6)\text{alquil})((\text{C}_0\text{-C}_3\text{-})\text{alquileteroarila})$ independentes;

15 R_8, R_9, R_{10} cada qual é independentemente hidrogênio, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ cicloalquila, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ cicloalquilalquila, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ alquenila, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ alquinila, halo- $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído com 1 - 5 substituintes de halogênio, $-\text{CN}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, $-\text{O}-(\text{C}_0\text{-C}_6)$ alquila, $-\text{O}-(\text{C}_3\text{-C}_7)$ cicloalquilalquila, $-\text{O}(\text{arila})$, $-\text{O}(\text{heteroarila})$, $-\text{N}(\text{C}_0\text{-C}_6\text{-alquila})_2$, $-\text{N}((\text{C}_0\text{-C}_6)\text{alquil})((\text{C}_3\text{-C}_7\text{-})\text{cicloalquila})$ ou $-\text{N}((\text{C}_0\text{-C}_6)\text{alquil})(\text{arila})$ independentes;

20 D, E, F, G e H representam independentemente $-\text{C}(\text{R}_3)=$, $-\text{C}(\text{R}_3)=\text{C}(\text{R}_4)-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{S})-$, $-\text{O}-$, $-\text{N}=$, $-\text{N}(\text{R}_3)-$ ou $-\text{S}-$;

25 B representa uma ligação única, $-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_0\text{-C}_2)$ alquila-, $-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_2\text{-C}_6)$ alquenila-, $-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_2\text{-C}_6)$ alquinil-, $-\text{C}(=\text{O})\text{-O-}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8-(\text{C}_0\text{-C}_2)$ alquil-, $-\text{C}(=\text{NR}_8)\text{NR}_9\text{-S}(=\text{O})-(\text{C}_0\text{-C}_2)$ alquil-, $-\text{S}(=\text{O})_2-(\text{C}_0\text{-C}_2)$ alquil-, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_8-(\text{C}_0\text{-C}_2)$ alquil-, $\text{C}(=\text{NR}_8)-(\text{C}_0\text{-C}_2)$ alquil-, $-\text{C}(=\text{NOR}_8)-(\text{C}_0\text{-C}_2)$ alquil - ou $-\text{C}(=\text{NOR}_8)\text{NR}_9-(\text{C}_0\text{-C}_2)$ alquil -;

30 R_8 e R_9 , independentemente são como definido acima;

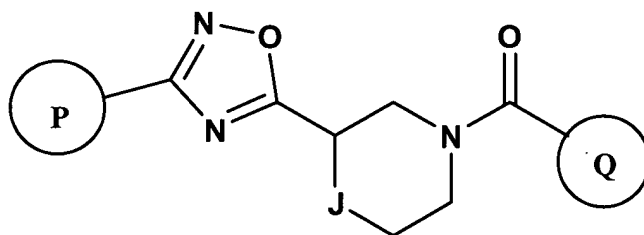
J representa uma ligação única, $-C(R_{11})(R_{12})$, $-O-$, $-N(R_{11})-$ ou $-S-$;

R_{11} , R_{12} são independentemente 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 - 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 somente compostos racêmicos, mas os enantiômeros individuais também.

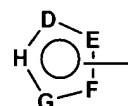
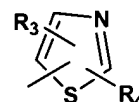
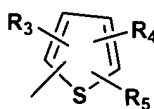
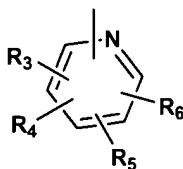
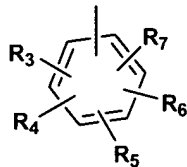
Compostos mais preferidos da presente invenção são compostos de fórmula I-B



I-B

ou sais, hidratos ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis de tais compostos em que

P e Q são cada qual independentemente selecionados e denotam uma cicloalquila, uma heterocicloalquila, um grupo arila ou 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 aos átomos intermediários para formar um anel de heterocicloalquila, arila ou heteroarila bicíclico; em que cada anel é também opcionalmente substituído com 1 - 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, $-O-(C_1-C_3)$ alquil-heteroarila, $-N((-C_0-C_6)alquil)((C_0-C_3)alquilarila)$ ou $-N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_3)alquileteroarila)$ independentes;

R_8 , R_9 , R_{10} cada qual é independentemente 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 - 5 substituintes de halogênio, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-O-(C_0-C_6)$ alquila, $-O-(C_3-C_7)$ cicloalquilalquila, $-O(arila)$, $-O(heteroarila)$, $-N(C_0-C_6)alquila)_2$, $-N((C_0-C_6)alquil)((C_3-C_7)cicloalquila)$ ou $-N((C_0-C_6)alquil)(arila)$ independentes;

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

J representa uma ligação única, $-C(R_{11})(R_{12})$, $-O-$, $-N(R_{11})-$ ou $-S-$;

R_{11} , R_{12} são independentemente 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 - 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 somente compostos racêmicos mas os enantiômeros individuais também.

Compostos especificamente preferidos são:

(4-flúor-fenil)-{5-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3,6-di-

- hidro-2H-piridin-1-il}-metanona
 (4-flúor-fenil)-{2-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-
 pirrolidin-1-il}-metanona
 2-flúor-5-((S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-
 5 1-carbonil)-benzonitrila
 (S)-{3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(3-
 metil-isoxazol-4-il)-metanona
 (S)-{3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(5-
 metil-isoxazol-4-il)-metanona
 10 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(3-
 fenoximetil-fenil)-metanona
 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-
 (tetraidro-tiopiran-4-il)-metanona
 (5-flúor-indan-1-il)-{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-
 15 piperidin-1-il}-metanona
 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-
 (tetraidro-piran-4-il)-metanona
 Ciclo-hexil-{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-
 1-il}-metanona
 20 (3-Benzoil-fenil)-{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-
 piperidin-1-il}-metanona
 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(2,4,6-
 triflúor-fenil)-metanona
 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-
 25 metil-[1,2,3]tiadiazol-5-il)-metanona
 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(2-
 flúor-piridin-3-il)-metanona
 Cloridrato de {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-piridin-2-il-metanona
 30 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(2-
 metil-piridin-3-il)-metanona
 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(1,2,5-

- trimetil-1H-pirrol-3-il)-metanona
 (2,4-Dimetil-tiazol-5-il)-{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-o-tolil-
- 5 metanona
 (2-etil-fenil)-{3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
- 10 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-furan-3-il-metanona
 (2,5-Dimetil-furan-3-il)-{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(2-
- 15 metil-furan-3-il)-metanona
 (S)-(2,3-Di-hidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-{3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (S)-(4-flúor-3-metóxi-fenil)-{3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
- 20 (S)-{3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(3-metil-piridin-4-il)-metanona
 (S)-(2-Bromo-tiofen-3-il)-{3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (S)-{3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(6-
- 25 flúor-piridin-3-il)-metanona
 (S)-{3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(3-metil-furan-2-il)-metanona
 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(3-metóxi-tiofen-2-il)-metanona
- 30 (4-flúor-2-metil-fenil)-{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (4-flúor-fenil)-{(S)-3-[3-(6-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-

- piperidin-1-il}-metanona
 (4-flúor-fenil)-{(S)-3-[3-(5-metil-furan-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-
 piperidin-1-il}-metanona
 (4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-
 5 il]-metanona
 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(2-
 metil-tiofen-3-il)-metanona
 (4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-
 il]-metanona
 10 (4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-tiofen-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-
 il]-metanona
 (4-flúor-fenil)-{(S)-3-[3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-
 il]-piperidin-1-il}-metanona
 (4-flúor-fenil)-{(S)-3-[3-(3-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-
 15 piperidin-1-il}-metanona
 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(3-
 trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-metanona
 (4-flúor-2-metilamino-fenil)-{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadia-
 zol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 20 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-
 metil-1H-pirrol-3-il)-metanona
 (5-metil-isoxazol-4-il)-[(S)-3-(3-tiofen-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-
 piperidin-1-il]-metanona
 (3,4-diflúor-fenil)-[(S)-3-(3-tiofen-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-
 25 piperidin-1-il]-metanona
 (5-etil-isoxazol-4-il)-{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-
 piperidin-1-il}-metanona
 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(5-
 metoximetil-isoxazol-4-il)-metanona
 30 (4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-o-tolil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-
 metanona
 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(2-

- metilamino-fenil)-metanona
 (4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-tiazol-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
 (3,4-diflúor-fenil)-[(S)-3-(3-tiazol-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
 5 (3,4-diflúor-fenil)-[(S)-3-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
 (4-flúor-2-metil-fenil)-[(S)-3-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
 10 (3,4-diflúor-fenil)-[(S)-3-(3-piridin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
 (2-Benzilamino-fenil)-[(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
 (5-metil-isoxazol-4-il)-[(S)-3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
 15 (4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-pirazin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
 {(S)-3-[3-(4-Dimetilamino-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il)-(4-flúor-fenil)-metanona
 20 (2,4-diflúor-fenil)-[(S)-3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
 (2,4-diflúor-fenil)-[(S)-3-[3-(2-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
 {(S)-3-[3-(2-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il)-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona
 25 (6-flúor-piridin-3-il)-[(S)-3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
 (4-flúor-2-metil-fenil)-[(S)-3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
 30 {(S)-3-[3-(2-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il)-(6-flúor-piridin-3-il)-metanona
 {(S)-3-[3-(2,4-diflúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il)-(5-

- metil-isoxazol-4-il)-metanona
 {(S)-3-[3-(2,4-difluór-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(6-flúor-piridin-3-il)-metanona
 {(S)-3-[3-(2,4-difluór-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-flúor-2-metil-fenil)-metanona
 5 (3,4-difluór-fenil)-{(S)-3-[3-(2,4-difluór-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (2,4-difluór-fenil)-{(S)-3-[3-(2,4-difluór-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 10 (2,4-difluór-fenil)-[(S)-3-(3-piridin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
 (4-flúor-2-metil-fenil)-{(S)-3-[3-(2-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (4-flúor-fenil)-{(S)-3-[3-(2-metil-tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 15 (6-flúor-piridin-3-il)-{(S)-3-[3-(2-metil-tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (2,4-difluór-fenil)-{(S)-3-[3-(2-metil-tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 20 (3,4-difluór-fenil)-{(S)-3-[3-(2-metil-tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-trifluorometóxi-fenil)-metanona
 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(2-flúor-piridin-4-il)-metanona
 25 {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(3-flúor-piridin-4-il)-metanona

A presente invenção refere-se aos sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis de compostos da fórmula I ou veículos ou excipientes farmacêuticamente 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 do qual é afetado ou facilitado pelo efeito neuromodulatório de moduladores alostéricos de mGluR5 e moduladores alostéricos particularmente positivos.

5 A presente invenção refere-se a um método útil para tratar ou prevenir vários periféricos e distúrbios do sistema nervoso central tais como tolerância ou dependência, ansiedade, depressão, doença psiquiátrica tal como psicose, dor inflamatória ou neuropática, falha de memória, doença de Alzheimer, isquemia, abuso e adição de fármaco, como definido nas reivindicações anexas.

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

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

20 MÉTODOS DE SÍNTESE

Compostos de fórmula geral I podem ser preparados por métodos conhecidos na técnica de síntese orgânica como apresentado em parte pelos esquemas de síntese seguintes. É bem entendido que em todos os esquemas descritos abaixo, grupos de proteção para grupos sensíveis ou reativo são empregados onde necessário de acordo com princípios gerais de química. Grupos de proteção são manipulados de acordo com métodos padrões de síntese orgânica (Green T.W. e Wuts P.G.M. (1991) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley et Sons). Estes grupos são removidos em uma fase conveniente da síntese de composto empregando métodos que são facilmente aparente para aquele versado na técnica. A seleção de processo assim como as condições de reação e ordem de sua execução

serão consistente com a preparação de compostos de fórmula I.

O composto de fórmula I pode ser representado como uma mistura de enantiômeros, que pode ser resolvido no *R* ou *S*-enantiômeros puro individuais. Se por exemplo, um enantiômero particular do composto de fórmula I é desejado, ele pode ser preparado através de síntese assimétrica, ou por derivação com um auxiliar quiral, em que a mistura diastereomérica resultante é separada e o grupo auxiliar clivado para fornecer os enantiômeros desejados puros. Alternativamente, onde a molécula contém um grupo funcional básico tal como amino, ou um grupo funcional ácido tal como carboxila, esta resolução pode ser convenientemente realizada através de cristalização fracional de vários solventes, dos sais dos compostos de fórmula I com ácido ativo óptico ou por outros métodos conhecidos na literatura, por exemplo cromatografia de coluna quiral.

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

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

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

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

em que

P e Q são cada qual independentemente arila ou heteroarila tal como descrito acima

B representa -C(=O)-(C₀-C₂)alquil -; - S(=O)₂-(C₀-C₂)alquil-.

A amidoxima de material de partida pode ser preparada por mé-

todos conhecidos na técnica de síntese orgânica como apresentado em parte pelo seguinte Esquema 1 de síntese.

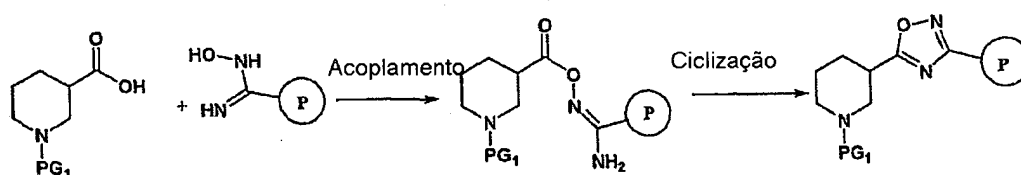
Esquema 1



5

Por sua vez, um derivado de nitrila (por exemplo 4-flúor-benzonitrila) é reagido com hidroxilamina sob condições neutras ou básicas tais como trietilamina, diisopropil-etilamina, carbonato de sódio, hidróxido de sódio e similares em um solvente adequado (por exemplo álcool de metila, álcool de etila). A reação procede tipicamente deixando a temperatura de reação aquecer lentamente de temperatura ambiente a 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 outros; J.Med.Chem.; EN; 41; 13; 1998; 2411-2423, Lila, Christine; Gloanec, Philippe; Cadet, Laurence; Herve, Yolande; Fournier, Jean; e outros.; Synth.Comm.; EN; 28; 23; 1998; 4419-4430 e veja: Sendzik, Martin; Hui, Hon C.; Tetrahedron Lett.; EN; 44; 2003; 8697-8700 e referências nestes quanto reação sob condições neutras).

20 Esquema 2



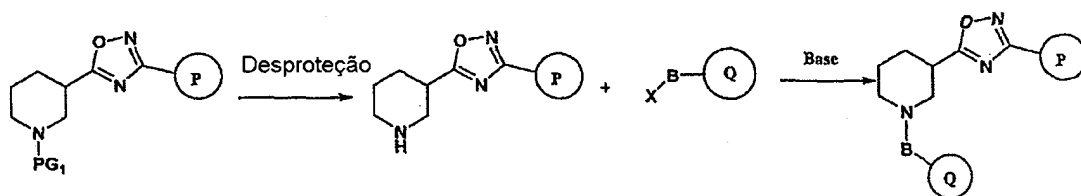
O derivado de amidoxima substituída (descrito no Esquema 1) pode ser convertido a um derivado de acil-amidoxima empregando o método descrito no Esquema 2. No Esquema 2, PG₁ é um grupo de proteção de amino tal como terc-butiloxicarbonila, benziloxicarbonila, etoxicarbonila, benzila e similares. A reação 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-carbodiimi-

25

da), na presença de uma base adequada tal como trietilamina, diisopropil-
etilamina, em um solvente adequado (por exemplo tetraidrofurano, dicloro-
metano, N,N-dimetilformamida, dioxano). Tipicamente, um cocatalisador tal
como HOBT (hidróxi-benzotriazol), HOAT (1-hidróxi-7-azabenzotriazol) tam-
bém pode estar presente na mistura de reação. A reação procede tipicamen-
te 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
acil-amidoxima intermediário. A reação de ciclização pode ser efetuada de
modo térmico 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 outros.; Chem.Pharm.Bull.; EN; 47; 1; 1999; 120 - 122). O pro-
duto da reação pode ser isolado e purificado empregando técnicas padrões,
tais como extração, cromatografia, cristalização, destilação, e outras mais.

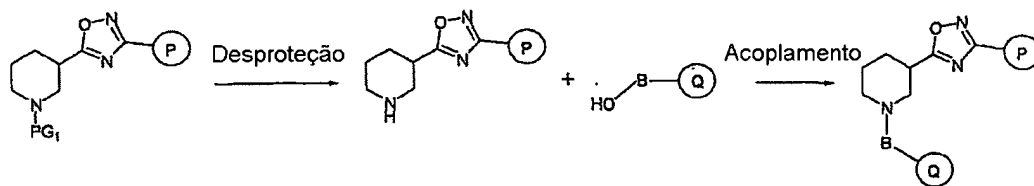
A etapa final pode ser realizada ou por um processo descrito no
Esquema 3 ou por um processo descrito no Esquema 4.

Esquema 3



Tal como mostrado no Esquema 3, grupos de proteção PG₁ são
removidos empregando métodos padrões. No Esquema 3, B é tal como defi-
nido acima, X é halogênio, por exemplo o derivado de piperidina é reagido
com um cloreto de acila de heteroarila ou arila empregando método que é
facilmente aparente para aquele versado na técnica. A reação pode ser
promovida por uma base tal como trietilamina, diisopropilamina, piridina em
um solvente adequado (por exemplo tetraidrofurano, diclorometano). A rea-
ção procede tipicamente deixando a temperatura de reação para aquecer
lentamente a partir de 0°C até temperatura ambiente durante um tempo na
faixa de cerca de 4 até 12 horas.

Esquema 4



Tal como mostrado no Esquema 4, grupos de proteção PG_1 são removidos empregando métodos padrões. A reação de acoplamento pode ser promovida por acoplagem de agentes conhecidos na técnica de síntese orgânica tal como EDCI (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida), DCC (N,N'-dicicloexil-carbodiimida) ou por agentes de acoplamento suportados por polímero tais como carbodiimida suportada por polímero (PS-DCC, ex Argonaut Technologies), na presença de uma base adequada tal como trietilamina, diisopropil-etilamina, em um solvente adequado (por exemplo tetrahydrofurano, diclorometano, N,N-dimetilformamida, dioxano). Tipicamente, um cocatalisador tal como HOBT (1-hidróxi-benzotriazol), HOAT (1-hidróxi-7-azabenzotriazol) e similares também podem estar presentes na mistura de reação. A reação procede tipicamente à temperatura ambiente durante um tempo na faixa de cerca de 2 horas até 12 horas.

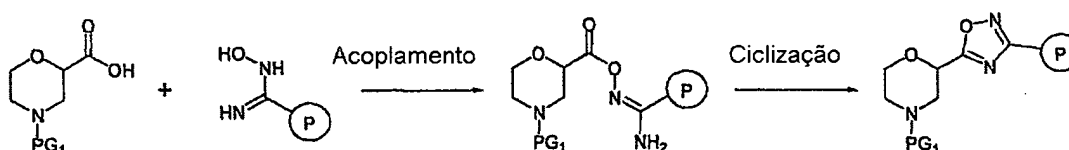
Os compostos de fórmula I em que W é um anel de morfolina 2-substituído podem ser preparados de acordo com as sequências sintéticas ilustradas nos Esquemas 5 - 6.

em que

P e Q são cada qual independentemente arila ou heteroarila como descrito acima

B representa $-C(=O)-(C_0-C_2)\text{alquil}-$; $-S(=O)_2-(C_0-C_2)\text{alquila}-$.

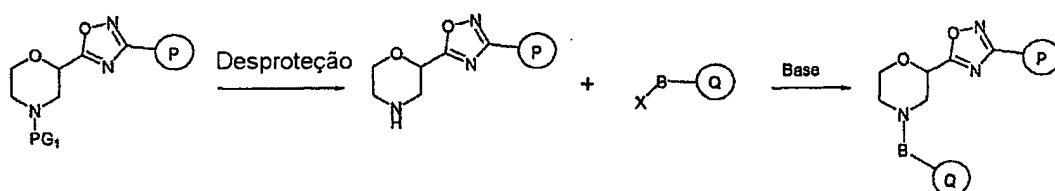
Esquema 5



No Esquema 5, um derivado de amidoxima substituído (descrito no Esquema 1) pode ser convertido a um derivado de acil-amidoxima, através de reação com um derivado de morfolina, por um processo similar àque-

le descrito no Esquema 2. Similarmente, o derivado de acil-amidoxima pode ser ciclizado para um derivado de 1,2,4-oxadiazol de acordo com um processo descrito no Esquema 2.

Esquema 6



5

No Esquema 6, grupos de PG₁ são removidos empregando métodos padrões. A reação de acoplamento ilustrada no Esquema 6 é similar àquela descrita nos Esquema 3 e 4 (quando X = OH).

Os compostos de fórmula I em que W é um anel de piperazina 2-substituído pode estar preparado de acordo com as sequências sintéticas ilustradas nos Esquemas 7 - 9.

10

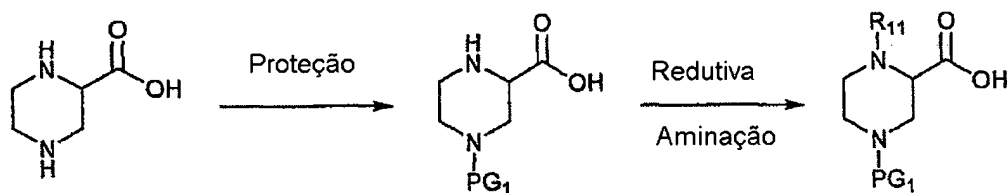
em que

P e Q são cada qual independentemente arila ou heteroarila como descrito acima

15

B representa -C(=O)-(C₀-C₂)alquil -; -S(=O)₂-(C₀-C₂)alquila-.

Esquema 7

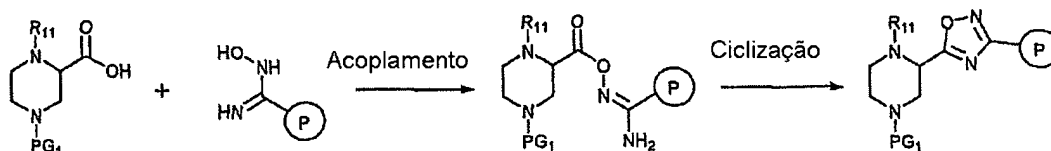


20

No Esquema 7, ácido piperazina-2-carboxílico é seletivamente protegido no átomo de nitrogênio na posição 4. PG₁ é um grupo de proteção de amino tal como t-butiloxycarbonila e similares. Esta reação pode ser realizada empregando os agentes tais como 2-(boc-oximino)-2-fenilacetonitrila, di-terc-butil-dicarbonato e similares em um solvente orgânico adequado (por exemplo dioxano, tetraidrofurano) em mistura com água. Tipicamente, o pH da mistura de reação será ajustado para um valor na faixa de 8 a 12, por

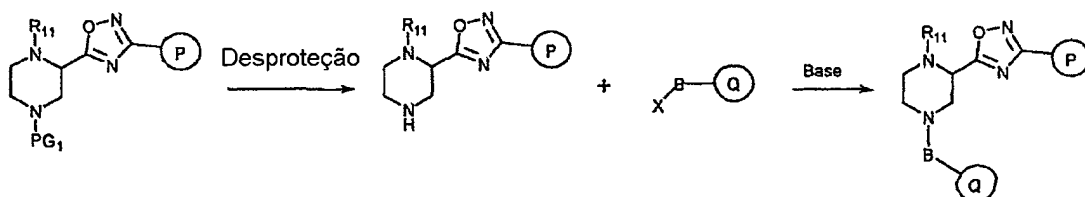
adição de uma base adequada tal como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, trietilamina e similares. A reação procede tipicamente à temperatura ambiente durante um tempo na faixa de cerca de 1 hora até 4 horas (veja por exemplo: Bigge, Christopher F.; Fenos, Sheryl J.; Novak, Perry M.; Drummond, James T., e outros.; Tetrahedron Letters; 30, 39; 1989; 5193-5196 e WO 2004/022061). O derivado de piperazina protegido por N⁴ pode ser convertido em um derivado de piperazina substituído na posição 1, empregando condições padrões quanto aminação redutiva. R₁₁ pode ser por exemplo C₁-C₆-alquila, C₃-C₆-cicloalquila, C₃-C₇-cicloalquilalquila, arilalquila, heteroarilalquila. A reação pode ser realizada por reação do derivado de piperazina protegido por N⁴ com um aldeído ou uma cetona (por exemplo, formaldeído), na presença de um agente de redução adequado como triacetóxi-boroidreto de sódio, ciano-boroidreto de sódio, boroidreto de sódio e similares, em um solvente adequado tal como acetonitrila, tetraidrofurano, metanol, etanol, 1,2-dicloroetano e similares. Tipicamente, adição de um ácido para diminuir o pH da mistura de reação a um pH de menos que aproximadamente 7 pode ser necessário efetuar a reação, em que o ácido é adicionado como necessário e o ácido é tal como ácido acético, ácido clorídrico e similares. A reação procede tipicamente à temperatura ambiente durante um tempo na faixa de cerca de 2 horas até 4 horas.

Esquema 8



No Esquema 8, um derivado de amido-oxima substituído (descrito no Esquema 1) pode ser convertido em um derivado de acil-amido-oxima, por reação com um derivado de piperazina (como descrito no Esquema 8), através de um processo similar àquele descrito no Esquema 2. Similarmente, o derivado de acil-amido-oxima pode ser ciclizado para um derivado de 1,2,4-oxadiazol de acordo com um processo descrito no Esquema 2.

Esquema 9



No Esquema 9, grupos de PG₁ são removidos empregando métodos padrões. A reação de acoplamento ilustrada no Esquema 9 é similar àquelas descritas nos Esquema 3 e 4 (X = halogênio, OH).

- 5 Os compostos de Fórmula I que são básicos em natureza podem formar uma ampla variedade de sais farmaceuticamente aceitáveis diferente com vários ácidos inorgânicos e orgânicos. Estes sais são facilmente preparados por tratamento dos compostos de base com uma quantidade substancialmente equivalente do mineral escolhido ou ácido orgânico em um
- 10 solvente orgânico adequado 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 são pretendidos para ilustrar a invenção. O dado físico fornecido para os compostos exemplificados é
- 15 consistente com a estrutura nomeada desses compostos.

EXEMPLOS

A menos que de outra forma notado, todos os materiais de partida foram obtidos dos fornecedores comerciais e empregados sem purificação adicional.

- 20 Especificamente, a abreviação seguinte pode ser empregada nos exemplos e ao longo da especificação.

g (gramas)	ta (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)	¹ H (próton)

AcOEt (acetato de etila)	Na ₂ SO ₄ (sulfato de sódio)
K ₂ CO ₃ (carbonato de potássio)	MgSO ₄ (sulfato de magnésio)
CDCl ₃ (clorofórmio deuterado)	HOBT (1-hidroxibenzotriazol)
EDC.HCl (1-3(Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, cloridrato)	RT (Tempo de Retenção)
EtOH (álcool etílico)	NaOH (hidróxido de sódio)
% (por cento)	h (hora)
DCM (diclorometano)	HCl (ácido clorídrico)
DIEA (amina de etila de diisopropila)	n-BuLi (n-butil lítio)
Pf (ponto de fusão)	THF (tetraidrofurano)

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

Espectros de ¹H de RMN foram registrados em um Brucker 500 MHz ou em um Brucker 300MHz. Desvios químicos são expressados em partes por milhões (ppm, δ unidades). Constantes acoplamentos estão em unidades de herts (Hz). Padrões de divisões descrevem multiplicidades aparentes e são designados como s (singleto), d (duplete), t (triplete), q (quadruplete), quint (quintuplete), m (multiplete).

Os LCMS foram registrados sob as seguintes condições:

Método A) Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. Column Waters XTerra MS C18 (50 x 4,6 mm, 2,5 µm). Taxa de fluxo 1 ml/minuto
 Fase móvel: fase A = água/CH₃CN 95/5 + 0,05% de TFA, fase B = água/CH₃CN = 5/95 + 0,05% de 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 UV: Waters Photodiode array 996, 200 – 400 nm.

Método B) Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. Column Waters XTerra MS C18 (50 x 4,6 mm, 2,5 µm). Taxa de fluxo 1,2 ml/minuto
 Fase móvel: fase A = água/CH₃CN 95/5 + 0,05% de TFA, fase B = água/CH₃CN = 5/95 + 0,05% de 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 UV: Waters Photodiode array 996, 200 – 400 nm.

Método C) Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. Column Waters Symmetry C18 (75 x 4,6 mm, 3,5 μ m). Taxa de fluxo 1 ml/min Fase móvel: fase A = água/CH₃CN 95/5 + 0,05% de TFA, fase B = água/CH₃CN = 5/95 + 0,05% de TFA. 0 – 0,1 minuto (A: 95%, B: 5%), 1 - 11 minutos (A: 0%, B: 100%), 11 - 12 minutos (A: 0%, B: 100%), 12 – 12,1 minutos (A: 95%, B: 5%). T= 35°C; detecção UV: Waters Photodiode array 996, 200 – 400 nm.

Método D) Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. Column Waters Symmetry C18 (75 x 4,6 mm, 3,5 μ m). Taxa de fluxo 1,5 ml/minuto Fase móvel: fase A = água/CH₃CN 95/5 + 0,05% de TFA, fase B = água/CH₃CN = 5/95 + 0,05% de 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 UV: Waters Photodiode array 996, 200 – 400 nm.

Método E): Pump 515, 2777 Sample Manager, quadripolar Micromass ZQ Single (Waters). Coluna 2,1*50 mm acondicionada com aço inoxidável com 3,5 μ m SunFire RP C-18 (Waters); taxa de fluxo 0,25 ml/minuto relação de divisão MS:resíduos/1:4; fase móvel: fase A = água/acetonitrila 95/5 + 0,1% de TFA, fase B = água/acetonitrila 5/95 + 0,1% de TFA. 0 – 1,0 minuto (A: 98%, B: 2%), 1,0 – 5,0 minutos (A: 0%, B: 100%), 5,0 – 9,0 minutos (A: 0%, B: 100%), 9,1 – 12 minutos (A: 98%, B: 2%); comprimento de onda de detecção de UV 254 nm; volume de Injeção: 5 μ l

Método F): sistema de HPLC: detector MS Waters Acquity: Waters ZQ2000. Coluna: Acquity UPLC-BEH C18 50 x 2,1 mm x 1,7 μ m; taxa de fluxo 0,4 ml/minuto; fase móvel: fase A = água/acetonitrila 95/5 + 0,1% de TFA, fase B = água/acetonitrila 5/95 + 0,1% de TFA. 0 – 0,25 minutos (A: 98%, B: 2%), 0,25 – 4,0 minuto (A: 0%, B: 100%), 4,0 – 5,0 minuto (A: 0%, B: 100%), 5,1 – 6 minutos (A: 98%, B: 2%); comprimento de onda de detecção de UV 254 nm.

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

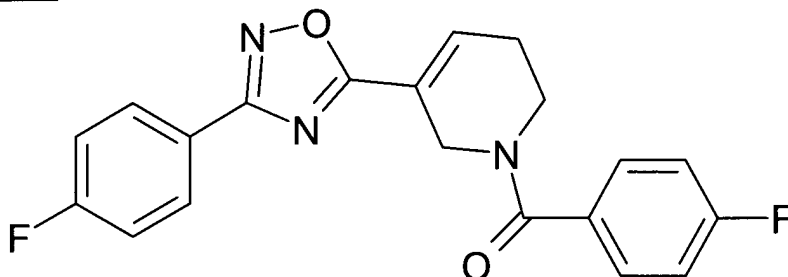
A maioria das reações foram monitoradas através de cromatografia em camada fina em placas de sílica-gel Macherey-Nagel de 0,25 mm

(60F-2254), visualizadas com luz UV. A cromatografia de coluna *instantânea* foi executada em sílica-gel (malha 220 - 440, Fluka).

A determinação do ponto de fusão foi executada em um aparelho Buchi B-540.

5 Exemplo 1

(4-flúor-fenil)-{5-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3,6-di-hidro-2H-piridin-1-il}-metanona



1 (A) éster de 1-terc-butila de ácido 5,6-di-hidro-2H-piridina-1,3-dicarboxílico

A uma solução de cloridrato de ácido 1,2,5,6-tetraidro-piridina-3-carboxílico (0,6 g, 3,66 mmols, ex Asinex) em água (15 mL) e dioxano (15 mL), NaOH a 1N foi adicionado para ajustar o pH para 11. Diterbutildicarbonato (0,88 g, 4,03 mmols) foi em seguida adicionado em uma porção e a reação foi mantida sob agitação durante a noite. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o sólido marrom resultante foi seco em um forno a vácuo a 50°C durante a noite e empregado para a próxima etapa sem purificação adicional.

LCMS (RT): 6,5 minutos (Método C); MS (ES+) produziu m/z: 228,0, 128,0.

1 (B) éster de terc-butila de ácido 5-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3,6-di-hidro-2H-piridina-1-carboxílico

Uma mistura de éster de 1-terc-butila de ácido 5,6-di-hidro-2H-piridina-1,3-dicarboxílico (3,66 mmols), 4-flúor-N-hidróxi-benzamidina (0,565 g, 3,66 mmols), HOBT (0,495 g, 3,66 mmols), EDCI.HCl (1,052 g, 5,49 mmols) e trietilamina seca (0,77 mL, 5,49 mmols) em dioxano seco (40 mL) foi mantida sob agitação à temperatura ambiente um fim de semana, sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi em seguida refluxada durante 6 horas e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi

diluído com água (40 mL) e acetato de etila (40 mL), as fases foram separadas e a camada orgânica foi lavada consecutivamente com água (40 mL, duas vezes), NaOH a 1N (40 mL, duas vezes) e com salmoura. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e o solvente foi removido sob vácuo para produzir 1,3 g de um óleo marrom, que foi purificado através de cromatografia *instantânea* (sílica-gel, eluente: hexano/acetato de etila 8:2). éster de terc-butila de ácido 5-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3,6-di-hidro-2H-piridina-1-carboxílico foi obtido como um sólido branco (1,0 g).

Rendimento: 79%; LCMS (RT): 7,05 minutos (Método C); MS (ES+) produziu m/z: 345,9, 289,9;

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8,10 (dd, 2H); 7,22 (m, 1H); 7,16 (dd, 2H); 4,41 (m, 2H); 3,60 (t, 2H); 2,44 (m, 2H); 1,51 (s, 9H).

1 (C) Cloridrato de 5-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-1,2,3,6-tetrahidropiridina

A uma solução de éster de terc-butila de ácido 5-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3,6-di-hidro-2H-piridina-1-carboxílico (0,3 g, 0,87 mmol) em diclorometano (5 mL), 4 mL de HCl a 4N (solução de dioxano) foram adicionados a 0°C e a mistura de reação foi deixada aquecer à temperatura ambiente e agitada durante 3 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir o composto do título como um sólido branco (244 mg) que foi empregado para a próxima etapa sem purificação adicional.

Rendimento: 100%; LCMS (RT): 5,0 minutos (Método C); MS (ES+) produziu m/z: 246,0.

1 (D) (4-flúor-fenil)-{5-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3,6-di-hidro-2H-piridin-1-il}-metanona

A uma suspensão de cloridrato de 5-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-1,2,3,6-tetrahidropiridina (244 mg, 0,87 mmol) em diclorometano seco (10 mL), trietilamina (256 uL, 1,82 mmol) e cloreto de 4-fluorobenzoíla (103 µL, 0,87 mmol) foram adicionados em gotas a 0°C. A mistura de reação foi deixada aquecer à temperatura ambiente e agitada durante a noite sob atmosfera de nitrogênio. A solução foi em seguida tratada com água (5 mL) e as fases foram separadas. A camada orgânica foi lavada subsequente-

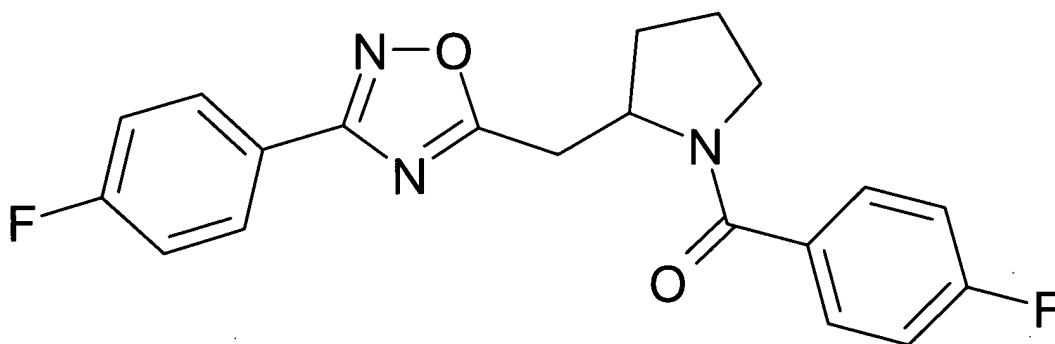
mente com HCl a 1N (10 mL, 3 vezes), NaOH a 1N (10 mL, duas vezes), em seguida foi seca sobre Na₂SO₄ e evaporada sob pressão reduzida. (4-flúor-fenil)-{5-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3,6-di-hidro-2H-piridin-1-il}-metanona foi obtido como um sólido amarelo (0,28 g).

5 Rendimento: 88%; ponto de fusão = 138 - 140°C; LCMS (RT): 7,89 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 368,1.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8,08 (m, 2H); 7,49 (dd, 2H); 7,26 (m, 1H); 7,16 (dd, 2H); 7,14 (dd, 2H); 4,60 (m, 2H); 3,75 (m, 2H); 2,54 (m, 2H).

Exemplo 2

10 (4-flúor-fenil)-(2-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-pirrolidin-1-il)-metanona



2 (A) Éster de terc-butila de ácido 2-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-pirrolidina-1-carboxílico

15 Uma mistura de ácido N-Boc-2-pirrolidina-acético (0,2 g, 0,87 mmol), 4-flúor-N-hidróxi-benzamidina (0,13 g, 0,87 mmol), HOBT (0,11 g, 0,87 mmol), EDCI.HCl (0,25 g, 1,31 mmol) e trietilamina seca (0,24 mL, 1,74 mmol) em dioxano seco (15 mL) foi mantida sob agitação à temperatura ambiente durante 2 horas, sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi

20 em seguida refluxada durante a noite e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com diclorometano (20 mL) e tratado com uma solução de ácido cítrico a 5% (10 mL), as fases foram separadas e a camada orgânica foi lavada consecutivamente com NaOH a 10% (10 mL) e com salmoura. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e o sol-

25 vente foi removido sob vácuo para produzir um óleo marrom bruto que foi purificado através de cromatografia *instantânea* (sílica-gel, eluente:

DCM/MeOH 99,9/0,1). Éster de terc-butila de ácido 2-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-pirrolidina-1-carboxílico foi obtido como um sólido branco (80 mg).

Rendimento: 26%; LCMS (RT): 7,82 minutos (Método C); MS (ES+) produziu m/z: 348,0, 291,9, 248,0.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8,07 (dd, 2H); 7,16 (dd, 2H); 4,28 (m, 1H); 3,51 - 3,24 (m, 3H); 3,06 (m, 1H); 2,07 (m, 1H); 1,85 (m, 3H); 1,47 (s, 9H).

2 (B) cloridrato de 3-(4-flúor-fenil)-5-pirrolidin-2-ilmetil-[1,2,4]oxadiazol

Uma solução de éster de terc-butila de ácido 2-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-pirrolidina-1-carboxílico (0,08 g, 0,23 mmol) em HCl a 4N (solução de dioxano, 4 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir o composto do título como um sólido branco (65 mg), que foi empregado para a próxima etapa sem purificação adicional.

Rendimento: 100%; LCMS (RT): 6,2 minutos (Método C); MS (ES+) produziu m/z: 248,0.

2 (C) (4-flúor-fenil)-{2-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-pirrolidin-1-il}-metanona

A uma suspensão de cloridrato de 3-(4-flúor-fenil)-5-pirrolidin-2-ilmetil-[1,2,4]oxadiazol (65 mg, 0,23 mmol) em diclorometano seco (4 mL), trietilamina (80 µL, 0,57 mmol) e cloreto de 4-fluorobenzoíla (30 µL, 0,25 mmol) foram adicionados em gotas a 0°C. A mistura de reação foi deixada aquecer à temperatura ambiente e agitada durante 12 horas, sob atmosfera de nitrogênio. A solução foi em seguida tratada com HCl a 1N (10 mL) e as fases foram separadas. A camada orgânica foi lavada subsequentemente com NaOH a 1N (10 mL) e com salmoura (6 mL, duas vezes), em seguida foi seca sobre Na₂SO₄ e evaporada sob pressão reduzida para produzir um sólido bruto que foi purificado através de trituração de éter de dietila/hexano 1:1. (4-flúor-fenil)-{2-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-pirrolidin-1-il}-metanona foi obtido como um sólido branco (0,073 g).

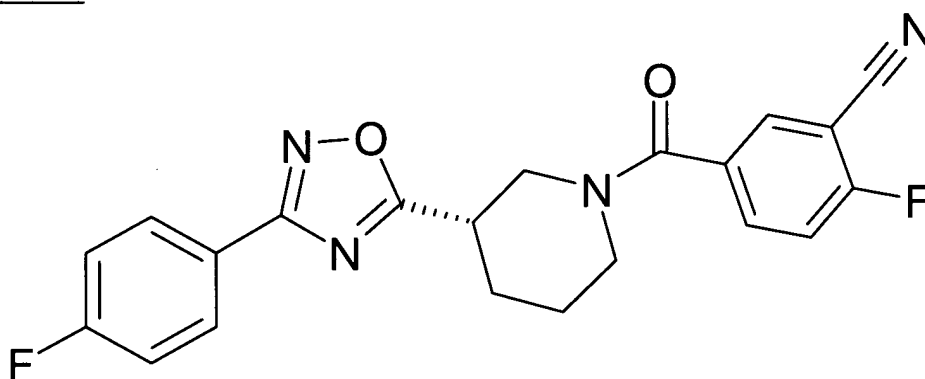
Rendimento: 86%; ponto de fusão = 158 - 162°C; LCMS (RT):

7,68 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 369,9.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,09 (dd, 2H); 7,57 (dd, 2H); 7,17 (dd, 2H); 7,09 (dd, 2H); 4,70 (m, 1H); 3,47 (m, 4H); 2,27 (m, 1H); 1,84 (m, 3H).

Exemplo 3

5 2-flúor-5-[(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carbonil]-benzonitrila



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

10 Uma mistura de N-hidróxi-4-flúor-benzamidina (5 g, 32,4 mmols), ácido S-1-Boc-piperidina-3-carboxílico (7,43 g, 32,4 mmols), EDCI.HCl (9,33 g, 48,6 mmols), HOBT (4,9 g, 32,4 mmols) e TEA (9 mL, 64,8 mmols) em dioxano (60 mL) foi agitada durante a noite à temperatura ambiente, sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi em seguida aquecida a 100°C

15 durante 2 horas e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (50 mL) e acetato de etila (50 mL), as fases foram separadas e a camada orgânica foi lavada com Na_2CO_3 a 2N (50 mL x 2 vezes) e seca sobre Na_2SO_4 . A evaporação do solvente sob pressão reduzida produziu um sólido bruto que foi purificado através de cromatografia *instantânea*

20 (sílica-gel, gradiente de eluente: de éter de petróleo/acetato de etila 95:5 para éter de petróleo/acetato de etila 9:1).

Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico foi obtido como um sólido branco (7,3 g).

Rendimento: 65%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +70,7^\circ$ (c = 1,01, MeOH).

25 ^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 8,06 (dd, 2H); 7,15 (dd, 2H); 4,26 (m, 1H); 3,95 (m, 1H); 3,54 - 2,80 (m, 3H); 2,24 (m, 1H); 2,03 - 1,50 (m, 3H); 1,45

(s, 9 H).

3 (B) Cloridrato de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina

A uma solução de éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico (0,2 g, 0,57 mmol) em diclorometano (5 mL), 4 mL de HCl a 4N (solução de dioxano) foi adicionado a 0°C e a mistura de reação foi deixada aquecer à temperatura ambiente e agitada durante 3 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir o composto do título como um sólido branco (163 mg) que foi empregado para a próxima etapa sem purificação adicional.

Rendimento: 100%; LCMS (RT): 4,9 minutos (Método C); MS (ES+) produziu m/z: 248,0.

3 (C) 2-flúor-5-[(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carbonil]-benzonitrila

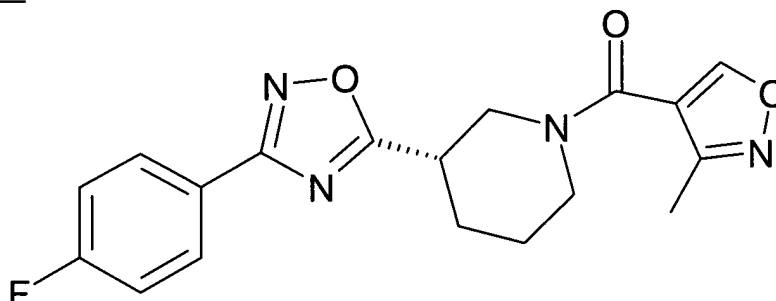
Uma mistura de cloridrato de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (224 mg, 0,79 mmol), ácido 3-ciano-4-fluorobenzoico (140 mg, 0,87 mmol), HOAT (162 mg, 1,19 mmol), PS-DCC (ex Argonaut Technologies, 1,3 g, 1,56 mmol, carregando = 1,2 mmol/g) e TEA (0,29 mL, 1,98 mmol) em diclorometano 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 a 1N (10 mL x 2 vezes), com NaOH a 1N (10 mL x 2 vezes) e com salmoura, em seguida foi seco sobre sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado através de cromatografia *instantânea* (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH 99,8/0,2) para produzir 260 mg de 2-flúor-5-[(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carbonil]-benzonitrila.

Rendimento: 83% (sólido branco); ponto de fusão = 144 - 146°C; $[\alpha]_D^{20} = +88,4^\circ$ (c = 2,24, CHCl₃); LCMS (RT): 7,29 minutos (Método C); MS (ES+) produziu m/z: 395,0.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 373 K), δ (ppm): 8,03 (dd, 2H); 7,90 (dd, 1H); 7,80 (ddd, 1H); 7,53 (dd, 1H); 7,35 (dd, 2H); 4,18 (dd br, 1H); 3,71 (dt, 1H); 3,62 (dd, 1H); 3,50 - 3,32 (m, 2H); 2,26 (m, 1H); 2,08 - 1,95 (m, 1H); 1,88 - 1,76 (m, 1H); 1,76 - 1,62 (m, 1H).

Exemplo 4

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



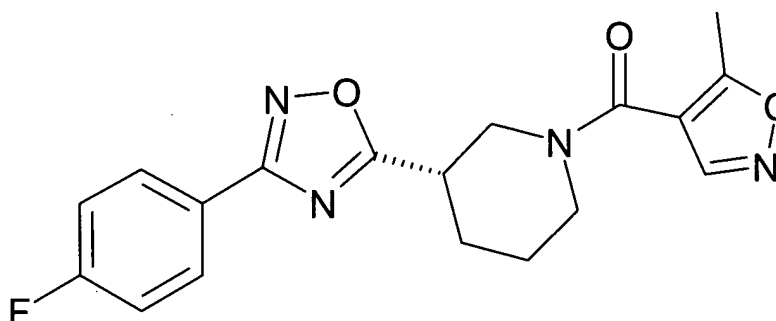
- 5 O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 3-metil-isoxazol-4-carboxílico como o ácido de escolha e cloridrato de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)).

10 Rendimento: 99% (sólido gomoso amarelo); $[\alpha]_D^{20} = +86,0^\circ$ (c = 1,37, CHCl_3); LCMS (RT): 6,9 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 357,0.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,46 (s, 1H); 8,06 (dd, 2H); 7,16 (dd, 2H); 4,39 (m, 1H); 3,93 (dt, 1H); 3,65 (dd, 1H); 3,41 (ddd, 1H); 3,24 (ddd, 1H); 2,37 (s, 3H); 2,32 (m, 1H); 2,16 - 1,87 (m, 2H); 1,76 - 1,59 (m, 1H).

15 Exemplo 5

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



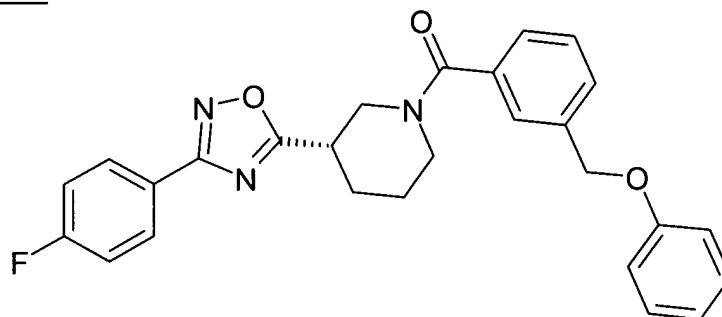
- 20 O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico como o ácido de escolha e cloridrato de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)).

Rendimento: 95% (óleo amarelo); $[\alpha]_D^{20} = +95,1^\circ$ ($c = 1,27$, CHCl_3); LCMS (RT): 6,91 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z : 357,1.

^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 8,23 (s, 1H); 8,06 (dd, 2H); 7,16 (dd, 2H); 4,39 (m, 1H); 3,94 (m, 1H); 3,59 (dd, 1H); 3,36 (ddd, 1H); 3,25 (ddd, 1H); 2,54 (s, 3H); 2,34 (m, 1H); 2,16 - 1,89 (m, 2H); 1,76 - 1,62 (m, 1H).

Exemplo 6

{{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(3-fenoximetil-fenil)-metanona



10

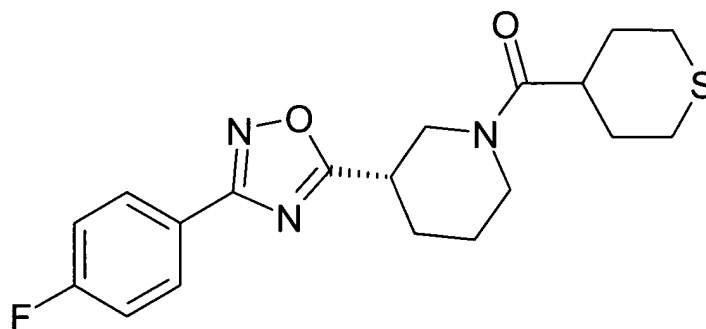
O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 3-fenoximetil-benzoico como o ácido de escolha e cloridrato de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)).

15 Rendimento: 40% (óleo incolor); $[\alpha]_D^{20} = +83,8^\circ$ ($c = 0,60$, CHCl_3); LCMS (RT): 9,24 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z : 458,0.

^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 8,06 (dd, 2H); 7,48 (m, 2H); 7,42 (dd, 1H); 7,36 (m, 1H); 7,26 (m, 2H); 7,14 (dd, 2H); 6,98 - 6,90 (m, 3H); 5,09 (s, 2H); 4,43 (m, 1H); 3,99 (m, 1H); 3,43 (dd, 1H); 3,30 - 3,17 (m, 2H); 2,33 (m, 20 1H); 2,08 - 1,82 (m, 2H); 1,76 - 1,57 (m, 1H).

Exemplo 7

{{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(tetraidro-tiopiran-4-il)-metanona



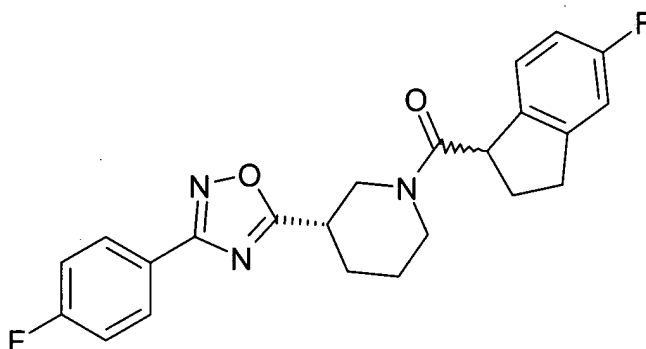
O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido tetraidro-tiopiran-4-carboxílico como o ácido de escolha e cloridrato de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)). A purificação do composto final foi realizada através de cromatografia *instantânea* (sílica-gel, eluente: hexano/acetato de etila 7:3).

Rendimento: 46% (sólido branco); ponto de fusão = 139 - 141°C; $[\alpha]_D^{20} = +81,9^\circ$ (c = 1,12, CHCl₃); LCMS (RT): 7,54 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 376,0.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8,07 (dd, 2H); 7,16 (dd, 2H); 3,94 (m, 1H); 3,44 (m br, 1H); 3,28 - 3,10 (m, 2H); 2,80 - 2,56 (m, 5H); 2,30 (m, 1H); 2,10 - 1,83 (m, 7H); 1,71 - 1,54 (m, 1H).

Exemplo 8

(5-flúor-indan-1-il)-{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona



Uma mistura de cloridrato de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparada tal como descrita no Exemplo 3 (B)) (122 mg, 0,43 mmol), ácido 5-fluoroindan-1-carboxílico (78 mg, 0,43 mmol), HOBT (58 mg, 0,43 mmol), EDCI.HCl (124 mg, 0,64 mmol) e trietilamina seco (121 μ L, 0,86 mmol) em diclorometano seco (7 mL) foi mantida sob agita-

ção à temperatura ambiente durante um fim de semana, sob atmosfera de nitrogênio. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com HCl a 1N (40 mL) e acetato de etila (40 mL), as fases foram separadas e a camada orgânica foi lavada consecutivamente com HCl a 1N (40 mL, duas vezes), NaOH a 1N (40 mL, duas vezes) e com salmoura. A

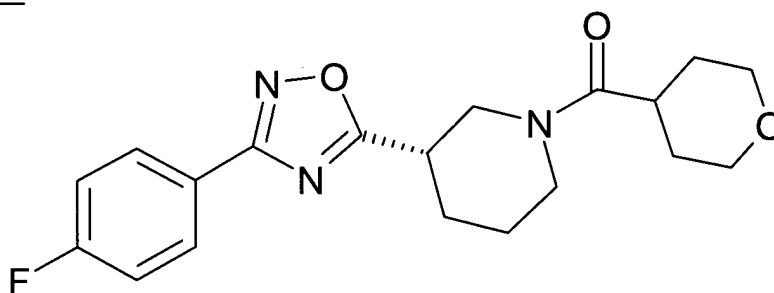
camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e o solvente foi removido sob vácuo para produzir um resíduo que foi purificado através de cromatografia instantânea (sílica-gel, eluente: éter de petróleo/acetato de etila 7:3) para produzir a composto do título puro (133 mg).

Rendimento: 75% (óleo amarelo); LCMS (RT): 8,12 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 410,0.

^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 8,05 (m, 2H); 7,35 (dd, 2H); 7,08 (m, 1H); 6,99 (m, 1H); 6,85; (m, 1H); 4,44 (dd, 1H); 4,34 (ddd, 1H); 3,94 (ddd, 1H); 3,68 (dd, 1H); 3,54 - 3,32 (m, 2H); 3,08 - 2,85 (m, 2H); 2,45 - 2,14 (m, 3H); 2,04 (m, 1H); 1,89 (m, 1H); 1,68 (m, 1H).

Exemplo 9

{{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(tetraidro-piran-4-il)-metanona



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido tetraidro-piran-4-carboxílico como o ácido de escolha e cloridrato de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)). A purificação do composto final foi realizada através de trituração de éter de dietila.

Rendimento: 66% (sólido branco); ponto de fusão = 98 - 100°C; $[\alpha]_D^{20} = +81,2^\circ$ (c = 1,08, CHCl_3); LCMS (RT): 6,96 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 360,13.

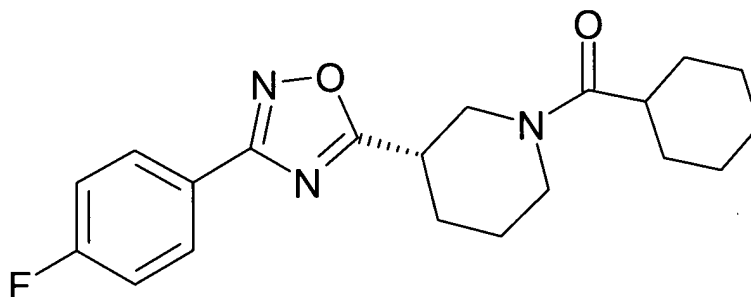
^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 8,07 (dd, 2H); 7,16 (dd, 2H); 4,02 (m,

3H); 3,47 (m, 3H); 3,20 (m, 2H); 2,82 (m, 1H); 2,31 (m, 1H); 2,11 - 1,84 (m, 5H); 1,71 - 1,54 (m, 3H).

Exemplo 10

Ciclo-hexil-((S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il)-

5 metanona



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido cicloexanocarboxílico como o ácido de escolha e cloridrato de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B). A purificação do composto final foi realizada através de trituração de éter de dietila.

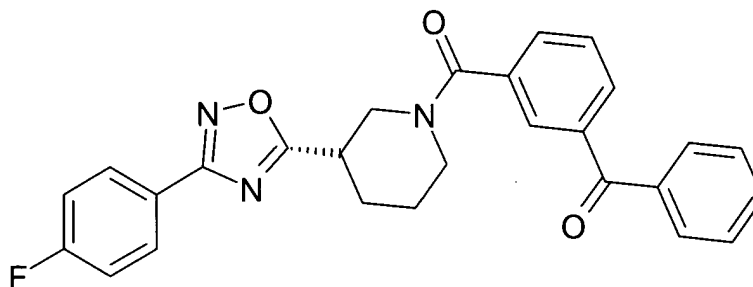
Rendimento: 18% (sólido branco); ponto de fusão = 80 - 85°C; $[\alpha]_D^{20} = +82,7^\circ$ (c = 1,13, CHCl₃); LCMS (RT): 8,13 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 358,16.

15 ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 8,08 (dd, 2H); 7,16 (dd, 2H); 4,03 (m, 1H); 3,45 (m, 1H); 3,22 - 3,08 (m, 2H); 2,56 (m, 1H); 2,30 (m, 1H); 2,07 - 1,47 (m, 10H); 1,38 - 1,21 (m, 4H).

Exemplo 11

(3-Benzoil-fenil)-((S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il)-

20 metanona



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 3-benzoil-benzoico como o ácido de esco-

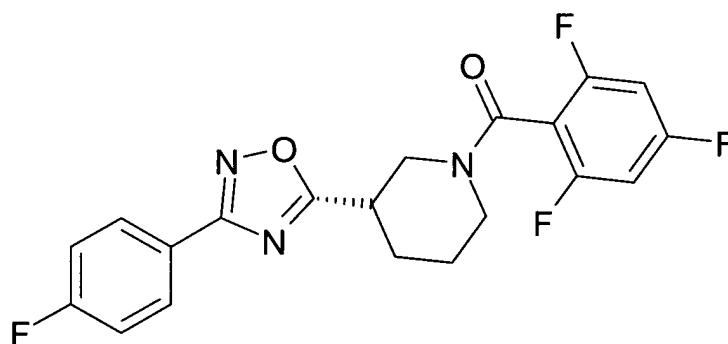
lha e cloridrato de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)). A purificação do composto final foi realizada através de cromatografia *instantânea* (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH/NH₄OH 99:1:0,1).

5 Rendimento: 90% (sólido branco); ponto de fusão = 158 - 163°C; $[\alpha]_D^{20} = +84,1^\circ$ (c = 0,94, CHCl₃); LCMS (RT):8,01 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 456,0.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8,04 (m, 2H); 7,88 - 7,75 (m, 4H); 7,67 - 7,43 (m, 5H); 7,14 (dd, 2H); 4,42 (m br, 1H); 3,97 (m br, 1H); 3,53 (dd, 1H); 3,27 (m, 2H); 2,33 (m, 1H); 2,09 - 1,85 (m, 2H); 1,68 (m, 1H).

Exemplo 12

{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(2,4,6-triflúor-fenil)-metanona



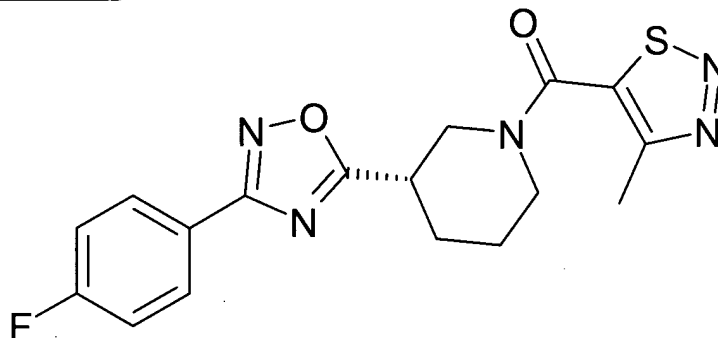
15 O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 2,4,6-trifluorobenzoico como o ácido de escolha e cloridrato de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)). A purificação do composto final foi realizada através de cromatografia *instantânea* (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH/NH₄OH 99:1:0,1), em seguida por uma sucessiva segunda cromatografia de coluna (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH/NH₄OH 99,5:0,5:0,05).

 Rendimento: 9% (sólido branco); ponto de fusão = 125 - 130°C; $[\alpha]_D^{20} = +97,9^\circ$ (c = 1,19, CHCl₃); LCMS (RT):7,78 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 406,0.

25 ¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8,06 (m, 2H); 7,15 (m, 2H); 6,71 (m, 2H); 4,91 e 3,84 (m, 1H); 4,48 e 3,54 (m, 1H); 3,62 - 3,11 (m, 3H); 2,36 (m, 1H); 2,12 - 1,59 (m, 3H).

Exemplo 13

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



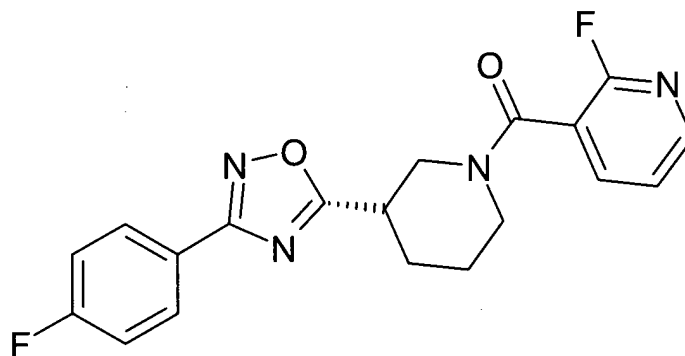
- 5 O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico como o ácido de escolha e cloridrato de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)).

Rendimento: 90% (óleo amarelo); $[\alpha]_D^{20} = +103,4^\circ$ (c = 1,15, CHCl₃); LCMS (RT): 7,22 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 374,0.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8,06 (dd, 2H); 7,17 (dd, 2H); 4,27 (m, 1H); 3,77 (m, 1H); 3,67 (dd, 1H); 3,39 (m, 1H); 3,27 (m, 1H); 2,73 (s, 3H); 2,33 (m, 1H); 2,17 - 1,87 (m, 2H); 1,69 (m, 1H).

15 **Exemplo 14**

{{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(2-flúor-piridin-3-il)-metanona



- O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 2-fluoronicotínico como o ácido de escolha e cloridrato de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (pre-

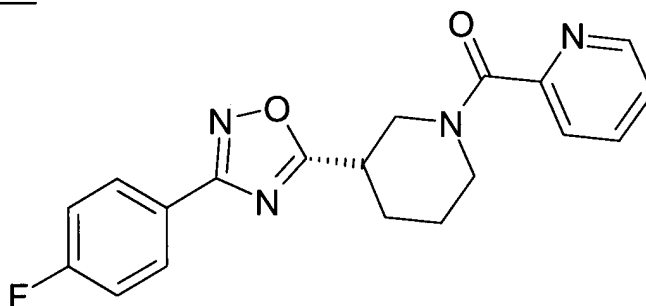
parado tal como descrito no Exemplo 3 (B)). A purificação do composto final foi realizada através de trituração de éter de dietila.

Rendimento: 67% (sólido branco); ponto de fusão = 110 - 112°C; $[\alpha]_D^{20} = +108,3^\circ$ (c = 1,0, CHCl₃); LCMS (RT): 5,82 minutos (Método); MS (ES+) produziu m/z: 367,0.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8,54 (m, 1H); 8,06 (m, 2H); 7,47 (m, 1H); 7,15 (m, 3H); 4,78 (m, 1H); 3,88 - 2,97 (m, 4H); 2,54 (s, 3H); 2,33 (m, 1H); 2,12 - 1,33 (m, 3H).

Exemplo 15

10 Cloridrato de {(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-piridin-2-il-metanona



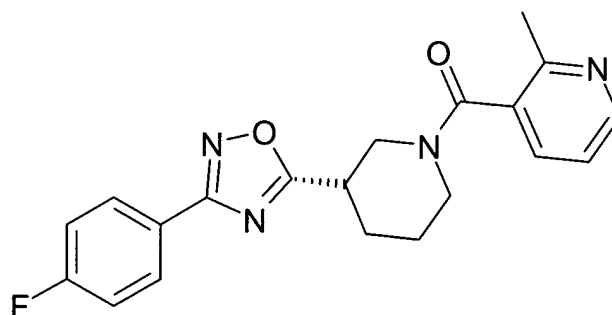
O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido picolínico como o ácido de escolha e cloridrato de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)). A purificação do composto final foi realizada através de cromatografia *instantânea* (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH/NH₄OH 99:1:0,1).

20 Rendimento: 50% (óleo amarelo-claro); $[\alpha]_D^{20} = +124,9^\circ$ (c = 1,05, CHCl₃); LCMS (RT): 6,87 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 353,0.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8,58 (d br, 1H); 8,06 (m, 2H); 7,77 (ddd, 1H); 7,66 (ddd, 1H); 7,32 (m, 1H); 7,14 (dd, 2H); 5,14 - 3,91 (m br, 2H); 3,60 (m, br, 1H); 3,38 (m, 1H); 3,25 (m, 1H); 2,38 (m, 1H); 2,10 - 1,69 (m, 3H).

Exemplo 16

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



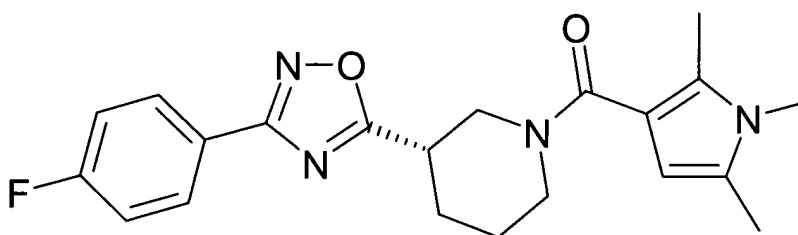
O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 2-metilnicotínico como o ácido de escolha e cloridrato de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)).

Rendimento: 55% (sólido amarelo-claro); ponto de fusão = 115 - 116°C; $[\alpha]_D^{20} = +99^\circ$ (c = 0,94, CHCl₃); LCMS (RT): 5,82 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 367,0.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8,54 (m, 1H); 8,06 (m, 2H); 7,47 (m, 1H); 7,15 (m, 3H); 4,78 (m, 1H); 3,88 - 2,97 (m, 4H); 2,54 (s, 3H); 2,33 (m, 1H); 2,12 - 1,33 (m, 3H).

Exemplo 17

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



15

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 1,2,5-trimetil-1H-pirrol-3-carboxílico como o ácido de escolha e cloridrato de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)). A purificação do composto final foi realizada através de cromatografia *instantânea* (sílica-gel, gradiente de eluente: de DCM/MeOH/NH₄OH 99:1:0,1 para DCM/MeOH/NH₄OH 98:2:0,2).

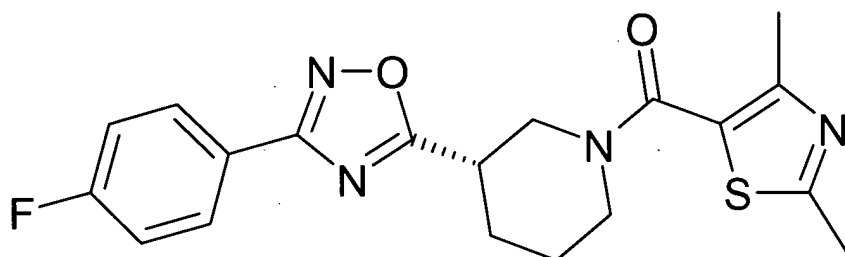
Rendimento: 89% (sólido branco); ponto de fusão = 122 - 126°C; $[\alpha]_D^{20} = +111,9^\circ$ (c = 0,95, CHCl₃); LCMS (RT): 7,54 minutos (Método E);

MS (ES+) produziu m/z: 383,1.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8,04 (dd, 2H); 7,34 (dd, 2H); 5,79 (q br, 1H); 4,33 (m, 1H); 3,92 (m, 1H); 3,50 (dd, 1H); 3,36 (s, 3H); 3,35 - 3,20 (m, 2H); 2,24 (m, 1H); 2,19 (s, 3H); 2,15 (s, 3H); 1,96 (m, 1H); 1,83 (m, 1H); 1,58 (m, 1H).

Exemplo 18

(2,4-Dimetil-tiazol-5-il)-{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona



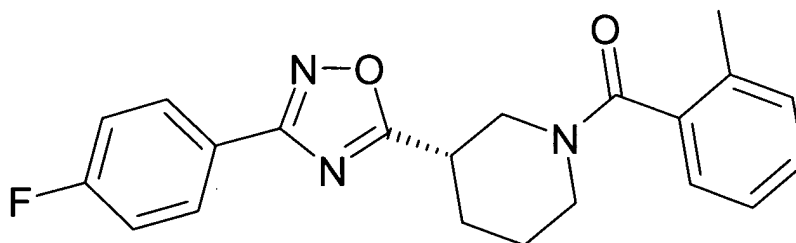
O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 2,4-dimetil-tiazol-5-carboxílico como o ácido de escolha e cloridrato de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)). A purificação do composto final foi realizada através de cromatografia *instantânea* (sílica-gel, gradiente de eluente: de DCM/MeOH/NH₄OH 99:1:0,1 para DCM/MeOH/NH₄OH 98:2:0,2).

Rendimento: 100% (sólido gomoso amarelo-claro); $[\alpha]_D^{20} = +100,6^\circ$ (c = 1,05, CHCl₃); LCMS (RT): 7,08 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 387,0.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8,04 (dd, 2H); 7,37 (dd, 2H); 4,19 (dd, 1H); 3,72 (m, 1H); 3,68 (dd, 1H); 3,46 - 3,34 (m, 2H); 2,61 (s, 3H); 2,28 (s, 3H); 2,22 (m, 1H); 2,01 (m, 1H); 1,84 (m, 1H); 1,63 (m, 1H).

Exemplo 19

{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-o-tolil-metanona



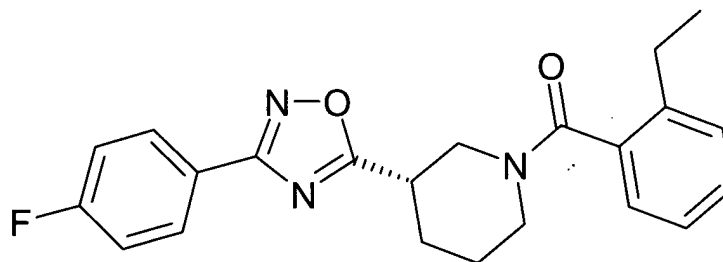
O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 2-metilbenzoico como o ácido de escolha e cloridrato de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)). A purificação do composto final foi realizada através de cromatografia *instantânea* (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH/NH₄OH 99,5:0,5:0,05).

Rendimento: 99% (sólido gomoso incolor); $[\alpha]_D^{20} = +100,1^\circ$ (c = 1,29, CHCl₃); LCMS (RT): 7,8 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 366,0.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8,04 (m, 2H); 7,37 (dd, 2H); 7,33 - 7,10 (m, 4H); 4,05 - 3,10 (m, 5H); 2,25 (m, 1H); 2,20 (s, 3H); 2,00 (m, 1H); 1,80 (m br, 1H); 1,60 (m br, 1H).

Exemplo 20

(2-etil-fenil)-{3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 2-etilbenzoico como o ácido de escolha e cloridrato de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)). A purificação do composto final foi realizada através de cromatografia *instantânea* (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH/NH₄OH 99,5:0,5:0,05).

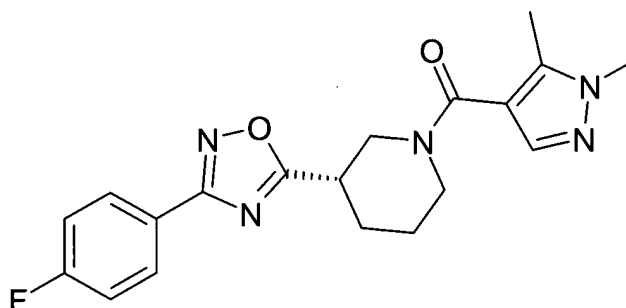
Rendimento: 100% (sólido gomoso incolor); $[\alpha]_D^{20} = +88,7^\circ$ (c = 1,0, CHCl₃); LCMS (RT): 8,12 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z:

380,0.

^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 8,04 (dd, 2H); 7,40 - 7,26 (m, 2H); 7,35 (dd, 2H); 7,21 (dt, 1H); 7,13 (d br, 1H); 4,39 - 3,85 (m br, 1H); 3,84 - 3,46 (m br, 2H); 3,38 (m 1H); 3,22 (m, 1H); 2,55 (q, 2H); 2,24 (m, 1H); 2,01 (m, 1H); 1,81 (m, 1H); 1,61 (m, 1H); 1,14 (t, 3H).

Exemplo 21

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



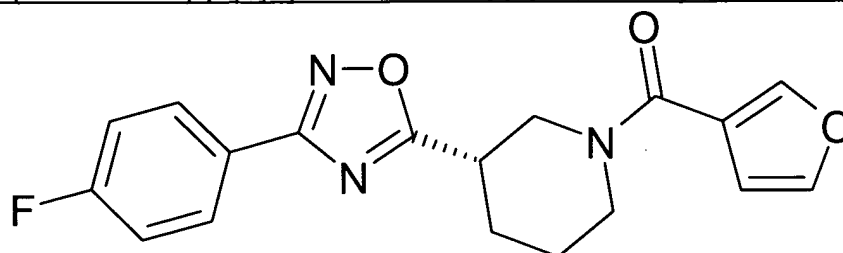
O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico como o ácido de escolha e cloridrato de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)). A purificação do composto final foi realizada passando o produto bruto através de um cartucho de sílica-gel (sílica-gel: 2g, eluente: DCM/MeOH/ NH_4OH 98:2:0,2).

Rendimento: 39% (óleo incolor); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +106,0^\circ$ ($c = 0,5$, CH_2Cl_2); LCMS (RT): 6,72 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z : 370,1.

^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 8,07 (dd, 2H); 7,47 (s, 1H); 7,15 (dd, 2H); 4,57 (m, 1H); 4,18 (m, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,49 (dd, 1H); 3,24 (m, 2H); 2,38 (s, 3H); 2,33 (m, 1H); 2,07 - 1,87 (m, 2H); 1,68 (m, 1H).

Exemplo 22

{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-furan-3-il-metanona



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no

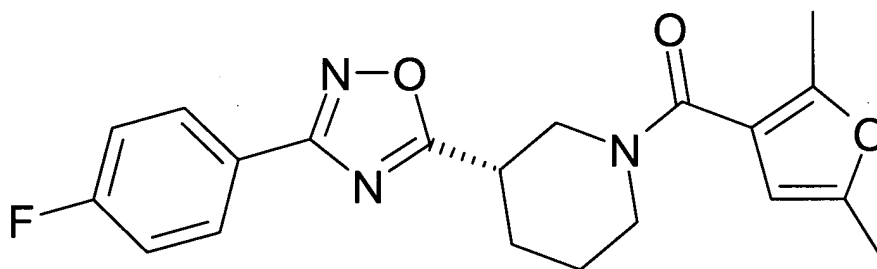
Exemplo 3 (C), empregando ácido furan-3-carboxílico como o ácido de escolha e cloridrato de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)). A purificação do composto final foi realizada passando o produto bruto através de um cartucho de sílica-gel (sílica-gel: 2g, eluente: hexano/acetato de etila 7:3).

Rendimento: 78% (óleo amarelo); $[\alpha]_D^{20} = +103,1^\circ$ ($c = 0,55$, CHCl_3); LCMS (RT): 7,22 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z : 342,0.

^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 8,07 (dd, 2H); 7,73 (m, 1H); 7,43 (m, 1H); 7,16 (dd, 2H); 6,57 (m, 1H); 4,57 (m, 1H); 4,18 (m, 1H); 3,51 (dd, 1H); 3,25 (m, 2H); 2,35 (m, 1H); 2,10 - 1,87 (m, 2H); 1,70 (m, 1H).

Exemplo 23

(2,5-Dimetil-furan-3-il)-{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona



15

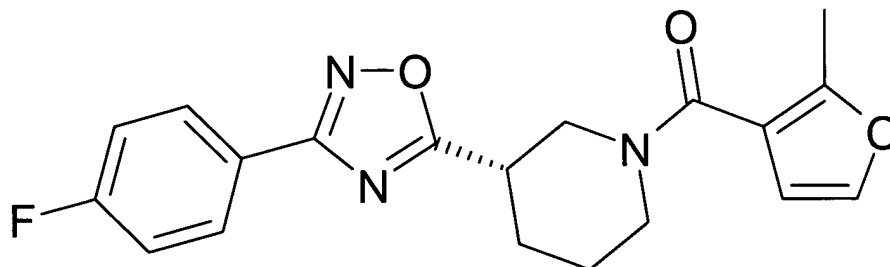
O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 2,5-dimetil-furan-3-carboxílico como o ácido de escolha e cloridrato de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)). A purificação do composto final foi realizada passando o produto bruto através de um cartucho de sílica-gel (sílica-gel: 2g, eluente: hexano/acetato de etila 7:3).

Rendimento: 39% (sólido branco); ponto de fusão = 114 - 118°C; $[\alpha]_D^{20} = +102,5^\circ$ ($c = 0,6$, CHCl_3); LCMS (RT): 7,71 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z : 370,0.

^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 8,07 (dd, 2H); 7,16 (dd, 2H); 5,93 (s, 1H); 4,52 (m, 1H); 4,14 (m, 1H); 3,43 (dd, 1H); 3,19 (m, 2H); 2,33 (s, 3H); 2,32 (m, 1H); 2,24 (s, 3H); 2,05 - 1,85 (m, 2H); 1,65 (m, 1H).

Exemplo 24

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



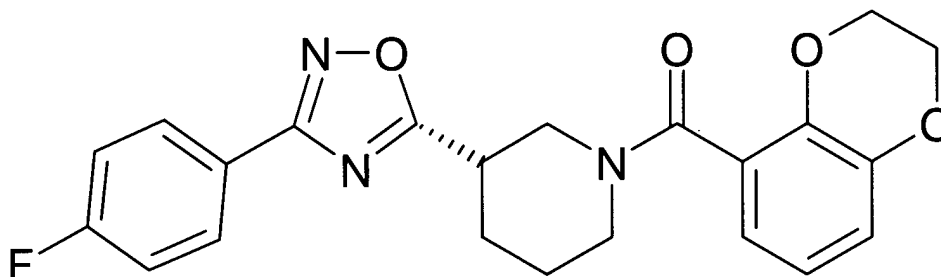
O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 2-metil-furan-3-carboxílico como o ácido de escolha e cloridrato de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)). A purificação do composto final foi realizada passando o produto bruto através de um cartucho de sílica-gel (sílica-gel: 2g, eluente: hexano/acetato de etila 7:3).

Rendimento: 61% (óleo amarelo); $[\alpha]_D^{20} = +101,5^\circ$ (c = 0,59, CHCl_3); LCMS (RT): 7,47 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 356,0.

^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 8,07 (dd, 2H); 7,26 (d, 1H); 7,15 (dd, 2H); 6,36 (d, 1H); 4,51 (m, 1H); 4,12 (m, 1H); 3,46 (dd, 1H); 3,21 (m, 2H); 2,39 (s, 3H); 2,34 (m, 1H); 2,08 - 1,86 (m, 2H); 1,68 (m, 1H).

Exemplo 25

(S)-(2,3-Di-hidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-{3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxina-5-carboxílico como o ácido de escolha e cloridrato de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)). A puri-

ficação do composto final foi realizada passando o produto bruto através de um cartucho de sílica-gel (sílica-gel: 2g, eluente: hexano/acetato de etila 1:1).

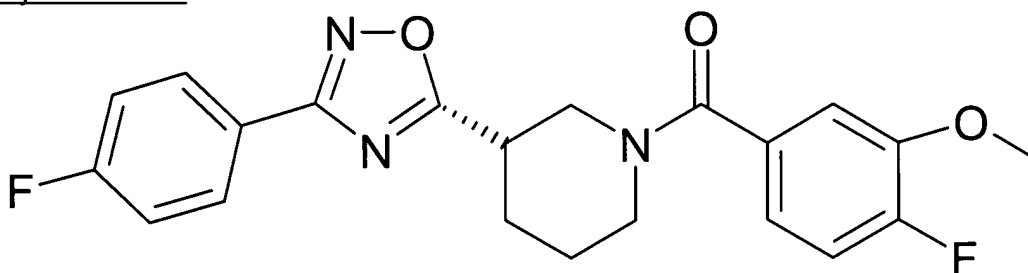
Rendimento: 89% (sólido branco); ponto de fusão = 57 - 60°C; $[\alpha]_D^{20} = +104,4^\circ$ (c = 0,51, CHCl₃); LCMS (RT): 7,53 minutos (Método E);

5 MS (ES+) produziu m/z: 410,0.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8,05 (m, 2H); 7,37 (dd, 2H); 6,92 - 6,81 (m, 2H); 6,72 (m, 1H); 4,66 - 3,66 (m br, 2H); 4,26 (s, 4H); 3,48 (m, 1H); 3,34 (m, 1H); 3,18 (m, 1H); 2,25 (m, 1H); 1,98 (m, 1H); 1,81 (m, 1H); 1,61 (m, 1H).

10 Exemplo 26

(S)-(4-flúor-3-metóxi-fenil)-(3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il)-metanona



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 4-flúor-3-metóxi-benzoico como o ácido de escolha e cloridrato de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)). A purificação do composto final foi realizada passando o produto bruto através de um cartucho de sílica-gel (sílica-gel: 2g, eluente: hexano/acetato de etila 1:1).

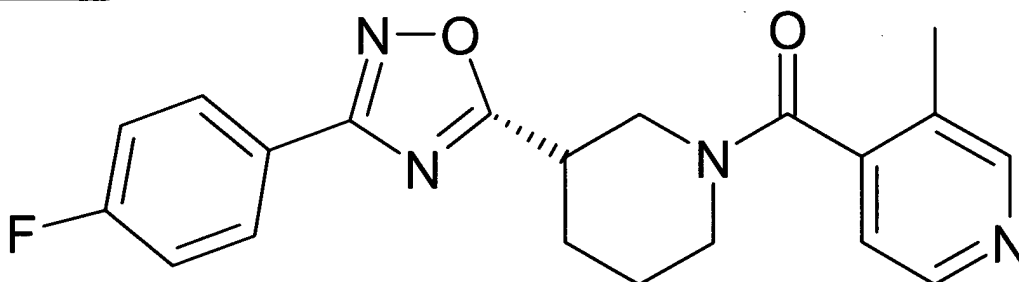
20 Rendimento: 49% (sólido branco); ponto de fusão = 109 - 111°C; $[\alpha]_D^{20} = +88,7^\circ$ (c = 0,505, CHCl₃); LCMS (RT): 7,68 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 400,0.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8,03 (dd, 2H); 7,35 (dd, 2H); 7,20 (dd, 1H); 7,15 (dd, 1H); 6,98 (ddd, 1H); 4,21 (dd, 1H); 3,86 (s, 3H); 3,74 (dt, 1H); 3,58 (dd, 1H); 3,48 - 3,27 (m, 2H); 2,26 (m, 1H); 2,10 - 1,94 (m, 1H); 1,84 (m, 1H); 1,68 (m, 1H).

Exemplo 27

(S)-{3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(3-metil-piridin-4-il)-

metanona



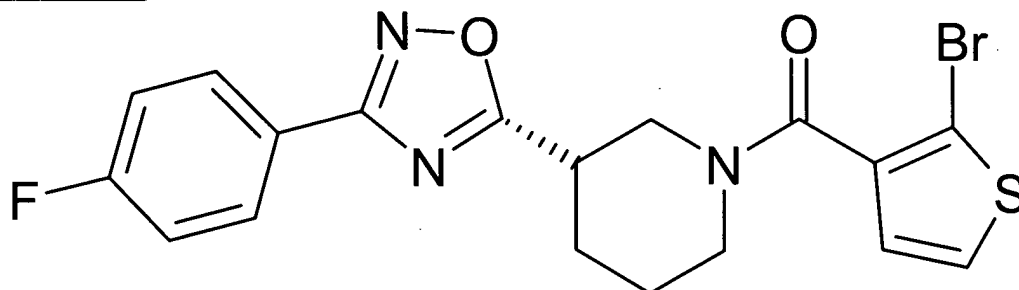
O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 3-metil-isonicotínico como o ácido de escolha e cloridrato de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)). A purificação do composto final foi realizada passando o produto bruto através de um cartucho de sílica-gel (sílica-gel: 2g, eluente: DCM/MeOH/NH₄OH 95:5:0,5).

Rendimento: 77% (sólido branco); ponto de fusão = 59 - 63°C; $[\alpha]_D^{20} = +81,9^\circ$ (c = 0,51, CHCl₃); LCMS (RT): 6,07 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 367,0.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8,49 (s, 1H); 8,43 (d, 1H); 8,04 (dd, 2H); 7,35 (dd, 2H); 7,15 (d, 1H); 4,06 - 3,78 (m br, 1H); 3,65 (m, 1H); 3,41 (m, 1H); 3,34 - 3,12 (m, 2H); 2,25 (m, 1H); 2,20 (s, 3H); 2,02 (m, 1H); 1,80 (m, 1H); 1,65 (m, 1H).

Exemplo 28

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



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 2-bromo-tiofeno-3-carboxílico como o ácido de escolha e cloridrato de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)). A purificação do

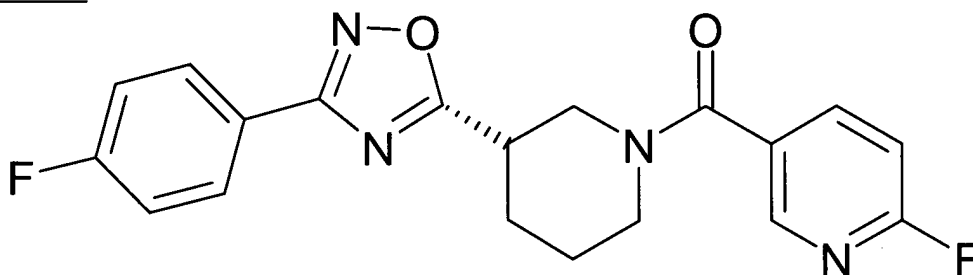
composto final foi realizada passando o produto bruto através de um cartucho de sílica-gel (sílica-gel: 2g, eluente: hexano/acetato de etila 7:3) e uma sucessiva cromatografia de coluna instantânea (sílica-gel, eluente: hexano/acetato de etila 7:3).

5 Rendimento: 44% (sólido branco); $[\alpha]_D^{20} = +45,7^\circ$ (c = 0,93, CHCl₃); LCMS (RT): 7,82 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 437,9.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8,04 (dd, 2H); 7,61 (d, 1H); 7,34 (dd, 2H); 7,00 (d, 1H); 4,18 (m, 1H); 3,71 (m, 1H); 3,60 (dd, 1H); 3,40 (ddd, 1H);
10 3,30 (ddd, 1H); 2,27 (m, 1H); 2,02 (m, 1H); 1,87 (m, 1H); 1,68 (m, 1H).

Exemplo 29

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



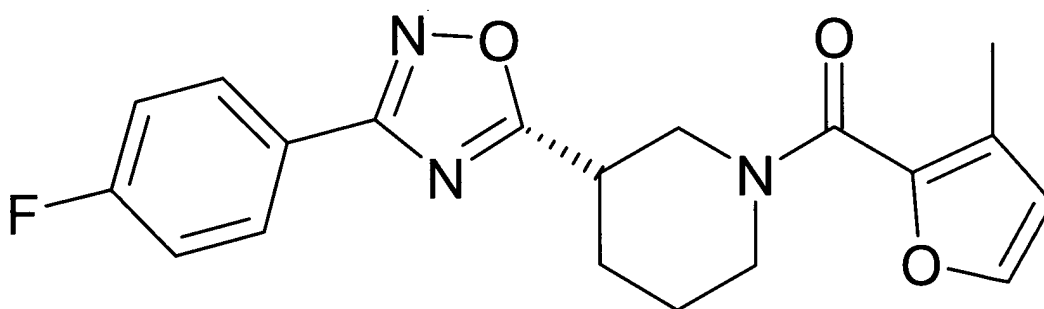
15 O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 6-flúor-nicotínico como o ácido de escolha e cloridrato de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)). A purificação do composto final foi realizada passando o produto bruto através de um cartucho de sílica-gel (sílica-gel: 2g, eluente: hexano/acetato de etila 1:1).
20

 Rendimento: 59% (óleo branco); $[\alpha]_D^{20} = +62,1^\circ$ (c = 0,97, CHCl₃); LCMS (RT): 7,08 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 371,0.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8,30 (m, 1H); 8,08 - 7,96 (m, 3H); 7,35 (dd, 2H); 7,19 (dd, 1H); 4,22 (dd, 1H); 3,75 (ddd, 1H); 3,64 (dd, 1H);
25 3,51 - 3,32 (m, 2H); 2,27 (m, 1H); 2,03 (m, 1H); 1,83 (m, 1H); 1,71 (m, 1H).

Exemplo 30

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



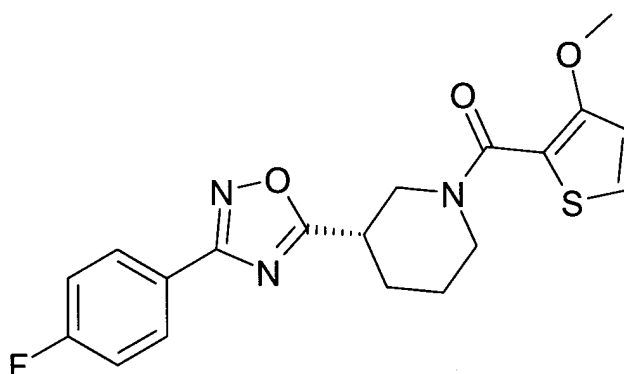
O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 3-metil-furan-2-carboxílico como o ácido de escolha e cloridrato de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)). A purificação do composto final foi realizada passando o produto bruto através de um cartucho de sílica-gel (sílica-gel: 2g, gradiente de eluente: iniciando com hexano/acetato de etila 8:2 e em seguida eluindo com DCM).

Rendimento: 12% (óleo branco); $[\alpha]_D^{20} = +47,6^\circ$ (c = 1,0, CHCl₃); LCMS (RT): 6,32 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 356,1.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8,04 (dd, 2H); 7,56 (m, 1H); 7,35 (dd, 2H); 6,43 (m, 1H); 4,31 (dd, 1H); 3,88 (ddd, 1H); 3,67 (dd, 1H); 3,45 - 3,33 (m, 2H); 2,26 (m, 1H); 2,14 (s, 3H); 2,03 (m, 1H); 1,88 (m, 1H); 1,67 (m, 1H).

Exemplo 31

{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(3-metóxi-tiofen-2-il)-metanona



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 3-metóxi-tiofeno-2-carboxílico como o ácido de escolha e cloridrato de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)). A purificação do

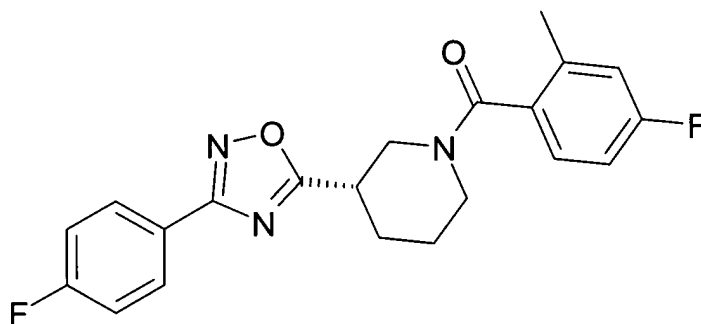
composto final foi realizada passando o produto bruto através de um cartucho de sílica-gel (sílica-gel: 2g, eluente: DCM/MeOH 99:1), e em seguida uma sucessiva cromatografia de coluna instantânea foi realizada (sílica-gel, eluente: DCM) e depois uma terceira purificação através de HPLC preparativa foi realizada.

Rendimento: 16% (óleo incolor); $[\alpha]_D^{20} = +103,6^\circ$ (c = 0,4, CHCl₃); LCMS (RT): 7,39 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 388,1.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8,05 (dd, 2H); 7,56 (d, 1H); 7,34 (dd, 2H); 6,96 (d, 1H); 4,26 (m, 1H); 3,89 (m, 1H); 3,87 (s, 3H); 3,55 (dd, 1H); 3,37 (m, 1H); 3,26 (ddd, 1H); 2,26 (m, 1H); 2,07 - 1,81 (m, 2H); 1,64 (m, 1H).

Exemplo 32

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



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 4-flúor-2-metil-benzoico como o ácido de escolha e cloridrato de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)). A purificação do composto final foi realizada através de cromatografia de coluna instantânea (sílica-gel, eluente: éter de petróleo/acetato de etila 6:4).

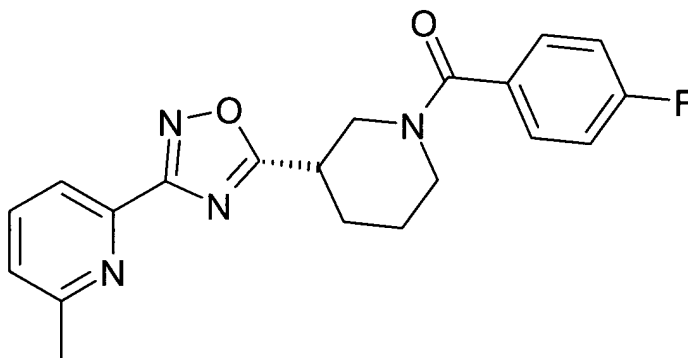
Rendimento: 37% (óleo incolor); $[\alpha]_D^{20} = +89,1^\circ$ (c = 0,55, CHCl₃); LCMS (RT): 7,79 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 384,1.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 8,04 (dd, 2H); 7,35 (dd, 2H); 7,20 (dd, 1H); 7,04 (m, 2H); 4,13 (m, 1H); 3,77 - 3,48 (m, 2H); 3,39 (m, 1H); 3,26 (m, 1H); 2,26 (m, 1H); 2,23 (s, 3H); 2,01 (m, 1H); 1,81 (m, 1H); 1,63 (m, 1H).

Exemplo 33

(4-flúor-fenil)-{(S)-3-[3-(6-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-

metanona



33 (A) Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(6-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico

5 A uma solução de 6-metil-piridina-2-carbonitrila (0,24 g, 2 mmols) em EtOH (4 mL), hidroxilamina (50% em peso de solução aquosa, 0,49 mL, 8 mmols) foi adicionada à temperatura ambiente e a solução foi agitado sob refluxo durante 1,5 hora. O solvente foi removido sob pressão reduzida para produzir N-hidróxi-6-metil-piridina-2-carboxamidina que foi i-

10 mediatamente empregado para a próxima etapa.

 Uma mistura de N-hidróxi-6-metil-piridina-2-carboxamidina (2 mmols), ácido S-1-Boc-piperidina-3-carboxílico (0,46 g, 2 mmols), EDCI.HCl (0,57 g, 3 mmols), HOBT (0,31 g, 2 mmols) e TEA (0,56 mL, 4 mmols) em dioxano (10 mL) foi agitada durante 24 horas à temperatura ambiente, sob

15 atmosfera de nitrogênio, e em seguida a mistura de reação foi aquecida sob refluxo durante 5 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (50 mL) e acetato de etila (50 mL), as fases foram separadas e a camada orgânica foi lavada consecutivamente com água (50 mL x 2 vezes) e com NaOH a 1N (50 mL x 2 vezes). A camada orgânica

20 foi seca sobre Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. A purificação do bruto através de cromatografia *instantânea* (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH/NH₄OH 98/2/0,2) produziu 0,31 g de éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(6-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico.

 Rendimento: 45%; LCMS (RT): 4,6 minutos (Método A); MS

25 (ES⁺) produziu m/z: 344,9.

¹H-RMN (CDCl₃, 333 K), δ (ppm):

33 (B) Cloridrato de 2-metil-6-((S)-5-piperidin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piri-

dina

Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(6-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico (0,32 g, 0,93 mmol) foi dissolvido em dioxano (2 mL) e 4 mL de HCl a 4N (solução de dioxano) foram adicionados em gotas a 0°C. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 1,5 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir 260 mg (rendimento: 100%) de cloridrato de 2-metil-6-((S)-5-piperidin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piridina como um sólido branco.

LCMS (RT): 2,67 minutos (Método A); MS (ES+) produziu m/z:

245,1.

33 (C) (4-flúor-fenil)-{(S)-3-[3-(6-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

A uma suspensão de cloridrato de 2-metil-6-((S)-5-piperidin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piridina (260 mg, 0,93 mmol) em diclorometano seco (15 mL), trietilamina (0,32 mL, 2,32 mmols) e cloreto de 4-fluorobenzoíla (0,12 mL, 1,02 mmol) foram adicionados em gotas a 0°C. A mistura de reação foi deixada aquecer à temperatura ambiente e agitada durante 24 horas sob atmosfera de nitrogênio. A solução foi em seguida tratada com NaOH a 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 seca sobre Na₂SO₄ e evaporada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado através de cromatografia *instantânea* (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH/NH₄OH 98:2:0,2) para produzir 50 mg do composto do título.

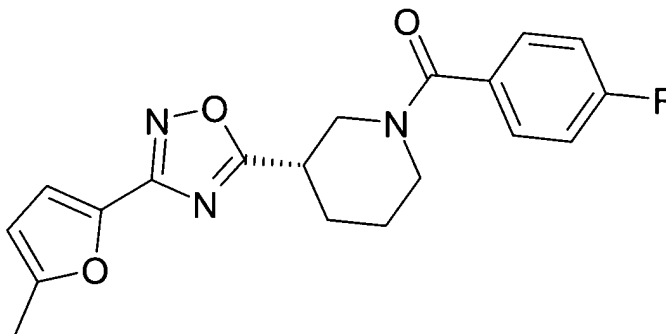
Rendimento: 53% (sólido gomoso branco); $[\alpha]_D^{20} = +103,8^\circ$ (c = 1,26, CHCl₃); LCMS (RT): 6,41 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 367,1.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 7,89 - 7,79 (m, 2H); 7,48 (dd, 2H); 7,42 (dd, 1H); 7,21 (dd, 2H); 4,21 (dd, 1H); 3,75 (ddd, 1H); 3,61 (dd, 1H); 3,48 - 3,29 (m, 2H); 2,58 (s, 3H); 2,28 (m, 1H); 2,03 (m, 1H); 1,84 (m, 1H); 1,66 (m, 1H).

Exemplo 34

(4-flúor-fenil)-{(S)-3-[3-(5-metil-furan-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-

metanona



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

5 O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (A), iniciando de 5-metil-furan-2-carbonitrila.

Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(5-metil-furan-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico foi obtido puro depois da cromatografia de coluna *instantânea* (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH/NH₄OH 99,5:0,5:0,05).

Rendimento: 58% (óleo incolor); LCMS (RT): 5,3 minutos (Método A); MS (ES+) produziu m/z: 334,0.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 7,03 (dd, 1H); 6,31 (m, 1H); 4,01 (ddt, 1H); 3,64 (m, 1H); 3,43 (dd, 1H); 3,28 - 3,12 (m, 2H); 2,39 (s, 3H); 2,16 (m, 1H); 1,91 (m, 1H); 1,79 (m, 1H); 1,62 - 1,50 (m, 1H); 1,41 (s, 9H).

34 (B) Cloridrato de (S)-3-[3-(5-metil-furan-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (B), iniciando de éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(5-metil-furan-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico.

Rendimento: 100% (sólido branco); LCMS (RT): 3,7 minutos (Método A); MS (ES+) produziu m/z: 234,0.

34 (C) (4-flúor-fenil)-{(S)-3-[3-(5-metil-furan-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

25 O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (C), iniciando de cloridrato de (S)-3-[3-(5-metil-furan-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina.

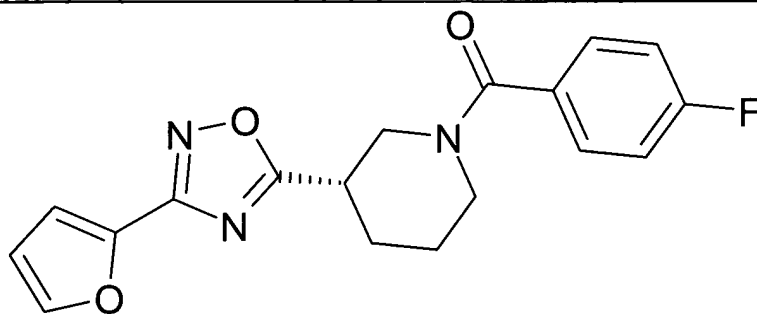
(4-flúor-fenil)-{(S)-3-[3-(5-metil-furan-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona foi obtido puro depois da cromatografia de coluna *instantânea* (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH 99,5:0,5).

Rendimento: 53% (óleo incolor); $[\alpha]_D^{20} = +107,4^\circ$ (c = 0,98, CHCl₃); LCMS (RT): 7,29 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 356,1.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 7,48 (dd, 2H); 7,28 (dd, 2H); 7,09 (m, 1H); 6,36 (m, 1H); 4,45 (m, 1H); 3,96 (m, 1H); 3,60 - 3,15 (m, 3H); 2,38 (s, 3H); 2,21 (m, 1H); 1,92 (m, 1H); 1,74 (m, 1H); 1,1 (m, 1H).

Exemplo 35

(4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona



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

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (A), iniciando de furan-2-carbonitrila.

Éster de terc-butila de ácido (S)-3-(3-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina-1-carboxílico foi obtido puro depois da cromatografia de coluna *instantânea* (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH/NH₄OH 99,5:0,5:0,05).

Rendimento: 75% (sólido branco); LCMS (RT): 5,0 minutos (Método A); MS (ES+) produziu m/z: 320,0.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 7,88 (dd, 1H); 7,15 (dd, 1H); 6,69 (dd, 1H); 4,01 (ddt, 1H); 3,63 (m, 1H); 3,44 (dd, 1H); 3,30 - 3,13 (m, 2H); 2,16 (m, 1H); 1,92 (m, 1H); 1,79 (m, 1H); 1,55 (m, 1H); 1,41 (s, 9H).

35 (B) Cloridrato de (S)-3-(3-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (B), iniciando de éster de terc-butila de ácido (S)-3-(3-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina-1-carboxílico.

Rendimento: 100% (sólido branco); LCMS (RT): 2,81 minutos (Método A); MS (ES+) produziu m/z: 220,0.

35 (C) (4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona

5 O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (C), iniciando de cloridrato de (S)-3-(3-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina.

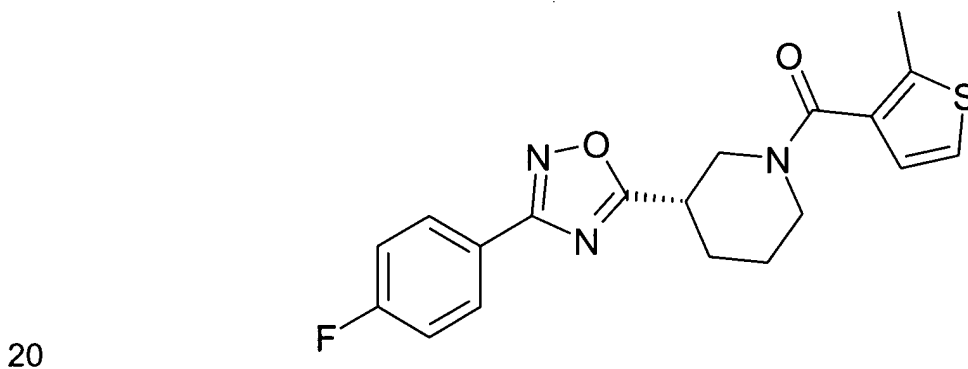
(4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona foi obtido puro depois da cromatografia de coluna *instantânea*
10 (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH 99,5:0,5).

Rendimento: 72% (sólido amarelo-claro); $[\alpha]_D^{20} = +114,8^\circ$ (c = 1,13, CHCl₃); LCMS (RT): 7,08 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 342,1.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 7,99 (m, 1H); 7,48 (dd, 2H); 7,28 (dd, 2H); 7,22 (m, 1H); 6,74 (m, 1H); 4,44 (m, 1H); 3,97 (m, 1H); 3,59-3,15 (m, 3H); 2,23 (m, 1H); 1,92 (m, 1H); 1,75 (m, 1H); 1,61 (m, 1H).
15

Exemplo 36

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



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 8, empregando ácidos 2-metil-tiofeno-3-carboxílico o ácido de escolha e cloridrato de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)). A purificação do composto
25 final foi realizada através de cromatografia de coluna *instantânea* (sílica-gel, eluente: éter de petróleo/acetato de etila 6:4).

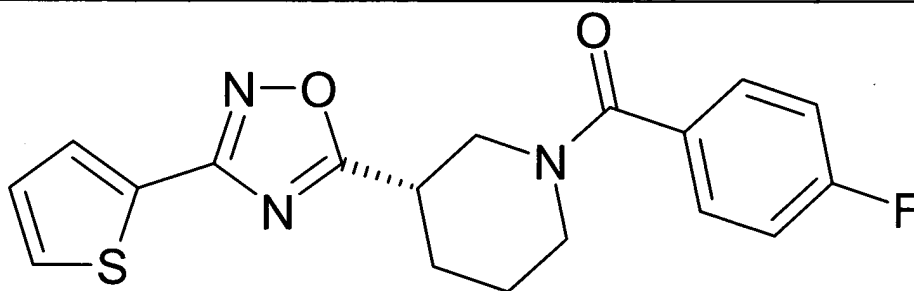
Rendimento:% (óleo incolor); LCMS (RT): 7,63 minutos (Método

E); MS (ES+) produziu m/z: 371,2.

^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 8,04 (dd, 2H); 7,35 (dd, 2H); 7,27 (d, 1H); 6,92 (d, 1H); 4,18 (d, 1H); 3,71 (dd, 1H); 3,61 (dd, 1H); 3,42 - 3,25 (m, 2H); 2,38 (s, 3H); 2,25 (m, 1H); 2,01 (m, 1H); 1,83 (m, 1H); 1,63 (m, 1H).

5 Exemplo 37

(4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona



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

10 O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (A), iniciando de tiofeno-2-carbonitrila.

Éster de terc-butila de ácido (S)-3-(3-tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina-1-carboxílico foi obtido puro depois da cromatografia de coluna *instantânea* (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH/ NH_4OH 99,5:0,5:0,05).

15 Rendimento: 77% (óleo incolor); LCMS (RT): 7,16 minutos (Método A); MS (ES+) produziu m/z: 335,94.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$), δ (ppm): 7,79 (dd, 1H); 7,76 (dd, 1H); 7,24 (dd, 1H); 4,01 (dd, 1H); 3,63 (m, 1H); 3,46 (dd, 1H); 3,32 - 3,14 (m, 2H); 2,17 (m, 1H); 1,93 (m, 1H); 1,79 (m, 1H); 1,57 (m, 1H); 1,41 (s, 9H).

20 37 (B) Cloridrato de (S)-3-(3-Tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (B), iniciando de éster de terc-butila de ácido (S)-3-(3-tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina-1-carboxílico.

25 Rendimento: quantitativa (sólido branco); LCMS (RT): 3,9 minutos (Método A); MS (ES+) produziu m/z: 235,98.

37 (C) (4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no

Exemplo 33 (C), iniciando de (S)-3-(3-tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidinaidrocloreto

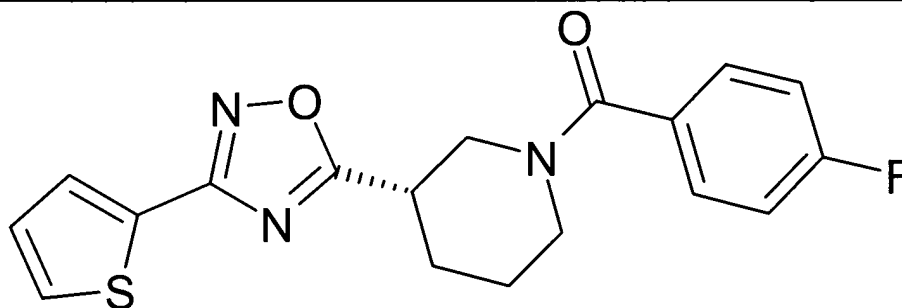
(4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona foi obtido puro depois da cromatografia de coluna instantânea
5 (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH 99,5:0,5).

Rendimento: 81% (pó branco); $[\alpha]_D^{20} = +107,36^\circ$ (c = 1,15, MeOH); LCMS (RT): 7,16 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 358,1.

^1H -RMN (DMSO- d_6), δ (ppm): 7,80 (dd, 1H); 7,76 (dd, 1H); 7,47 (dd, 2H); 7,24 (dd, 1H); 7,22 (dd, 2H); 4,19 (m, 1H); 7,73 (m, 1H); 3,59 (dd, 1H); 3,45 - 3,28 (m, 2H); 2,25 (m, 1H); 2,00 (m, 1H); 1,82 (m, 1H); 1,66 (m, 1H).
10

Exemplo 38

(4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-tiofen-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona



15 38 (A) Éster de terc-butila de ácido (S)-3-(3-tiofen-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina-1-carboxílico

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (A), iniciando de tiofeno-3-carbonitrila.

Éster de terc-butila de ácido (S)-3-(3-tiofen-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina-1-carboxílico foi obtido puro depois da cromatografia de coluna instantânea (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH 99,5:0,5).
20

Rendimento: 60% (óleo incolor); LCMS (RT): 5,5 minutos (Método A); MS (ES+) produziu m/z: 335,94.

^1H -RMN (DMSO- d_6), δ (ppm): 8,17 (dd, 1H); 7,70 (dd, 1H); 7,56 (dd, 1H); 4,03 (ddt, 1H); 3,65 (m, 1H); 3,44 (dd, 1H); 3,29-3,12 (m, 2H); 2,17 (m, 1H); 1,93 (m, 1H); 1,81 (m, 1H); 1,63-1,49 (m, 1H); 1,41 (s, 9H).
25

38 (B) Cloridrato de (S)-3-(3-tiofen-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (B), iniciando de éster de terc-butila de ácido (S)-3-(3-tiofen-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina-1-carboxílico

Rendimento: quantitativa (sólido branco); LCMS (RT): 3,9 minutos (Método A); MS (ES+) produziu m/z: 235,98.

38 (C) (4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-tiofen-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (C), iniciando de cloridrato de (S)-3-(3-tiofen-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina

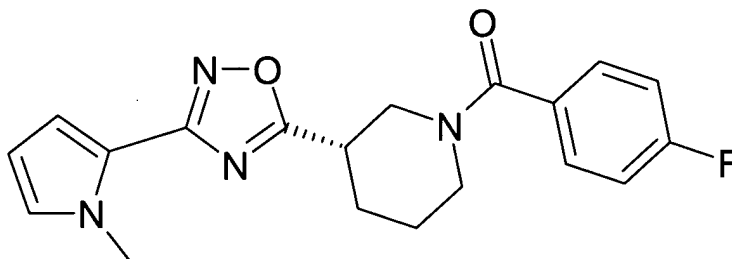
(4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-tiofen-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona foi obtido puro depois da cromatografia de coluna instantânea (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH 99,5:0,5).

Rendimento: 62% (pó branco); $[\alpha]_D^{20} = +104,98^\circ$ (c = 0,93, MeOH); LCMS (RT): 7,21 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 358,1.

^1H -RMN (DMSO- d_6), δ (ppm): 8,17 (dd, 1H); 7,70 (dd, 1H); 7,56 (dd, 1H); 7,46 (dd, 2H); 7,22 (dd, 2H); 4,21 (dd, 1H); 3,75 (ddd, 1H); 3,57 (dd, 1H); 3,39 (m, 1H); 3,32 (ddd, 1H); 2,26 (m, 1H); 2,00 (m, 1H); 1,83 (m, 1H); 1,66 (m, 1H).

20 Exemplo 39

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



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

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (A), iniciando de 1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrila.

Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-

[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico foi obtido puro depois da cromatografia de coluna *instantânea* (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH 99,5:0,5).

Rendimento: 22% (óleo incolor); LCMS (RT): minutos (Método); MS (ES+) produziu m/z:.

5 39 (B) Cloridrato de (S)-3-[3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (B), iniciando de éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico.

10 Rendimento: quantitativa (sólido branco); LCMS (RT): 3,90 minutos (Método A); MS (ES+) produziu m/z: 233,11.

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

15 O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (C), iniciando de cloridrato de (S)-3-[3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina.

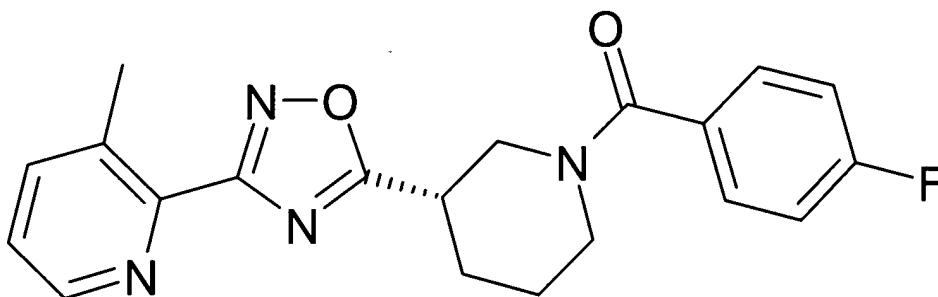
(4-flúor-fenil)-{(S)-3-[3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona foi obtido puro depois da cromatografia de coluna *instantânea* (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH 98,5: 1,5).

20 Rendimento: 68% (óleo amarelo-claro); $[\alpha]_D^{20} = +92,82^\circ$ (c = 1,04, MeOH); LCMS (RT): 7,19 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 355,2.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 7,46 (dd, 2H); 7,23 (dd, 2H); 7,02 (dd, 1H); 6,78 (dd, 1H); 6,17 (dd, 1H); 4,19 (m, 1H); 3,90 (s, 3H); 3,73 (m, 1H); 3,54 (dd, 1H); 3,41 - 3,24 (m, 2H); 2,23 (m, 1H); 1,96 (m, 1H); 1,81 (m, 1H); 1,63 (m, 1H).

Exemplo 40

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



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

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (A), iniciando de 3-metil-piridina-2-carbonitrila.

Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(3-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico foi obtido puro depois da cromatografia de coluna *instantânea* (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH 99:1).

Rendimento: 47% (óleo incolor); LCMS (RT): 7,8 minutos (Método C); MS (ES+) produziu m/z: 344,99.

40 (B) Cloridrato de 3-metil-2-((S)-5-piperidin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piridina

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (B), iniciando de éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(3-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico

Rendimento: quantitativa (sólido branco); LCMS (RT): 3,4 minutos (Método A); MS (ES+) produziu m/z: 245,10.

40 (C) (4-flúor-fenil)-{(S)-3-[3-(3-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (C), iniciando de cloridrato de 3-metil-2-((S)-5-piperidin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piridina.

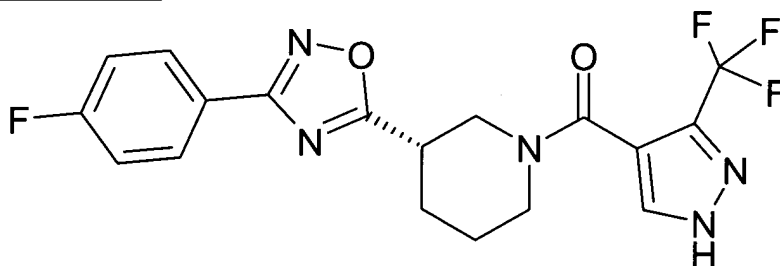
(4-flúor-fenil)-{(S)-3-[3-(3-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona foi obtido puro depois da cromatografia de coluna *instantânea* (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH/NH₄OH 98:2:0,2).

Rendimento: 90% (óleo marrom); $[\alpha]_D^{20} = +84,84^\circ$ (c = 0,94, MeOH); LCMS (RT): 6,47 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 367,2.

^1H -RMN (DMSO- d_6), δ (ppm): 8,57 (dd, 1H); 7,82 (m, 1H); 7,48 (m, 3H); 7,23 (dd, 2H); 4,22 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,59 (dd, 1H); 3,45 (m, 1H); 3,31 (ddd, 1H); 2,46 (s, 3H); 2,27 (m, 1H); 2,00 (m, 1H); 1,82 (m, 1H); 1,66 (m, 1H).

5 Exemplo 41

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



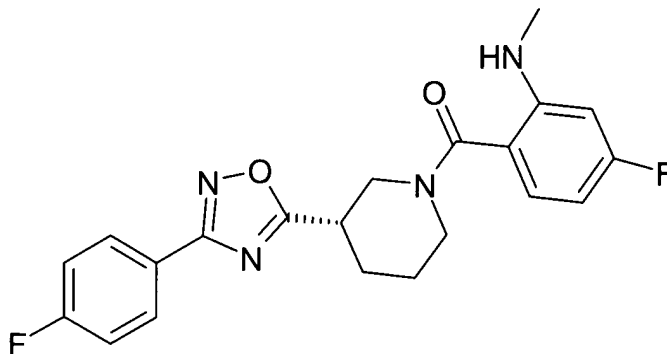
O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico como o ácido de escolha e cloridrato de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)).

Rendimento: 23% (sólido branco); $[\alpha]_D^{20} = +90,80^\circ$ ($c = 0,7$, CHCl_3); LCMS (RT): 7,29 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z : 410,2.

^1H -RMN (DMSO- d_6), δ (ppm): 8,04 (dd, 2H); 7,96 (s br, 1H); 7,34 (dd, 2H); 4,24 (m, 1H); 3,79 (m, 1H); 3,55 (dd, 1H); 3,38 - 3,20 (m, 2H); 2,97 (s br, 1H); 2,27 (m, 1H); 2,01 (m, 1H); 1,82 (m, 1H); 1,62 (m, 1H).

Exemplo 42

(4-flúor-2-metilamino-fenil)-{{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no

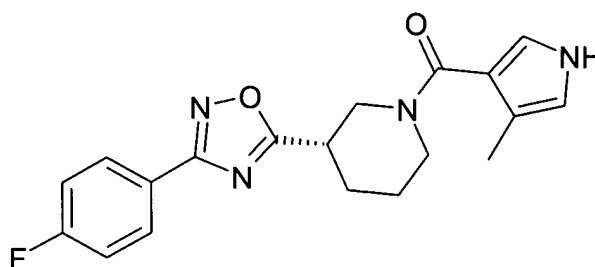
Exemplo 3 (C), empregando ácido 4-flúor-2-metilamino-benzoico como o ácido de escolha e cloridrato de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)).

Rendimento: quantitativa (óleo marrom-claro); $[\alpha]_D^{20} = +69,74^\circ$
 5 (c = 0,83, MeOH); LCMS (RT): 8,04 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 399,1.

^1H -RMN (DMSO- d_6), δ (ppm): 8,04 (dd, 2H); 7,35 (dd, 2H); 7,06 (dd, 1H); 6,41 - 6,31 (m, 2H); 5,38 (s br, 1H); 4,19 (m, 1H); 3,70 (m, 1H); 3,58 (dd, 1H); 3,43 (ddd, 1H); 3,30 (ddd, 1H); 2,72 (d, 3H); 2,23 (m, 1H); 1,99 (m, 1H); 1,81 (m, 1H); 1,63 (m, 1H).

Exemplo 43

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



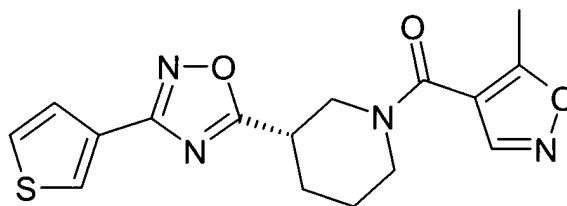
15 O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico como o ácido de escolha e cloridrato de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)).

Rendimento: 9% (pó branco); ponto de fusão = 167,5° - 168,9°C;
 20 LCMS (RT): 7,01 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 355,2.

^1H -RMN (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,39 (s br, 1H); 8,04 (dd, 2H); 7,34 (dd, 2H); 6,81 (m, 1H); 6,52 (m, 1H); 4,35 (m, 1H); 3,94 (m, 1H); 3,52 (dd, 1H); 3,35 - 3,20 (m, 2H); 2,25 (m, 1H); 2,02 (s, 3H); 1,98 (m, 1H); 1,83 (m, 1H); 1,60 (m, 1H).

25 Exemplo 44

(5-Metil-isoxazol-4-il)-[(S)-3-(3-tiofen-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 8, empregando ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico como o ácido de escolha e iniciando de cloridrato de (S)-3-(3-tiofen-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 38 (B)).

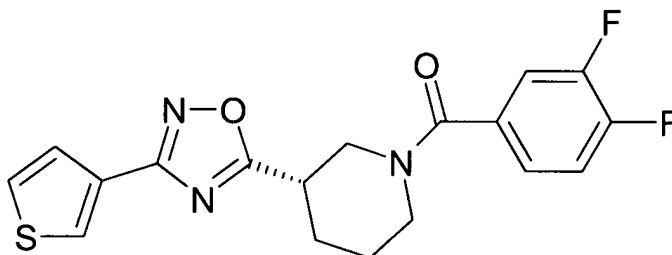
(5-metil-isoxazol-4-il)-[(S)-3-(3-tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona foi obtido puro depois da cromatografia de coluna *instantânea* (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH 98/2).

Rendimento: 55% (sólido gomoso branco); $[\alpha]_D^{20} = +90,73^\circ$ (c = 0,9, MeOH) LCMS (RT): 6,4 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 345,1.

^1H -RMN (DMSO- d_6), δ (ppm): 8,59 (s br, 1H); 8,19 (dd, 1H); 7,73 (dd, 1H); 7,56 (dd, 1H); 4,23 (m, 1H); 3,77 (m, 1H); 3,59 (dd, 1H); 3,44 - 3,31 (m, 2H); 2,46 (s, 3H); 2,25 (m, 1H); 1,99 (m, 1H); 1,83 (m, 1H); 1,65 (m, 1H).

Exemplo 45

(3,4-difluór-fenil)-[(S)-3-(3-tiofen-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (C), iniciando de cloridrato de (S)-3-(3-tiofen-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 38 (B)) e cloreto de 3,4-difluorobenzoíla.

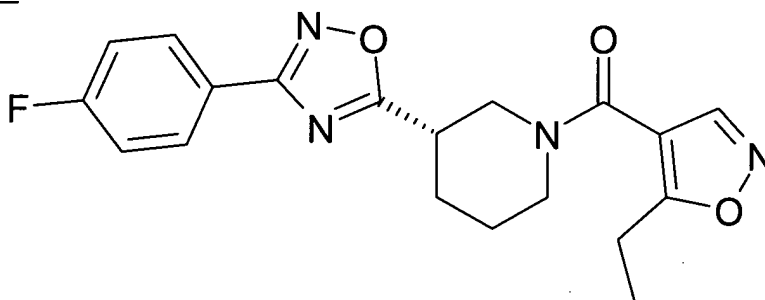
(3,4-difluór-fenil)-[(S)-3-(3-tiofen-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona foi obtido puro depois da cromatografia de coluna *instantânea* (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH/NH₄OH 98:2:0,2).

Rendimento: 64% (pó amarelo-claro); ponto de fusão = 92-97°C; $[\alpha]_D^{20} = +73,82^\circ$ (c = 0,91, MeOH); LCMS (RT): 7,13 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 376,1.

¹H-RMN (DMSO-d₆), δ (ppm): 8,19 (dd, 1H); 7,73 (dd, 1H); 7,56 (dd, 1H); 7,52 - 7,42 (m, 2H); 7,27 (m, 1H); 4,20 (m, 1H); 3,73 (m, 1H); 3,55 (dd, 1H); 3,41 (ddd, 1H); 3,31 (ddd, 1H); 2,22 (m, 1H); 1,98 (m, 1H); 1,80 (m, 1H); 1,66 (m, 1H).

Exemplo 46

(5-Etil-isoxazol-4-il)-{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 8, empregando ácido 5-etil-isoxazol-4-carboxílico como o ácido de escolha e iniciando de cloridrato de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)).

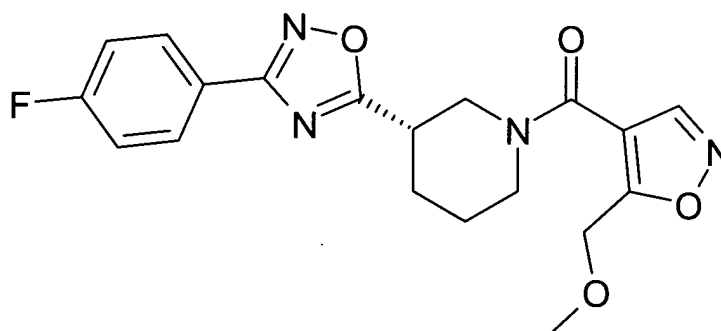
(5-etil-isoxazol-4-il)-{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona foi obtido puro depois da cromatografia de coluna *instantânea* (sílica-gel, eluente: AcOEt/exano 1/1).

Rendimento: 58% (óleo incolor); $[\alpha]_D^{20} = +94,5^\circ$ (c = 0,99, MeOH); LCMS (RT): 7,05 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 371,2.

¹H-RMN (DMSO-d₆), δ (ppm): 8,58 (s, 1H); 8,04 (dd, 2H); 7,37 (dd, 2H); 4,22 (m, 1H); 3,77 (m, 1H); 3,63 (dd, 1H); 3,47 - 3,30 (m, 2H); 2,85 (q, 2H); 2,26 (m, 1H); 2,00 (m, 1H); 1,83 (m, 1H); 1,66 (m, 1H); 1,20 (t, 3H).

Exemplo 47

{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(5-metoximetil-isoxazol-4-il)-metanona



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 8, empregando ácido 5-metoximetil-isoxazol-4-carboxílico como o ácido de escolha e iniciando de cloridrato de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)).

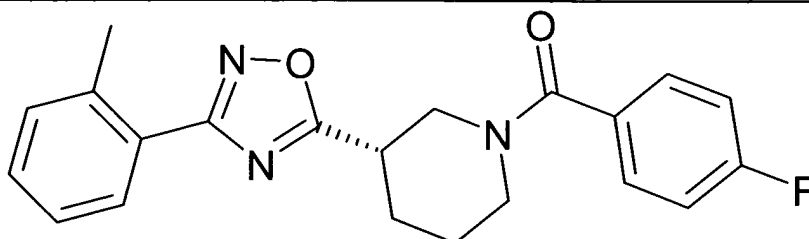
{{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(5-metoximetil-isoxazol-4-il)-metanona foi obtido puro depois da cromatografia de coluna *instantânea* (sílica-gel, eluente: AcOEt/hexano 2/1).

Rendimento: 55% (óleo incolor); $[\alpha]_D^{20} = +92,55^\circ$ (c = 1,11, MeOH); LCMS (RT): 6,79 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 387,1.

^1H -RMN (DMSO- d_6), δ (ppm): 8,68 (s, 1H); 8,04 (dd, 2H); 7,37 (dd, 2H); 4,61 (s, 2H); 4,23 (m, 1H); 3,79 (m, 1H); 3,61 (dd, 1H); 3,46 - 3,26 (m, 2H); 3,32 (s, 3H); 2,26 (m, 1H); 1,99 (m, 1H); 1,82 (m, 1H); 1,66 (m, 1H).

Exemplo 48

(4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-o-tolil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona



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

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (A), iniciando de 2-metil-benzonitrila.

Éster de terc-butila de ácido (S)-3-(3-o-tolil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina-1-carboxílico foi obtido puro depois da cromatografia de coluna *instantânea* (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH 99,5:0,5).

Rendimento: 67% (óleo incolor); LCMS (RT): 10,8 minutos (Método C); MS (ES+) produziu m/z: 365,99.

48 (B) Cloridrato de (S)-3-(3-o-Tolil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (B), iniciando de éster de terc-butila de ácido (S)-3-(3-o-tolil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina-1-carboxílico.

Rendimento: quantitativa (sólido branco); LCMS (RT): 4,1 minutos (Método A); MS (ES+) produziu m/z: 244,10.

48 (C) (4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-o-tolil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (C), iniciando de cloridrato de (S)-3-(3-o-tolil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina.

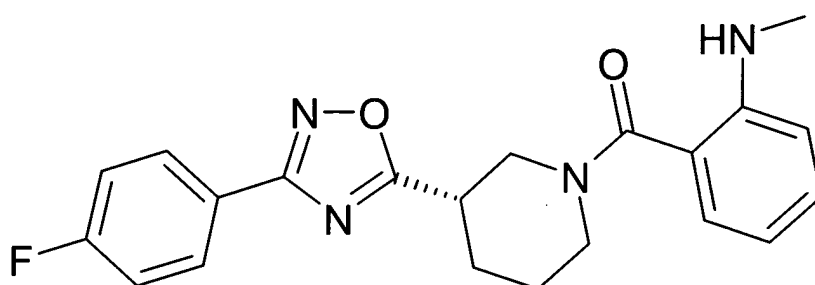
(4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-o-tolil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona foi obtido puro depois da cromatografia de coluna *instantânea* (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH 99,5:0,5).

Rendimento: 90% (óleo marrom); $[\alpha]_D^{20} = +91,19^\circ$ (c = 1,01, MeOH); LCMS (RT): 7,86 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 366,2.

^1H -RMN (DMSO- d_6), δ (ppm): 7,85 (d, 1H); 7,49-7,30 (m, 5H); 7,21 (dd, 2H); 4,21 (m, 1H); 3,74 (m, 1H); 3,61 (dd, 1H); 3,42 (m, 1H); 3,34 (ddd, 1H); 2,54 (s, 3H); 2,27 (m, 1H); 2,02 (m, 1H); 1,85 (m, 1H); 1,67 (m, 1H).

Exemplo 49

{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(2-metilamino-fenil)-metanona



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 2-metilamino-benzoico como o ácido de escolha e cloridrato de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina

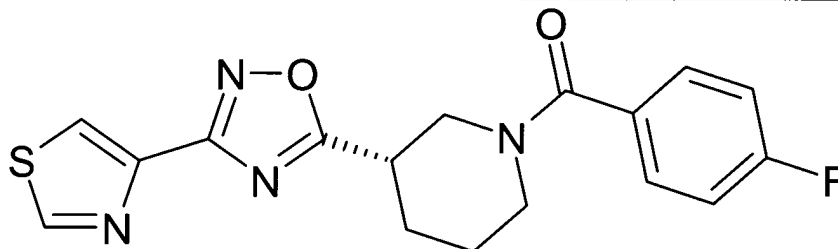
(preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)).

Rendimento: 66% (óleo amarelo); LCMS (RT): 7,39 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 381,2.

¹H-RMN (DMSO-d₆), δ (ppm): 8,04 (dd, 2H); 7,35 (dd, 2H); 7,23 (ddd, 1H); 7,03 (dd, 1H); 6,65 (d, 1H); 6,61 (dt, 1H); 4,20 (m, 1H); 3,72 (m, 1H); 3,59 (dd, 1H); 3,42 (ddd, 1H); 3,28 (ddd, 1H); 2,73 (s, 3H); 2,25 (m, 1H); 1,99 (m, 1H); 1,82 (m, 1H); 1,65 (m, 1H).

Exemplo 50

(4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-tiazol-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona



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

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (A), iniciando de tiazol-4-carbonitrila.

Éster de terc-butila de ácido (S)-3-(3-tiazol-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina-1-carboxílico foi obtido puro depois da cromatografia *instantânea* (sílica-gel, eluente DCM: MeOH 99:1).

Rendimento: 64% (sólido amarelo); LCMS (RT): 7,7 (Método C); MS (ES+) produziu m/z: 337,07.

50 (B) Dicloridrato de (S)-3-(3-Tiazol-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (B), iniciando de éster de terc-butila de ácido (S)-3-(3-tiazol-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina-1-carboxílico.

Rendimento: quantitativa (sólido branco); LCMS (RT): 1,7 minuto (Método C); MS (ES+) produziu m/z: 237,13.

50 (C) (4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-tiazol-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no

Exemplo 33 (C), iniciando de Dicloridrato de (S)-3-(3-tiazol-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina.

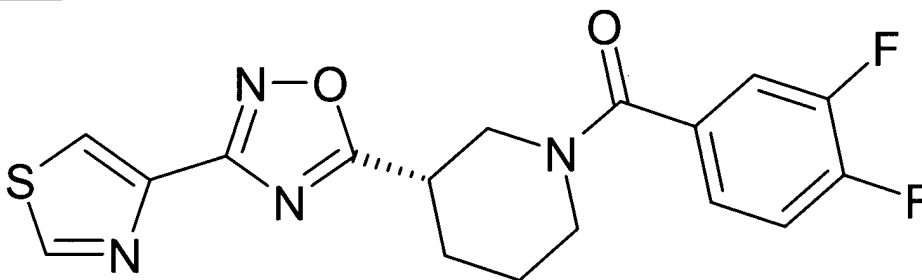
(4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-tiazol-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona foi obtido puro depois da cromatografia *instantânea* (sílica-gel, DCM: MeOH 99:1).

Rendimento: 65% (sólido branco); ponto de fusão = 118 - 120°C; $[\alpha]_D^{20} = +109,10^\circ$ (c = 0,9, MeOH); LCMS (RT): 5,97 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 359,2.

^1H -RMN (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,26 (d, 1H); 8,34 (d, 1H); 7,48 (dd, 2H); 7,24 (dd, 2H); 4,23 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,56 (dd, 1H); 3,43 (ddd, 1H); 3,30 (ddd, 1H); 2,27 (m, 1H); 1,99 (m, 1H); 1,81 (m, 1H); 1,65 (m, 1H).

Exemplo 51

(3,4-diflúor-fenil)-[(S)-3-(3-tiazol-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (C), iniciando de cloridrato de (S)-3-(3-tiazol-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 50 (B)) e cloreto de 3,4-difluorobenzoíla.

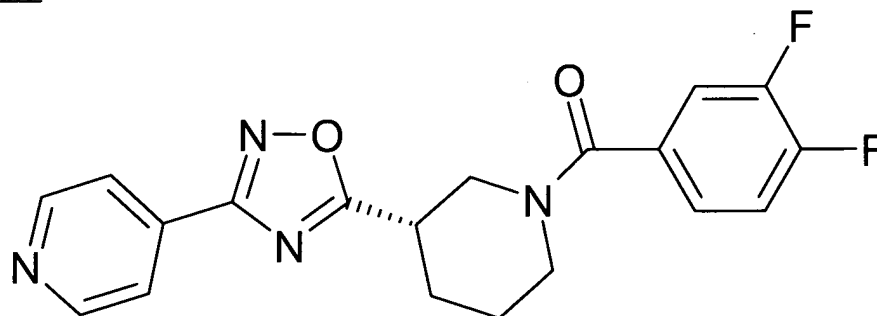
(3,4-diflúor-fenil)-[(S)-3-(3-tiazol-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona foi obtido puro depois da cromatografia *instantânea* (sílica-gel, DCM: MeOH 99:1).

Rendimento: 60% (sólido branco); ponto de fusão = 107 - 109°C; $[\alpha]_D^{20} = +103,24^\circ$ (c = 0,9, MeOH); LCMS (RT): 6,13 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 377,2.

^1H -RMN (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,26 (d, 1H); 8,38 (d, 1H); 7,52 - 7,40 (m, 2H); 7,28 (m, 1H); 4,20 (m, 1H); 3,73 (m, 1H); 3,57 (dd, 1H); 3,44 (ddd, 1H); 3,32 (ddd, 1H); 2,26 (m, 1H); 1,99 (m, 1H); 1,81 (m, 1H); 1,66 (m, 1H).

Exemplo 52

(3,4-difluór-fenil)-[(S)-3-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona



5 52 (A) Éster de terc-butila de ácido (S)-3-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina-1-carboxílico

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (A), iniciando de isonicotinonitrila.

10 Éster de terc-butila de ácido (S)-3-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina-1-carboxílico foi obtido puro depois da trituração com dietiléter.

Rendimento: 72% (óleo incolor); LCMS (RT): 12 minutos (Método C); MS (ES+) produziu m/z: 331,37.

52 (B) Dicloridrato de 4-((S)-5-piperidin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piridina

15 O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (B), iniciando de éster de terc-butila de ácido (S)-3-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina-1-carboxílico.

Rendimento: quantitativa (sólido branco); LCMS (RT): 0,71 minuto (Método A); MS (ES+) produziu m/z: 231,06.

20 52 (C) (3,4-difluór-fenil)-[(S)-3-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (C), iniciando de dicloridrato de 4-((S)-5-piperidin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piridina e cloreto de 3,4-difluorobenzoila.

25 (3,4-difluór-fenil)-[(S)-3-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona foi obtido puro depois de trituração com dietiléter.

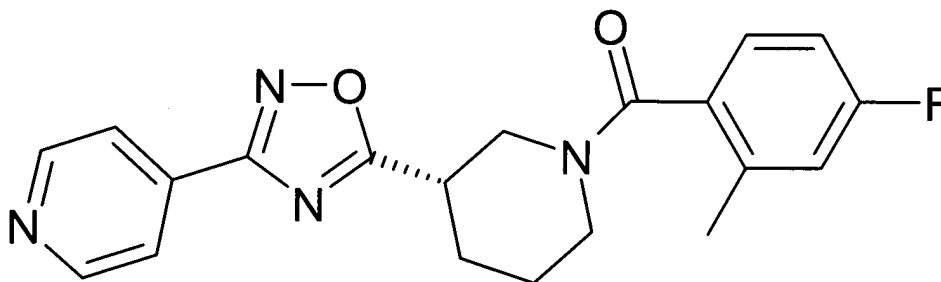
Rendimento: 46% (sólido branco); ponto de fusão = 102 - 106°C; $[\alpha]_D^{20} = +94,62^\circ$ (c = 0,99, MeOH); LCMS (RT): 5,88 minutos (Método E);

MS (ES+) produziu m/z: 371,1.

¹H-RMN (DMSO-d₆), δ (ppm): 8,80 (d, 2H); 7,90 (d, 2H); 7,46 (m, 2H); 7,27 (m, 1H); 4,21 (m, 1H); 3,72 (m, 1H); 3,59 (dd, 1H); 3,48 (m, 1H); 3,33 (ddd, 1H); 2,26 (m, 1H); 2,01 (m, 1H); 1,81 (m, 1H); 1,67 (m, 1H).

5 Exemplo 53

(4-flúor-2-metil-fenil)-[(S)-3-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 8, empregando ácido 4-flúor-2-metil-benzoico como o ácido de escolha e iniciando de dicloridrato de 4-((S)-5-piperidin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piridina (preparado tal como descrito no Exemplo 52 (B)).

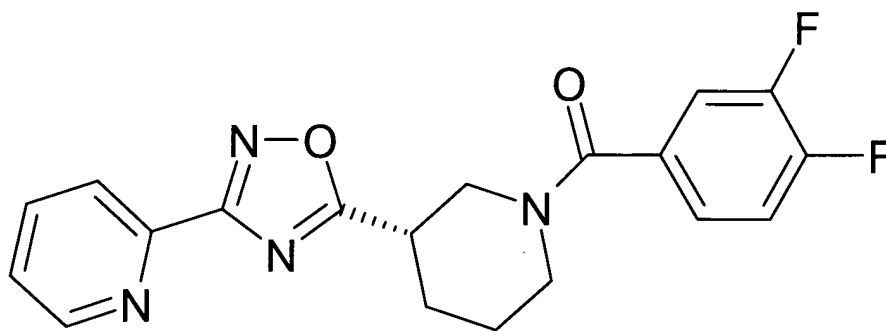
(4-flúor-2-metil-fenil)-[(S)-3-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona foi obtido puro depois da cromatografia de coluna *instantânea* (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH 99/1).

Rendimento: 44% (óleo incolor); $[\alpha]_D^{20} = +66,4^\circ$ (c = 0,91, MeOH); LCMS (RT): 5,4 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 367,2.

¹H-RMN (DMSO-d₆), δ (ppm): 8,81 (d, 2H); 7,90 (d, 2H); 7,21 (m, 1H); 7,12 - 6,96 (m, 2H); 4,29 (m br, 1H); 3,94 (m br, 1H); 3,63 (m br, 1H); 3,43 (m br, 1H); 3,25 (m br, 1H); 2,24 (m, 1H); 2,22 (s, 3H); 2,01 (m, 1H); 1,79 (m, 1H); 1,62 (m, 1H).

Exemplo 54

(3,4-diflúor-fenil)-[(S)-3-(3-piridin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona



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

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (A), iniciando de piridina-2-carbonitrila.

Éster de terc-butila de ácido (S)-3-(3-piridin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina-1-carboxílico foi obtido puro depois da trituração com dietiléter.

Rendimento: 57% (óleo incolor); LCMS (RT): 6,87 minutos (Método C); MS (ES+) produziu m/z: 331,2.

54 (B) Dicloridrato de 2-((S)-5-piperidin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piridina

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (B), iniciando de éster de terc-butila de ácido (S)-3-(3-piridin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina-1-carboxílico.

Rendimento: quantitativa (sólido branco); LCMS (RT): 1,5 minuto (Método A); MS (ES+) produziu m/z: 231,11.

54 (C) (3,4-difluór-fenil)-[(S)-3-(3-piridin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (C), iniciando de dicloridrato de 4-((S)-5-piperidin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piridina e cloreto de 3,4-difluorobenzoíla.

(3,4-difluór-fenil)-[(S)-3-(3-piridin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona foi obtido puro depois da trituração com dietiléter.

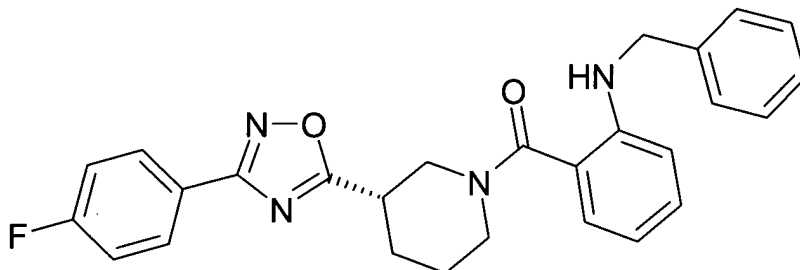
Rendimento: 92% (sólido branco); ponto de fusão = 135 - 137°C; $[\alpha]_D^{20} = +98,91^\circ$ (c = 1,24, MeOH); LCMS (RT): 6,63 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 371,1.

^1H -RMN (DMSO- d_6), δ (ppm): 8,76 (m, 1H); 8,06 - 7,95 (m, 2H); 7,58 (ddd, 1H); 7,54 - 7,41 (m, 2H); 7,29 (m, 1H); 4,19 (m, 1H); 3,72 (m, 1H);

3,61 (dd, 1H); 3,46 (m, 1H); 3,34 (ddd, 1H); 2,26 (m, 1H); 2,01 (m, 1H); 1,81 (m, 1H); 1,66 (m, 1H).

Exemplo 55

(2-Benzilamino-fenil)-{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona



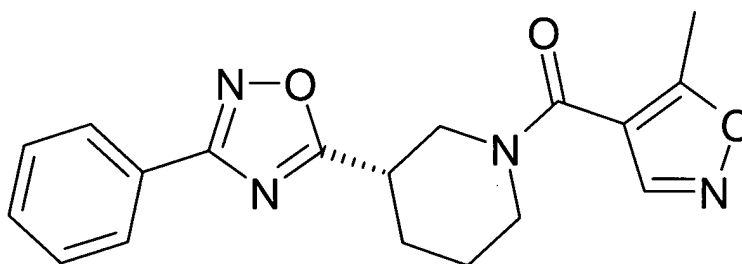
O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 2-benzilamino-benzoico como o ácido de escolha e cloridrato de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)).

Rendimento: 68% (óleo amarelo); $[\alpha]_D^{20} = +74,48^\circ$ (c = 0,89, MeOH); LCMS (RT): 8,66 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 457,2.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 8,03 (m, 2H); 7,36 (dd, 2H); 7,32 - 7,17 (m, 5H); 7,13 (ddd, 1H); 7,05 (dd, 1H); 6,60 (m, 2H); 4,32 (s, 2H); 4,25 (m, 1H); 3,78 (m, 1H); 3,58 (dd, 1H); 3,43 (ddd, 1H); 3,27 (ddd, 1H); 2,25 (m, 1H); 1,98 (m, 1H); 1,82 (m, 1H); 1,65 (m, 1H).

Exemplo 56

(5-metil-isoxazol-4-il)-[(S)-3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona



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

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no

Exemplo 33 (A), iniciando de benzonitrila.

Éster de terc-butila de ácido (S)-3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina-1-carboxílico foi obtido empregado na próxima etapa sem purificação adicional.

5 Rendimento: 85% (óleo incolor); LCMS (RT): 10,4 minutos (Método C); MS (ES+) produziu m/z: 330,1.

56 (B) Cloridrato de (S)-3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (B), iniciando de éster de terc-butila de ácido (S)-3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina-1-carboxílico.

10 Rendimento: quantitativa (sólido branco); LCMS (RT): 2,8 minutos (Método D); MS (ES+) produziu m/z: 230,1.

56 (C) (5-metil-isoxazol-4-il)-[(S)-3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona

15 O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico como o ácido de escolha e iniciando de cloridrato de (S)-3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina.

(5-metil-isoxazol-4-il)-[(S)-3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona foi obtido puro depois da cromatografia de coluna *instantânea* (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH 98,5: 1,5).

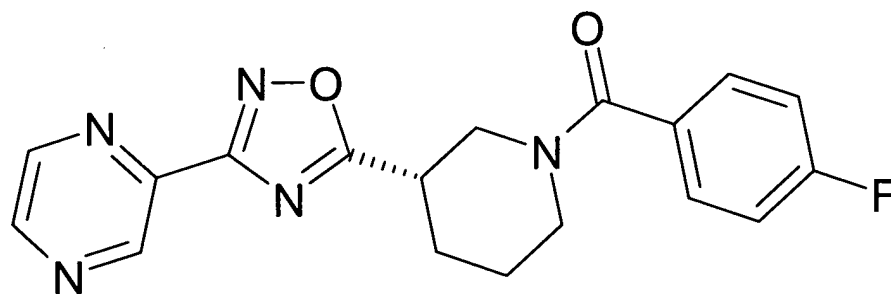
20 Rendimento: quantitativa (óleo amarelo); $[\alpha]_D^{20} = +79,7^\circ$ (c = 0,91, MeOH); LCMS (RT): 6,93 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 339,1.

25 ^1H -RMN (DMSO- d_6), δ (ppm): 8,59 (s, 1H); 7,99 (m, 2H); 7,57 (m, 3H); 4,23 (m, 1H); 3,77 (m, 1H); 3,62 (dd, 1H); 3,48 - 3,32 (m, 2H); 2,45 (s, 3H); 2,26 (m, 1H); 2,01 (m, 1H); 1,82 (m, 1H); 1,65 (m, 1H).

Exemplo 57

(4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-pirazin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona

30 na



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

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (A), iniciando de Pirazina-2-carbonitrila.

Éster de terc-butila de ácido (S)-3-(3-pirazin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina-1-carboxílico foi obtido empregado na próxima etapa sem purificação adicional.

Rendimento: 44% (óleo incolor); LCMS (RT): 4,2 minutos (Método A); MS (ES+) produziu m/z: 332,00.

57 (B) Dicloridrato de 2-((S)-5-piperidin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirazina

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (B), iniciando de éster de terc-butila de ácido (S)-3-(3-pirazin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina-1-carboxílico

Rendimento: quantitativa (sólido branco); LCMS (RT): 1,1 minuto (Método A); MS (ES+) produziu m/z: 232,1.

57 (C) 4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-pirazin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (C), iniciando de dicloridrato de 2-((S)-5-piperidin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirazina.

4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-pirazin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona foi obtido puro depois da cromatografia de coluna *instantânea* (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH 99: 1).

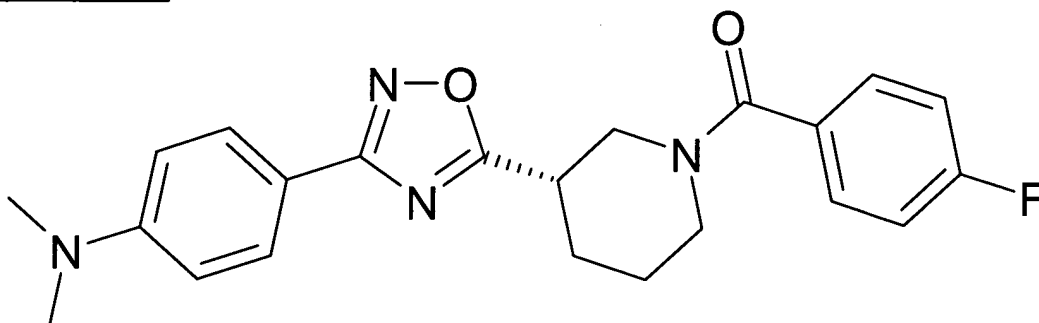
Rendimento: 99% (óleo incolor); $[\alpha]_D^{20} = +94,59^\circ$ (c = 0,86, MeOH); LCMS (RT): 6,34 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 354,1.

^1H -RMN (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,21 (d, 1H); 8,84 (m, 2H); 7,48 (dd, 2H); 7,24 (dd, 2H); 4,24 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,61 (dd, 1H); 3,48 (ddd,

1H); 3,32 (ddd, 1H); 2,28 (m, 1H); 2,02 (m, 1H); 1,82 (m, 1H); 1,67 (m, 1H).

Exemplo 58

{{(S)-3-[3-(4-Dimetilamino-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-flúor-fenil)-metanona



5

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

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (A), iniciando de 4-dimetilamino-benzonitrila.

10 Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(4-dimetilamino-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico foi empregado na próxima etapa sem purificação adicional.

Rendimento: 12% (óleo incolor); LCMS (RT): 5,5 minutos (Método A); MS (ES+) produziu m/z: 373,03.

15 58 (B) Dicloridrato de dimetil-[4-((S)-5-piperidin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-amina

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (B), iniciando de éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(4-dimetilamino-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico.

20 Rendimento: quantitativa (sólido branco); LCMS (RT): 2,3 minutos (Método A); MS (ES+) produziu m/z: 273,13.

58 (C) (4-flúor-fenil)-[(S)-3-(3-pirazin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona

25 O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (C), iniciando de dicloridrato de dimetil-[4-((S)-5-piperidin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-amina.

{{(S)-3-[3-(4-Dimetilamino-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-

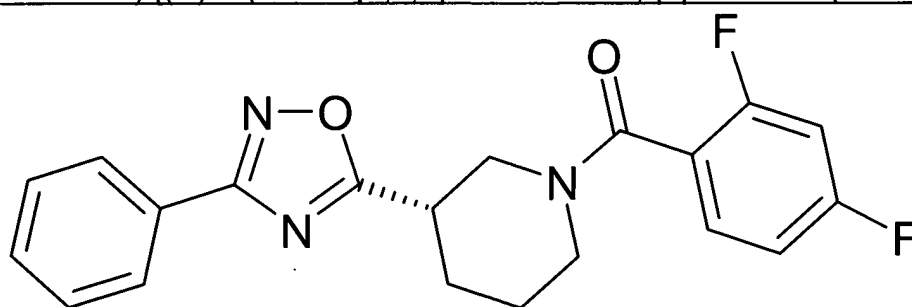
il}-(4-flúor-fenil)-metanona foi obtido puro depois da cromatografia de coluna *instantânea* (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH 99: 1).

Rendimento: 89% (pó amarelo); ponto de fusão = 147 - 153°C;
 $[\alpha]_D^{20} = +31,27^\circ$ (c = 0,54, MeOH); LCMS (RT): 7,06 minutos (Método E);
 5 MS (ES+) produziu m/z: 395,1.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 7,79 (d, 2H); 7,47 (dd, 2H); 7,24 (dd, 2H); 6,82 (d, 2H); 4,20 (m, 1H); 3,74 (m, 1H); 3,54 (dd, 1H); 3,40 - 3,24 (m, 2H); 3,00 (s, 6H); 2,24 (m, 1H); 1,97 (m, 1H); 1,81 (m, 1H); 1,63 (m, 1H)

Exemplo 59

10 (2,4-diflúor-fenil)-[(S)-3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (C), iniciando de cloridrato de (S)-3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 56 (B)) e cloreto de 2,4-difluorobenzoíla.
 15

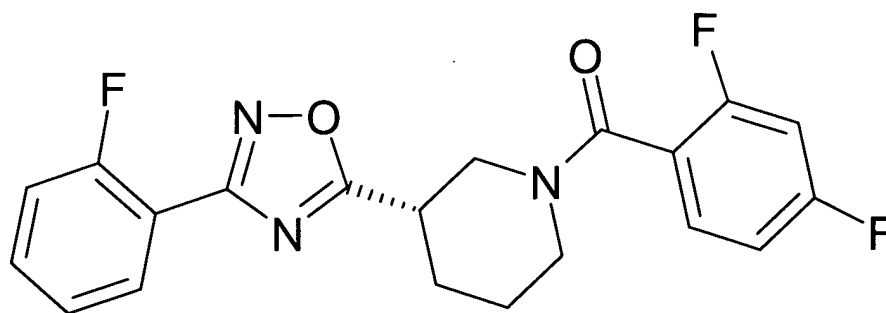
(2,4-diflúor-fenil)-[(S)-3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona foi obtido puro depois da HPLC preparativa.

Rendimento: 44% (óleo incolor); $[\alpha]_D^{20} = +74,43^\circ$ (c = 0,8, MeOH); LCMS (RT): 7,63 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 370,1.

20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 7,98 (m, 2H); 7,57 (m, 3H); 7,45 (m, 1H); 7,24 (ddd, 1H); 7,14 (ddd, 1H); 4,21 (m br, 2H); 3,60 (dd, 1H); 3,48 - 3,22 (m, 2H); 3,25 (m, 1H); 2,00 (m, 1H); 1,81 (m, 1H); 1,64 (m, 1H).

Exemplo 60

25 (2,4-diflúor-fenil)-[(S)-3-[3-(2-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il]-metanona



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

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (A), iniciando de 2-flúor-benzonitrila.

Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(2-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico foi obtido empregado na próxima etapa sem purificação adicional.

Rendimento: 83% (óleo incolor); LCMS (RT): 8,6 minutos (Método C); MS (ES+) produziu m/z: 348,04.

60 (B) Cloridrato de (S)-3-[3-(2-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (B), iniciando de éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(2-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico.

Rendimento: quantitativa (MF) (sólido branco); LCMS (RT): 2,71 minutos (Método); MS (ES+) produziu m/z: 248,04.

60 (C) (2,4-diflúor-fenil)-{(S)-3-[3-(2-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (C), iniciando de cloridrato de (S)-3-[3-(2-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina e cloreto de 2,4-difluorobenzoíla.

(2,4-diflúor-fenil)-{(S)-3-[3-(2-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona foi obtido puro depois da HPLC preparativa.

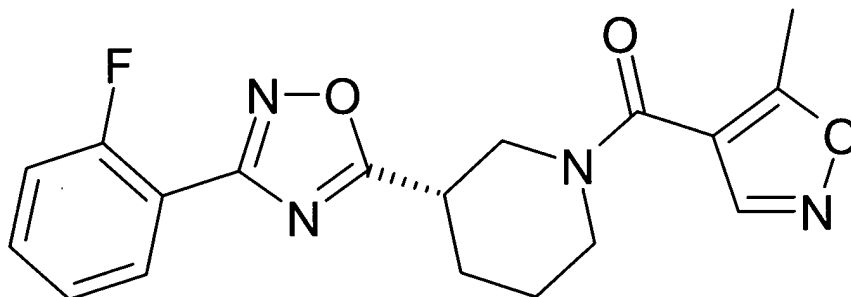
Rendimento: 52% (óleo amarelo); $[\alpha]_D^{20} = +91,56^\circ$ (c = 0,56, MeOH); LCMS (RT): 7,48 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 388,1.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 343 K), δ (ppm): 7,97 (m, 1H); 7,64 (m, 1H); 7,50 - 7,35 (m, 3H); 7,24 (ddd, 1H); 7,13 (ddd, 1H); 4,24 (m br, 2H); 3,61 (dd,

1H); 3,47 - 3,22 (m, 2H); 2,26 (m, 1H); 2,01 (m, 1H); 1,82 (m, 1H); 1,63 (m, 1H).

Exemplo 61

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



5

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico como o ácido de escolha e iniciando de cloridrato de (S)-3-[3-(2-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 60 (B)).

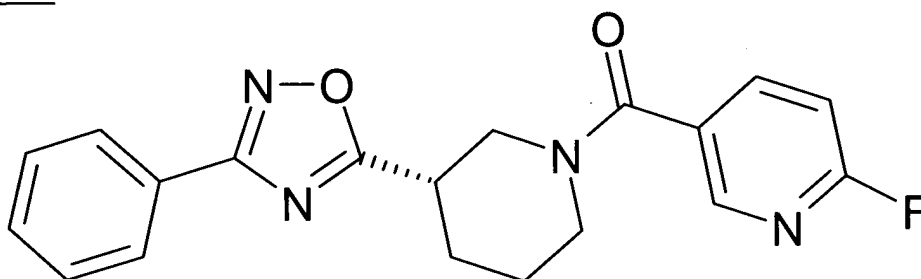
10 {{(S)-3-[3-(2-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona foi obtido puro depois da cromatografia de coluna *instantânea* (sílica-gel, eluente: éter de petróleo: AcOEt 6:4).

Rendimento: 94% (óleo amarelo); $[\alpha]_D^{20} = +84,76^\circ$ (c = 0,87, MeOH); LCMS (RT): 6,81 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 357,1.

15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , 343 K), δ (ppm): 8,54 (s, 1H); 7,97 (m, 1H); 7,64 (m, 1H); 7,40 (m, 2H); 4,23 (m, 1H); 3,77 (m, 1H); 3,63 (dd, 1H); 3,45 (ddd, 1H); 3,38 (ddd, 1H); 2,45 (s, 3H); 2,26 (m, 1H); 2,00 (m, 1H); 1,82 (m, 1H); 1,66 (m, 1H).

Exemplo 62

20 (6-flúor-piridin-3-il)-[(S)-3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no

Exemplo 3 (C), empregando ácido 6-flúor-nicotínico como ácido de escolha e iniciando de cloridrato de (S)-3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 56 (B)).

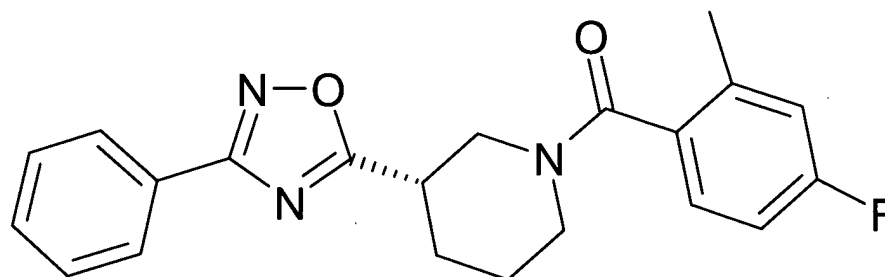
(6-flúor-piridin-3-il)-[(S)-3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona foi obtido puro depois da cromatografia de coluna *instantânea* (sílica-gel, eluente: DCM: MeOH 99: 1).

Rendimento: 37% (pó branco); LCMS (RT): 7,00 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 353,1.

¹H-RMN (DMSO-d₆), δ (ppm): 8,32 (m, 1H); 8,07 - 7,94 (m, 3H); 7,63 - 7,52 (m, 3H); 7,23 (ddd, 1H); 4,23 (m, 1H); 3,74 (m, 1H); 3,62 (dd, 1H); 3,46 (ddd, 1H); 3,37 (ddd, 1H); 2,26 (m, 1H); 2,01 (m, 1H); 1,81 (m, 1H); 1,69 (m, 1H).

Exemplo 63

(4-flúor-2-metil-fenil)-[(S)-3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 4-flúor-2-metil-benzoico como ácido de escolha e iniciando de cloridrato de (S)-3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 56 (B)).

(4-flúor-2-metil-fenil)-[(S)-3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona foi obtido puro depois da cromatografia de coluna *instantânea* (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH 99: 1).

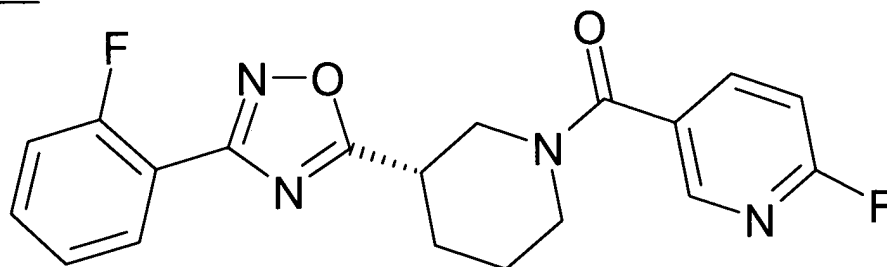
Rendimento: 22% (óleo incolor); $[\alpha]_D^{20} = +67,99^\circ$ (c = 0,45, MeOH); LCMS (RT): 7,91 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 366,2.

¹H-RMN (DMSO-d₆), δ (ppm): 7,99 (m, 2H); 7,63 - 7,51 (m, 3H); 7,21 (m, 1H); 7,12 - 6,97 (m, 2H); 4,30 (m br, 1H); 3,99 (m br, 1H); 3,62 (m, 1H); 3,39 (m, 1H); 3,26 (m, 1H); 2,25 (m, 1H); 2,22 (s, 3H); 2,00 (m, 1H);

1,79 (m, 1H); 1,60 (m, 1H).

Exemplo 64

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



5

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 6-flúor-nicotínico como ácido de escolha e iniciando de cloridrato de (S)-3-[3-(2-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 60 (B)).

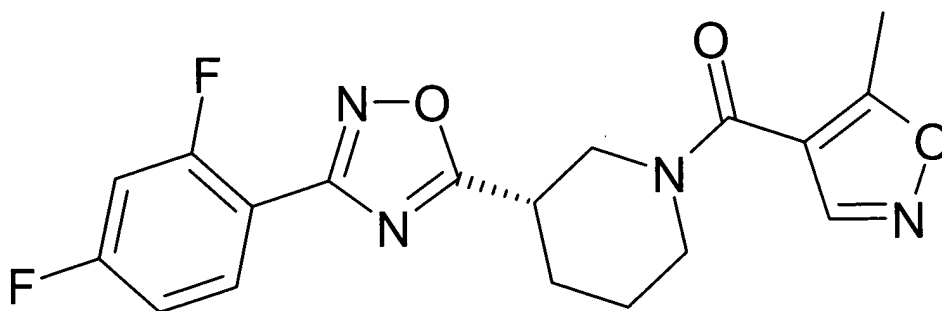
10 {{(S)-3-[3-(2-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(6-flúor-piridin-3-il)-metanona foi obtido puro depois da cromatografia de coluna *instantânea* (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH 99: 1).

Rendimento: 54% (pó branco); $[\alpha]_D^{20} = +83,62^\circ$ (c = 0,48, MeOH); LCMS (RT): 6,97 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 371,1.

15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 8,31 (m, 1H); 8,03 (ddd, 1H); 7,97 (ddd, 1H); 7,64 (m, 1H); 7,40 (ddd, 2H); 7,21 (dd, 1H); 4,23 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,62 (dd, 1H); 3,48 (ddd, 1H); 3,36 (ddd, 1H); 2,27 (m, 1H); 2,01 (m, 1H); 1,81 (m, 1H); 1,68 (m, 1H).

Exemplo 65

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



65 (A) Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(2,4-diflúor-fenil)-[1,2,4]oxadia-

zol-5-il]-piperidina-1-carboxílico

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (A), iniciando de 2,4-diflúor-benzonitrila.

Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(2,4-diflúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico foi obtido puro depois de purificação através da cromatografia *instantânea* (sílica-gel, eluente DCM/MeOH 99/1).

Rendimento: 90% (óleo incolor); LCMS (RT): 10,2 minutos (Método A); MS (ES+) produziu m/z: 366,1.

65 (B) Cloridrato de (S)-3-[3-(2,4-diflúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (B), iniciando de éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(2,4-diflúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico.

Rendimento: quantitativa (sólido branco); LCMS (RT): 4,62 minutos (Método A); MS (ES+) produziu m/z: 266,1.

65 (C) {(S)-3-[3-(2,4-diflúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona

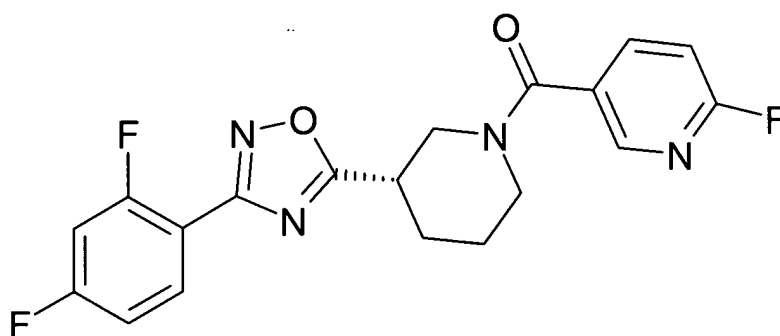
O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 8, empregando ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico como ácido de escolha e iniciando de cloridrato de (S)-3-[3-(2,4-diflúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina.

{(S)-3-[3-(2,4-diflúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona foi obtido puro depois da HPLC preparativa.

Rendimento: quantitativa (óleo marrom-claro); $[\alpha]_D^{20} = +85,55^\circ$ (c = 1,08, MeOH); LCMS (RT): 7,12 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 375,1.

^1H -RMN (DMSO- d_6), δ (ppm): 8,58 (s, 1H); 8,03 (ddd, 1H); 7,40 (ddd, 1H); 7,27 (ddd, 1H); 4,22 (dd, 1H); 3,77 (ddd, 1H); 3,62 (dd, 1H); 3,50 - 3,32 (m, 2H); 2,46 (s, 3H); 2,26 (m, 1H); 2,00 (m, 1H); 1,83 (m, 1H); 1,67 (m, 1H).

Exemplo 66{(S)-3-[3-(2,4-diflúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(6-flúor-piridin-3-il)-metanona



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 8, empregando ácido 6-flúor-nicotínico como ácido de escolha e iniciando de cloridrato de (S)-3-[3-(2,4-diflúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 65 (B)).

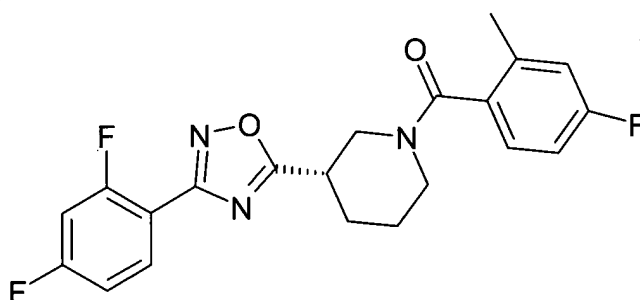
{(S)-3-[3-(2,4-diflúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(6-flúor-piridin-3-il)-metanona foi obtido puro depois da HPLC preparativa.

Rendimento: 75% (óleo incolor); $[\alpha]_D^{20} = +90,04^\circ$ (c = 0,65, MeOH); LCMS (RT): 6,75 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 389,1.

^1H -RMN (DMSO- d_6), δ (ppm): 8,31 (m, 1H); 8,09 - 7,98 (m, 2H); 7,41 (ddd, 1H); 7,31 - 7,19 (m, 2H); 4,23 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,62 (dd, 1H); 3,48 (ddd, 1H); 3,36 (ddd, 1H); 2,27 (m, 1H); 2,00 (m, 1H); 1,81 (m, 1H); 1,68 (m, 1H).

Exemplo 67

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



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 8, empregando ácido 4-flúor-2-metil-benzoico como ácido de escolha e iniciando de cloridrato de (S)-3-[3-(2,4-diflúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 65 (B)).

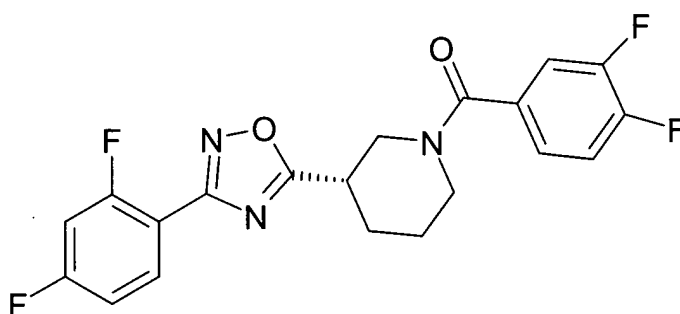
{(S)-3-[3-(2,4-diflúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-flúor-2-metil-fenil)-metanona foi obtido puro depois de HPLC preparativa.

Rendimento: 40% (óleo incolor); $[\alpha]_D^{20} = +53,76^\circ$ (c = 0,4, MeOH); LCMS (RT): 7,82 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 402,2.

^1H -RMN (DMSO- d_6), δ (ppm): 8,03 (m, 1H); 7,39 - 7,17 (m, 3H); 7,09 - 6,96 (m, 2H); 4,13 (m, 1H); 3,66 (m, 1H); 3,62 (dd, 1H); 3,41 (m, 1H); 3,26 (ddd, 1H); 2,26 (m, 1H); 2,23 (s, 3H); 2,02 (m, 1H); 1,82 (m, 1H); 1,63 (m, 1H).

Exemplo 68

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



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (C), iniciando de cloridrato de (S)-3-[3-(2,4-difluór-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 65 (B)) e cloreto de 3,4-difluorobenzoíla.

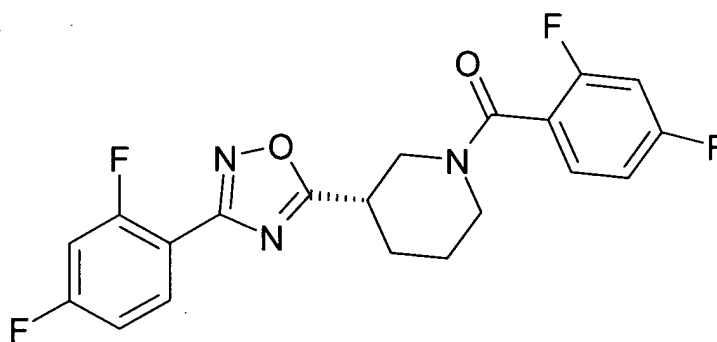
(3,4-difluór-fenil)-{(S)-3-[3-(2,4-difluór-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona foi obtido puro depois da HPLC preparativa.

Rendimento: 53% (óleo amarelo); $[\alpha]_D^{20} = +79,11^\circ$ (c = 0,65, MeOH); LCMS (RT): 7,36 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 406,1.

^1H -RMN (DMSO- d_6), δ (ppm): 8,03 (ddd, 1H); 7,52 - 7,36 (m, 3H); 7,28 (m, 2H); 4,19 (m br, 1H); 3,72 (m br, 1H); 3,58 (dd, 1H); 3,46 (m, 1H); 3,33 (ddd, 1H); 2,25 (m, 1H); 1,99 (m, 1H); 1,80 (m, 1H); 1,67 (m, 1H).

Exemplo 69

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



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (C), iniciando de cloridrato de (S)-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 65 (B)) e cloreto de 2,4-difluorobenzoíla.

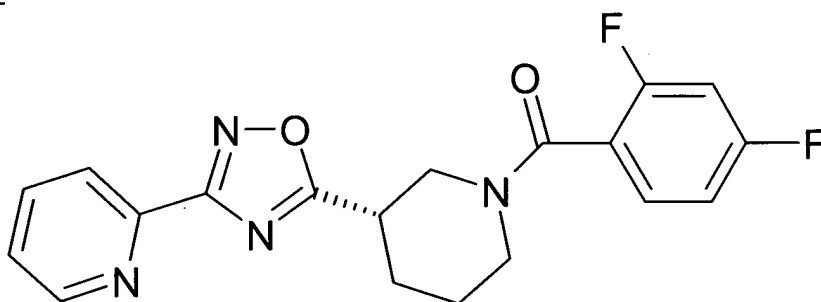
(2,4-difluor-fenil)-[(S)-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il]-metanona foi obtido puro depois da HPLC preparativa.

Rendimento: 43% (óleo amarelo); $[\alpha]_D^{20} = +92,31^\circ$ (c = 0,65, MeOH); LCMS (RT): 7,32 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 406,1.

^1H -RMN (DMSO- d_6), δ (ppm): 8,03 (m, 1H); 7,43 (m, 2H); 7,26 (m, 2H); 7,13 (ddd, 1H); 4,31 (m br, 1H); 3,86 (m br, 1H); 3,60 (dd, 1H); 3,41 (m, 1H); 3,31 (m, 1H); 2,25 (m, 1H); 2,01 (m, 1H); 1,81 (m, 1H); 1,64 (m, 1H).

Exemplo 70

(2,4-difluor-fenil)-[(S)-3-(3-piridin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (C), iniciando de dicloridrato de 2-((S)-5-piperidin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piridina (preparado tal como descrito no Exemplo 54(B)) e cloreto de 2,4-difluorobenzoíla.

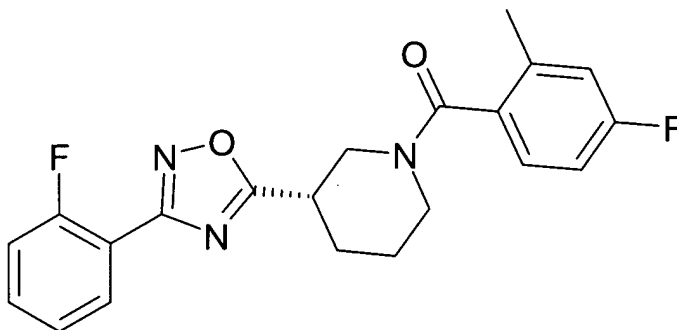
(2,4-difluor-fenil)-[(S)-3-(3-piridin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona foi obtido puro depois da trituração com dietiléter.

Rendimento: 55% (sólido branco); $[\alpha]_D^{20} = +92,08^\circ$ (c = 0,93, MeOH); LCMS (RT): 6,19 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 371,1.

^1H -RMN (DMSO- d_6), δ (ppm): 8,76 (m, 1H); 8,01 (m, 2H); 7,58 (m, 1H); 7,49 (m, 1H); 7,24 (ddd, 1H); 7,14 (ddd, 1H); 4,37 (m br, 1H); 3,79 (m br, 1H); 3,61 (dd, 1H); 3,41 (m, 1H); 3,31 (m, 1H); 2,27 (m, 1H); 2,02 (m, 1H); 1,82 (m, 1H); 1,64 (m, 1H).

Exemplo 71

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



10

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 8, empregando ácido 4-flúor-2-metil-benzoico como ácido de escolha e iniciando de cloridrato de (S)-3-[3-(2-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 60 (B)).

15 (4-flúor-2-metil-fenil)-{(S)-3-[3-(2-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona foi obtido puro depois da HPLC preparativa.

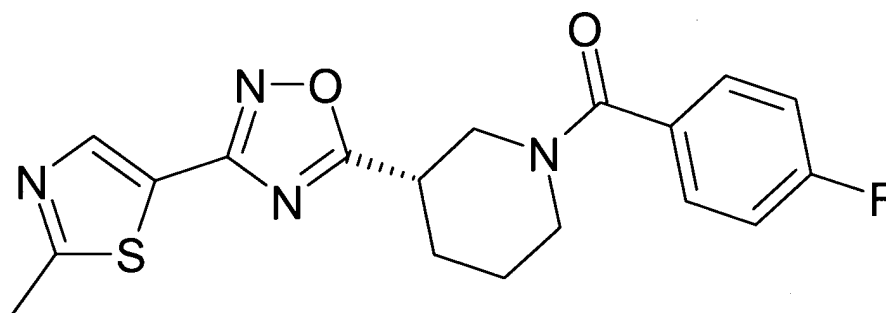
Rendimento: 26% (óleo incolor); $[\alpha]_D^{20} = +61,32^\circ$ (c = 0,63, MeOH); LCMS (RT): 7,69 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 384,1.

20 ^1H -RMN (DMSO- d_6), δ (ppm): 7,97 (m, 1H); 7,95 (m, 1H); 7,40 (m, 2H); 7,21 (m, 1H); 7,05 (m, 2H); 4,31 (m br, 1H); 4,01 (m br, 1H); 3,62 (m, 1H); 3,42 (m, 1H); 3,23 (m, 1H); 2,22 (s, 3H); 2,22 (m, 1H); 1,99 (m, 1H); 1,79 (m, 1H); 1,60 (m, 1H).

Exemplo 72

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

25



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

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (A), iniciando de 2-metil-tiazol-5-carbonitrila.

Éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(2-metil-tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico foi obtido puro depois da purificação através de cromatografia *instantânea* (sílica-gel, eluente DCM: MeOH 98:2).

Rendimento: 35% (óleo incolor); LCMS (RT): 4,7 minutos (Método A); MS (ES+) produziu m/z: 350,98.

72 (B) Cloridrato de (S)-3-[3-(2-metil-tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina

O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (B), iniciando de éster de terc-butila de ácido (S)-3-[3-(2-metil-tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carboxílico.

Rendimento: quantitativa (sólido branco); LCMS (RT): 2 minutos (Método A); MS (ES+) produziu m/z: 251,02.

72 (C) {(S)-3-[3-(2,4-difluór-fenil)-[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 33 (C), iniciando de cloridrato de (S)-3-[3-(2-metil-tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina e cloreto de 4-fluorobenzóila.

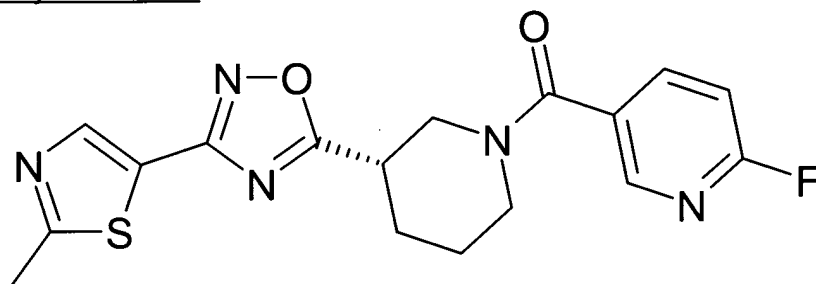
(4-fluór-fenil)-{(S)-3-[3-(2-metil-tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona foi obtido puro depois da trituração com etiléter.

Rendimento: 67% (pó branco); $[\alpha]_D^{20} = + 8,65^\circ$ (c = 0,97, MeOH); LCMS (T.R.): 7,12 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 375,1, MeOH); LCMS (RT): 6,09 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 375,1.

^1H -RMN (DMSO- d_6), δ (ppm): 8,17 (s, 1H); 7,48 (dd, 2H); 7,24 (dd, 2H); 4,21 (m, 1H); 3,74 (m, 1H); 3,55 (dd, 1H); 3,41 (m, 1H); 3,29 (ddd, 1H); 2,75 (s, 3H); 2,24 (m, 1H); 1,97 (m, 1H); 1,80 (m, 1H); 1,64 (m, 1H).

Exemplo 73

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



- O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 8, empregando ácido 6-flúor-nicotínico como ácido de escolha e iniciando de cloridrato de (S)-3-[3-(2-metil-tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 72 (B)).

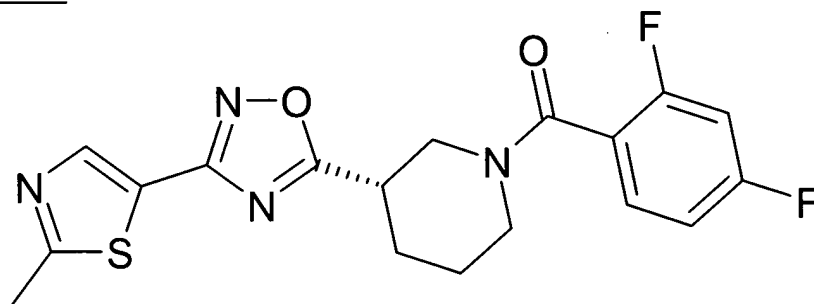
(6-flúor-piridin-3-il)-{(S)-3-[3-(2-metil-tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona foi obtido puro depois da HPLC preparativa.

- Rendimento: 67% (pó branco); $[\alpha]_D^{20} = +7,47^\circ$ (c = 0,99, MeOH);
- 15 LCMS (RT): 5,67 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 374,2.

^1H -RMN (DMSO- d_6), δ (ppm): 8,32 (m, 1H); 8,16 (s, 1H); 8,04 (ddd, 1H); 7,23 (dd, 1H); 4,21 (m, 1H); 3,74 (m, 1H); 3,59 (dd, 1H); 3,49 - 3,31 (m, 2H); 2,75 (s, 3H); 2,25 (m, 1H); 1,98 (m, 1H); 1,80 (m, 1H); 1,67 (m, 1H).

Exemplo 74

- 20 (2,4-diflúor-fenil)-{(S)-3-[3-(2-metil-tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no

Exemplo 33 (C), iniciando de cloridrato de (S)-3-[3-(2-metil-tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 72 (B)) e cloreto de 2,4-difluorobenzoíla.

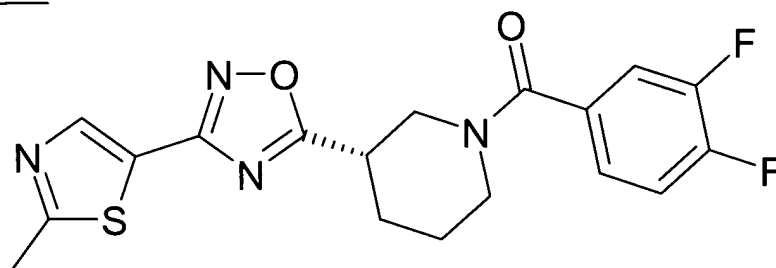
(2,4-difluór-fenil)-{(S)-3-[3-(2-metil-tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona foi obtido puro depois da trituração com etiléter..

Rendimento: 54% (pó branco); $[\alpha]_D^{20} = + 3,75^\circ$ (c = 0,90, Me-OH); LCMS (RT): 7,34 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 391,1

^1H -RMN (DMSO- d_6), δ (ppm): 8,11 (s, 1H); 7,47 (m, 1H); 7,23 - 7,07 (m, 2H); 4,17 (m, 1H); 3,69 (m, 1H); 3,59 (dd, 1H); 3,44 - 3,25 (m, 2H); 2,75 (s, 3H); 2,26 (m, 1H); 2,01 (m, 1H); 1,83 (m, 1H); 1,65 (m, 1H).

Exemplo 75

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



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33 (C), iniciando de cloridrato de (S)-3-[3-(2-metil-tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 72 (B)) e cloreto de 3,4-difluorobenzoíla.

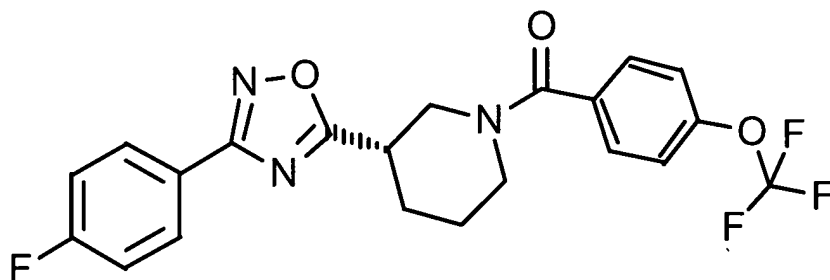
(3,4-difluór-fenil)-{(S)-3-[3-(2-metil-tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona foi obtido puro depois da trituração com etiléter.

Rendimento: 43% (pó branco); LCMS (RT): 7,63 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 391,1

^1H -RMN (DMSO- d_6), δ (ppm): 8,16 (s, 1H); 7,47 (m, 2H); 7,27 (m, 1H); 4,18 (m, 1H); 3,72 (m, 1H); 3,56 (dd, 1H); 3,48 - 3,26 (m, 2H); 2,75 (s, 3H); 2,21 (m, 1H); 1,98 (m, 1H); 1,78 (m, 1H); 1,64 (m, 1H).

Exemplo 76

{(S)-3-[3-(4-fluór-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-trifluorometóxi-fenil)-metanona



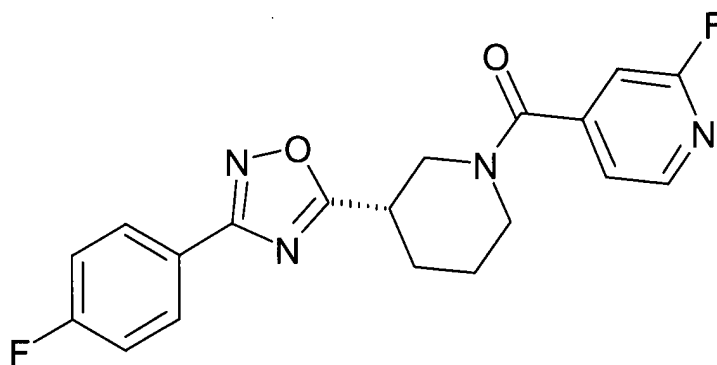
O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 (C), empregando ácido 4-trifluorometoxibenzoico como o ácido de escolha e cloridrato de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)).

Rendimento: 90% (sólido gomoso amarelo); $[\alpha]_D^{20} = +99,85^\circ$ (c = 1,08, CHCl_3); LCMS (RT): 7,77 minutos (Método E); MS (ES+) produziu m/z: 435,9.

^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 8,06 (dd, 2H); 7,47 (d, 2H); 7,25 (d, 2H); 7,16 (dd, 2H); 4,41 (m, 1H); 3,95 (m, 1H); 3,55 (dd, 1H); 3,36 - 3,19 (m, 2H); 2,34 (m, 1H); 2,04 (m, 1H); 1,94 (m, 1H); 1,68 (m, 1H).

Exemplo 77

{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(2-flúor-piridin-4-il)-metanona



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 8, empregando ácido 2-flúor-piridina-4-carboxílico como o ácido de escolha e iniciando de cloridrato de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)).

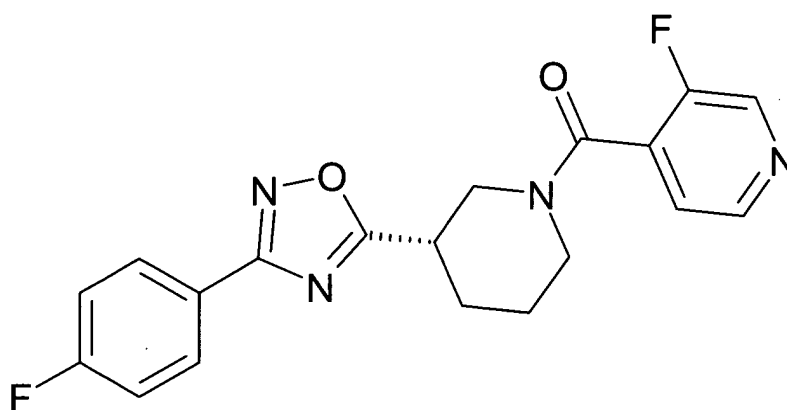
{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(2-flúor-piridin-4-il)-metanona foi obtido puro depois da cromatografia de coluna *instantânea* (sílica-gel, eluente: AcOEt/hexano 1/1).

Rendimento: 76% (pó Branco); $[\alpha]_D^{20} = +98,0^\circ$ ($c = 0,96$, Me-OH); ponto de fusão = 93 - 95°C; LCMS (RT): 2,96 minutos (Método F); MS (ES+) produziu m/z : 371,1.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 353 K), δ (ppm): 8,33 (d, 1H); 8,05 (dd, 2H); 7,38 (dd, 2H); 7,34 (m, 1H); 7,16 (m, 1H); 4,16 (m br, 1H); 3,67 (m br, 1H); 3,60 (dd, 1H); 3,47 (m, 1H); 3,34 (m, 1H); 2,25 (m, 1H); 2,01 (m, 1H); 1,89 - 1,61 (m, 2H).

Exemplo 78

10 {{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(3-flúor-piridin-4-il)-metanona}



O composto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 8, empregando ácido 3-flúor-piridina-4-carboxílico como o ácido de escolha e iniciando de cloridrato de (S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado tal como descrito no Exemplo 3 (B)).

15 {{(S)-3-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(3-flúor-piridin-4-il)-metanona} foi obtido puro depois da cromatografia de coluna *instantânea* (sílica-gel, gradiente de eluente: de DCM/MeOH/NH₄OH 99,5:0,5:0,05 para DCM/MeOH/NH₄OH 99:1:0,1).

20 Rendimento: 57% (resina incolor); $[\alpha]_D^{20} = +83,8^\circ$ ($c = 0,9$, Me-OH); LCMS (RT): minutos (Método); MS (ES+) produziu m/z :

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 373 K), δ (ppm): 8,62(m, 1H); 8,52(dd, 1H); 8,04(dd, 2H); 7,43(dd, 1H); 7,36(dd, 2H); 4,62 - 3,29(m br, 2H); 3,66 (dd, 1H); 3,45(m, 2H); 2,27(m, 1H); 2,04(m, 1H); 1,84(m, 1H); 1,68(m, 1H).

25 FARMACOLOGIA:

Os compostos fornecidos na presente invenção são modulado-

res alostéricos positivos de mGluR5. Como tais, estes compostos não parecem ligarem-se ao sítio de reconhecimento de glutamato ortostérico, e não ativam o mGluR5 por si mesmos. Ao invés, a resposta de mGluR5 a uma concentração de glutamato ou agonista de mGluR5 é aumentada quando compostos de Fórmula I estão presentes. Espera-se que compostos de Fórmula I tenham seu efeito em mGluR5 em virtude de sua capacidade para realçar a função do receptor.

EXEMPLO A

Ensaio de mGluR5 em astrócitos corticais cultivados de rato

Sob exposição a fatores de crescimento (fator básico do crescimento de fibroblastos, fator de crescimento epidérmico), astrócitos cultivados de rato expressam transcrições de mGluR acoplado ao grupo I-Gq, isto é mGluR5, mas nenhuma das variantes de ligação de mGluR1, e como uma consequência, uma expressão funcional de receptores de mGluR5 (Miller e outros. (1995) J. Neurosci. 15:6103-9). A estimulação de receptores de mGluR5 com o agonista seletivo CHPG e o bloqueio completo da hidrólise de fosfoinosítídeo (PI) induzida por glutamato e subsequente mobilização de cálcio intracelular com antagonista específico como MPEP confirmam a expressão singular de receptores de mGluR5 nesta preparação.

Esta preparação foi estabelecida e empregada a fim de avaliar as propriedades dos compostos da presente invenção para aumentar a mobilização de Ca^{2+} induzida por glutamato sem apresentar qualquer atividade significativa quando aplicada na ausência de glutamato.

Cultura de astrócitos corticais primários:

Culturas gliais primárias foram preparadas de córtices de embriões de 16 a 19 dias de idade Sprague-Dawley empregando-se uma modificação dos métodos descritos por Mc Carthy e de Vellis (1980) J. Cell Biol. 85:890-902 e Miller e outros (1995) J. Neurosci. 15(9):6103-9. Os córtices foram dissecados e em seguida dissociados por trituração em um tampão estéril contendo KCl a 5,36 mM, NaHCO_3 a 0,44 mM, KH_2PO_4 a 4,17 mM, NaCl a 137 mM, NaH_2PO_4 a 0,34 mM, glicose a 1 g/L. O homogeneizado celular resultante foi semeado em frascos T175 pré-revestidos de poli-D-

lisina (BIOCOAT, Becton Dickinson Biosciences, Erembodegem, Bélgica) em Meio de Eagle Modificado de Dulbecco (D-MEM GlutaMAX[®] I, Invitrogen, Basel, Suíça) tamponado com HEPES a 25 mM e NaHCO₃ a 22,7 mM, e suplementado com glicose a 4,5g/L, piruvato a 1 mM e soro bovino fetal a 15% (FBS, Invitrogen, Basel, Suíça), penicilina e estreptomicina e incubado a 37°C com CO₂ a 5%. Para a semeadura subsequente, a suplementação de FBS foi reduzida para 10%. Depois de 12 dias, as células foram subsemeadas por tripsinação em placas de 384 cavidades pré-revestidas com poli-D-lisina, a uma densidade de 20.000 células por cavidade em tampão de cultura.

10 Ensaio de mobilização de Ca²⁺ empregando astrócitos corticais de rato:

Depois de um dia de incubação, as células foram lavadas com tampão de ensaio contendo: NaCl a 142 mM, KCl a 6 mM, Mg₂SO₄ a 1 mM, CaCl₂ a 1 mM, HEPES a 20 mM, glicose a 1 g/L, sulfipirazona a 0,125 mM, pH 7,4. Depois de 60 minutos de carregamento com Fluo-4 a 4 µM (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 em seguidas transferidas para uma Leitora de Placa de Imageamento Fluorométrico (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA) para a avaliação do fluxo de cálcio intracelular. Depois de monitorar a fluorescência de linha de base durante 10 segundos, 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 de células na ausência ou presença de 300 nM de glutamato. Sob estas condições experimentais, esta concentração induz menos de 20% da resposta máxima de glutamato e foi a concentração empregada para detectar as propriedades de modulador alostérico positivo dos compostos da presente invenção. A concentração final de DMSO no ensaio foi 0,3%. Em cada experimento, a fluorescência foi em seguida monitorada como uma função de tempo durante 3 minutos e os dados analisados empregando-se Microsoft Excel e GraphPad Prism. Cada ponto de dados também foi pedido duas vezes.

Os resultados na figura 1 representam o efeito de 10 µM do Exemplo n°29 em culturas de células expressando mGluR5 corticais primárias

na ausência ou na presença de 300 nM de glutamato. Os dados são expressos como a porcentagem de resposta máxima observada com 30 μ M de glutamato aplicados às células. Cada gráfico de barras 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 por si mesmos sob mGluR5. Ao invés, quando os compostos são adicionados juntos com um agonista de mGluR5 tal como glutamato, o efeito medido é significativamente potencializado comparado ao efeito do agonista sozinho na mesma concentração. Este dado indica que os compostos da presente invenção são moduladores alostéricos positivos de receptores de mGluR5 em preparações nativas.

EXEMPLO B

15 Ensaio de mGluR5 em mGluR5 de rato expressando HEK

Cultura de células

A expressão funcional positiva de células HEK-293 expressando estavelmente receptor de mGluR5 de rato foi determinada medindo-se as alterações de Ca^{2+} intracelulares empregando-se uma Leitora de Placa de Imageamento Fluorométrico (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA) em resposta a glutamato ou agonistas e antagonistas de mGluR5 conhecidos seletivos. Produtos de RT-PCR de mGluR5 de rato em células HEK-293 foram sequenciados e constatados 100% idênticos à sequência de referência do Genbank de mGluR5 de rato (NM_017012). Células HEK-293 expressando rmGluR5 foram mantidas em meio que contendo DMEM, Soro Bovino Fetal dialisado (10%), Glutamax[®] (2 mM), Penicilina (100 unidades/ml), Estreptomicina (100 μ g/ml), Geneticina (100 μ g/ml) e Higromicina-B (40 μ g/ml) a 37°C/CO₂ a 5%.

Ensaio de mobilização de Ca^{2+} baseado em célula fluorescente

Depois de um dia de incubação, as células foram lavadas com tampão de ensaio contendo: NaCl a 142 mM, KCl a 6 mM, Mg₂SO₄ a 1 mM, CaCl₂ a 1 mM, HEPES a 20 mM, glicose a 1 g/L, sulfinpirazona a 0,125 mM,

pH 7,4. Depois de 60 minutos de carregamento com Fluo-4 a 4 μ M (TefLabs, Austin, TX), as células foram lavadas três vezes com 50 μ l de Tampão de PBS e ressuspensas em 45 μ l de Tampão de ensaio. As placas foram em seguida transferidas para uma Leitora de Placa de Imageamento Fluorométrico (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA) para a avaliação do fluxo de cálcio intracelular. Depois de monitorar a fluorescência de linha base durante 10 segundos, concentrações crescentes de composto representativo (de 0,01 a 60 μ M) da presente invenção diluído em Tampão de Ensaio (15 μ l de diluições de 4X) foram adicionados à célula. A concentração final de DM-SO no ensaio foi 0,3%. Em cada experimento, a fluorescência foi em seguida monitorada como uma função de tempo durante 3 minutos e os dados analisados empregando-se Microsoft Excel e GraphPad Prism. Cada ponto de dados também foi medido duas vezes.

Sob estas condições experimentais, esta linhagem de células de HEK-mGluR5 de rato é capaz de detectar diretamente moduladores alostéricos positivos sem a necessidade de coadição de glutamato ou agonista de mGluR5. Por esse motivo, DFB, CPPHA e CDPPB, moduladores alostéricos positivos de referência publicados que são inativos em cultura de astrócitos corticais de rato na ausência de glutamato adicionado (Liu e outros (2006) Eur. J. Pharmacol. 536:262-268; Zhang e outros (2005) J. Pharmacol. Exp. Ther. 315:1212-1219) são ativadores, neste sistema, de receptores de m-GluR5 de rato.

As curvas de respostas às concentrações de compostos representativos da presente invenção foram geradas empregando-se o *software* GraphPad Prism (Graph Pad Inc, San Diego, E.U.A.). As curvas foram ajustadas a uma equação logística de quatro parâmetros:

$$Y = \text{Fundo} + (\text{Topo} - \text{Fundo}) / (1 + 10^{((\text{LogEC}_{50} - X) * \text{Declividade de Hill})})$$

permitindo a determinação de valores de EC_{50} .

A tabela 1 abaixo representa os EC_{50} médios obtidos de pelo menos três experimentos independentes de moléculas selecionadas executados em duplicata.

Tabela 1:

EXEMPLO	Fluxo de Ca^{++} *	EXEMPLO	Fluxo de Ca^{++} *
1	++	40	+
2	++	41	+
3	++	42	+
4	++	43	++
5	+++	44	+++
6	+	45	+++
7	++	46	++
8	+	47	++
9	++	48	+
10	++	49	++
11	++	50	++
12	++	51	++
13	++	52	+++
14	++	53	++
15	++	54	+++
16	++	55	+
17	++	56	+++
18	++	57	+
19	++	58	+
20	++	59	+++
21	++	60	+++
22	++	61	+++
23	+++	62	+++
24	++	63	++
25	++	64	+++
26	++	65	++
27	++	66	+++
28	++	67	++
29	+++	68	+++
30	++	69	++
31	+	70	++
32	+++	71	++
33	++	72	++
34	++	73	+
35	++	74	++
36	++	75	++
37	+++	76	++

38	+++	77	+++
39	++		

* Legenda da Tabela:

+: $EC_{50} > 10 \mu M$

++: $1 \mu Mol < EC_{50} < 10 \mu M$

+++ : $EC_{50} < 1 \mu M$

5 EXEMPLO C

Ensaio de ligação de mGluR5

A atividade de compostos da invenção foi examinada seguindo-se uma técnica de ligação de radioligante empregando cérebro de rato inteiro e 2-metil-6-(feniletinil)-piridina tritiada ($[^3H]$ -MPEP) como um ligando seguindo métodos similares a aqueles descritos em Gasparini e outros (2002) Bioorg. Med. Chem. Lett. 12:407-409 e em Anderson e outros (2002) J. Pharmacol. Exp. Ther. 303 (3) 1044-1051.

Preparação de membrana:

Os córtices foram dissecados fora de cérebros de ratos Sprague-Dawley de 200 a 300 g (Charles River Laboratories, L'Arbresle, França). Os tecidos foram homogeneizados em 10 volumes (vol/peso) de Hepes-NaOH a 50 mM gelado (pH 7,4) empregando-se um disruptor Polytron (Kinematica AG, Luzern, Suíça) e centrifugados durante 30 minutos a 40.000 g (4°C). O sobrenadante foi descartado e o pélete lavado duas vezes por res-suspensão em 10 volumes de HEPES-NaOH a 50 mM. As membranas foram em seguida coletadas por centrifugação e lavadas antes da ressuspensão final em 10 volumes de HEPES-NaOH a 20 mM, pH 7,4. A concentração de proteína foi determinada pelo método de Bradford (ensaio de proteína Bio-Rad, Reinach, Suíça) com albumina de soro bovino como padrão.

25 Experimentos de ligação de $[^3H]$ -MPEP:

As membranas foram descongeladas e ressuspensas em tampão de ligação contendo HEPES-NaOH a 20 mM, $MgCl_2$ a 3 mM, $CaCl_2$ a 3 mM, NaCl a 100 mM, pH 7,4. Estudos de competição foram realizados incubando-se durante 1 hora a 4°C: $[^3H]$ -MPEP a 3 nM (39 Ci/mmol, Tocris, Cookson Ltd, Bristol, Reino Unido), 50 μg de membrana e uma faixa de concentração de 0,003 nM a 30 μM de compostos, para um volume de reação

total de 300 μ l. A ligação não específica foi definida empregando-se 30 μ M de MPEP. A reação foi terminada através de filtragem rápida sobre placas de filtragem de fibra de vidro (placas de filtragem de 96 cavidades Unifilter GF/B, Perkin-Elmer, Schwerzenbach, Suíça) empregando-se 4 x 400 μ l de
 5 tampão gelado empregando-se colheitadeira de células (Filtermate, Perkin-Elmer, Downers Grove, E.U.A.). A radioatividade foi determinada por espectrometria de cintilação líquida empregando-se uma leitora de placa de 96 cavidades (TopCount, Perkin-Elmer, Downers Grove, E.U.A.).

Análise de dados:

10 As curvas de inibição foram geradas empregando-se o programa Prism GraphPad (Graph Pad Software Inc, San Diego, E.U.A.). As determinações de IC_{50} foram feitas a partir de dados obtidos de 8 curvas de resposta de concentração pontual empregando-se uma análise de regressão não linear. A média de IC_{50} obtida de pelo menos três experimentos independentes
 15 de moléculas selecionadas realizados em duplicata foi calculada.

Os compostos deste pedido têm valores de IC_{50} na faixa de menos de 100 μ M. O Exemplo nº29 tem valor de IC_{50} de menos de 30 μ M.

Os resultados mostrados nos exemplos A, B e C demonstram que os compostos descritos na presente invenção são moduladores alostéricos
 20 positivos de receptores de mGluR5 de rato. Estes compostos são ativos em sistemas nativos e são capazes de inibir a ligação do modulador alostérico de mGluR5 protótipo (3H)-MPEP conhecido por ligar-se remotamente do sítio de ligação de glutamato nos domínios transmembrana de receptores de mGluR5 (Malherbe e outros (2003) Mol. Pharmacol. 64(4):823-32).

25 Por conseguinte, espera-se que os moduladores alostéricos positivos fornecidos na presente invenção aumentem a eficácia de glutamato ou agonistas de mGluR5 no receptor de mGluR5. Por esse motivo, espera-se que estes moduladores alostéricos positivos sejam úteis para tratamento de vários distúrbios neurológicos e psiquiátricos associados com a disfunção
 30 de glutamato descrita neste a serem tratados 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 empregados como um modelo dos sintomas positivos de esquizofrenia. Este modelo está baseado em evidência de que anfetamina aumenta comportamentos motores e pode induzir um estado psicótico em seres humanos (Yui e outros (2000) Ann NY Acad Sci 914:1-12). Além disso, sabe-se bem que aumentos induzidos por anfetamina em 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 ativação locomotora induzida por anfetamina é um modelo útil para avaliação de compostos que podem ser úteis no tratamento de esquizofrenia.

Pacientes:

Os estudos presentes foram executados de acordo com políticas de cuidado e uso de animais de Addex Pharmaceuticals e as leis e diretrizes da França e da União Européia que regulam o cuidado e uso de animais. Camundongos C57BL6/j machos (20 a 30 g) de 7 semanas de idade no momento da entrega foram alojados em grupo em uma instalação controlada quanto à temperatura e umidade em um ciclo de luz/escuridão de 12 horas durante pelo menos 7 dias antes do uso. Os camundongos tiveram acesso à comida e água à vontade exceto durante os experimentos de atividade locomotora.

Avaliação de atividade locomotora (ambulatoria):

Os efeitos de compostos sobre ativação locomotora induzida por anfetamina em camundongos foram testados. A atividade locomotora de camundongos foi testada em caixas de plástico branco de 35 cm X 35 cm quadradas com paredes 40 cm de altura. A atividade locomotora (deambulações) foi monitorada por um sistema de rastreamento de vídeo (VideoTrack, Viewpoint, Champagne au Mont d'Or, França) que registrou os movimentos ambulatorios dos camundongos. Os camundongos eram ingênuos ao aparelho antes do teste. No dia de teste, o composto de teste (10, 30 e 50 mg/kg i.p. (intraperitoneal)) ou veículo foi administrado 30 minutos antes do sulfato

de anfetamina (3,0 mg/kg s.c.). Os camundongos foram colocados nas caixas locomotoras imediatamente depois da injeção de anfetamina e sua atividade locomotora, definida como a distância percorrida em centímetros (cm), foi medida durante 60 minutos.

5 Administração do composto:

O composto de teste foi dissolvido em um veículo de DMSO a 5% /Tween 80 a 20% /solução salina a 75% e administrado em um volume de 10 ml/kg. 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 solução salina e administrado a uma dose de 3,0 mg/kg s.c. em um volume de 10 ml/kg. Camundongos tratados com veículo D-anfetamina receberam um volume equivalente de veículo de solução salina injetado s.c.

Análises estatísticas:

15 Análises estatísticas foram executadas empregando-se o *software* estatístico GraphPad PRISM (GraphPad, San Diego, CA, E.U.A.). Os dados foram analisados empregando-se análise unidirecional da variância (ANOVA) seguida por múltiplas comparações corrigidas de Bonferroni *post-hoc*, onde adequado. O nível de significância foi fixado em $p < 0,05$.

20 Efeito de compostos sobre atividade locomotora induzida por anfetamina em camundongos

Dados de um tal experimento empregando um composto representativo são mostrados na figura 2.

25 A figura 2 mostra que o composto representativo da invenção a uma dose de 30 mg/kg ip atenuou significativamente o aumento em atividade locomotora induzida por anfetamina ($p < 0,01$, $f = 5,385$, $df = (3, 28)$, $n = 8$ por grupo). Comparações *post hoc* revelaram um efeito significativo do composto de teste a uma dose de 50 mg/kg ($p < 0,05$).

Sumário de dados *in vivo*

30 Os dados apresentados acima mostram que o exemplo representativo 5 atenua significativamente os efeitos hiperlocomotores de anfetamina, um modelo animal amplamente aceito de esquizofrenia. Estes resulta-

dos apóiam o potencial de compostos de Fórmula I no tratamento de esquizofrenia e distúrbios relacionados.

Os compostos da presente invenção são moduladores alostéricos de receptores de mGluR5, eles são úteis para a produção de medicamentos, especialmente para a prevenção ou tratamento de distúrbios do sistema nervoso central assim 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

15	Composto do exemplo 1	5 a 50 mg
	Fosfato de dicálcio	20 mg
	Lactose	30 mg
	Talco	10 mg
	Estearato de magnésio	5 mg
20	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 78 descritos.

2) Suspensão

Uma suspensão aquosa é preparada para administração oral de forma que cada 1 mililitro contenha 1 a 5 mg de um dos exemplos descritos, 50 mg de carboximetil celulose sódica, 1 mg de benzoato de sódio, 500 mg de sorbitol e água até 1 ml.

3) Injetável

Uma composição parenteral é preparada por agitação de 1,5% em peso de ingrediente ativo da invenção em 10% em volume de propileno glicol e água.

4) Unguento

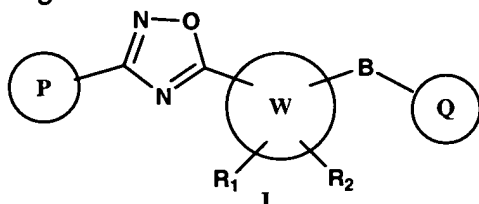
	Composto do exemplo 1	5 a 1000 mg
	Álcool de estearila	3 g
	Lanolina	5 g
	Petróleo branco	15 g
5	Água	até 100 g

Neste exemplo, o composto 1 pode ser substituído pela mesma quantidade de qualquer um dos exemplos 1 a 78 descritos.

Variações razoáveis não devem ser consideradas como um afastamento do escopo da invenção. É óbvio que a invenção assim descrita
10 pode ser variada de muitas maneiras por aqueles versados na técnica.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que se adequa à fórmula geral I:



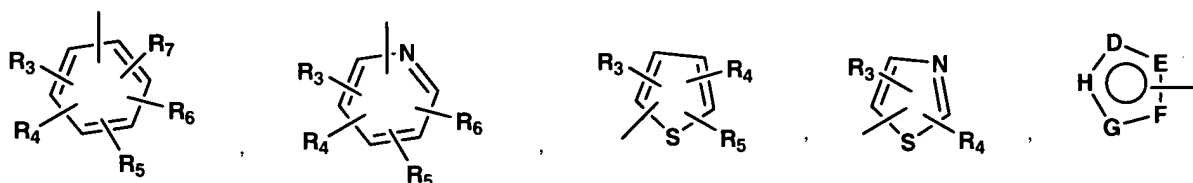
5 em que

W representa anel de (C₅-C₇)cicloalquila, (C₃-C₇)heterocicloalquila, (C₃-C₇)heterocicloalquil-(C₁-C₃)alquila ou (C₃-C₇)heterocicloalquenila;

R₁ e R₂ representam independentemente hidrogênio, - (C₁-C₆)alquila, - (C₂-C₆)alquenila, - (C₂-C₆)alquinila, arilalquila, heteroarilalquila, hidróxi, amino, aminoalquila, hidroxialquila, -(C₁-C₆)alcóxi ou R₁ e R₂ juntos podem formar um anel de (C₃-C₇)cicloalquila, uma ligação de carbonila C=O ou uma dupla ligação de carbono;

P e Q são cada qual independentemente selecionados e denotam uma cicloalquila, uma heterocicloalquila, um grupo arila ou heteroarila de fórmula

15



R₃, R₄, R₅, R₆, e R₇ independentemente são substituintes hidrogênio, halogênio, -NO₂, -(C₁-C₆)alquila, - (C₃-C₆)cicloalquila, - (C₃-C₇)cicloalquilalquila, - (C₂-C₆)alquenila, - (C₂-C₆)alquinila, halo-(C₁-C₆)alquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, arila, - OR₈, - NR₈R₉, - C(=NR₁₀)NR₈R₉, - NR₈COR₉, NR₈CO₂R₉, NR₈SO₂R₉, - NR₁₀CO NR₈R₉, - SR₈, - S(=O)R₈, - S(=O)₂R₈, - S(=O)₂NR₈R₉, - C(=O)R₈, - C(=O)-O-R₈, - C(=O)NR₈R₉, - C(=NR₈)R₉, ou C(=NOR₈)R₉; em que opcionalmente dois substituintes são combinados aos átomos intermediários para formar um anel de heterocicloalquila, arila ou heteroarila bicíclico; em que cada anel é também opcionalmente substituído por 1 - 5 grupos halogênio, - CN, - (C₁-C₆)alquila, - O-(C₀-C₆)alquila, - O-(C₃-

25

C_7)cicloalquilalquila, - O(aril), - O(heteroaril), - O- $(-C_1-C_3)$ alquilarila, - O- (C_1-C_3) alquileteroarila, -N $((-C_0-C_6)$ alquil) $((C_0-C_3)$ alquilaril) ou -N $((C_0-C_6)$ alquil) $((C_0-C_3)$ alquileteroaril) independentes;

R_8 , R_9 , R_{10} cada qual é independentemente 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 por 1 - 5 substituintes de halogênio, - CN, - (C_1-C_6) alquila, - O- (C_0-C_6) alquila, - O- (C_3-C_7) cicloalquilalquila, - O(aril), - O(heteroaril), - 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)(aril) independentes;

D, E, F, G e H 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 definidos acima;
qualquer N pode ser um N-óxido;

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

em que os seguintes compostos são excluídos:

(3-(3-(4-butoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)(2-cloropiridin-4-il)metanona

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

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

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

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

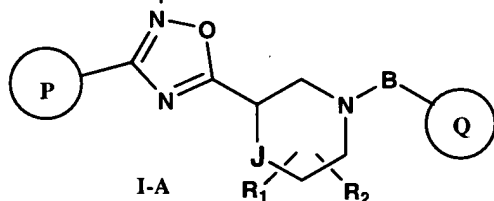
- {{(S)-3-[3-(4-Fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(3,4,5-trifluoro-fenil)-metanona
- {{(S)-3-[3-(4-Fluoro-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(5-piridin-2-il-tiofen-2-il)-metanona
- 5 Ciclopentil-{{(S)-3-[3-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
- (3,4-Difluoro-fenil)-{{(S)-3-[3-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
- Benzotiazol-6-il-{{(S)-3-[3-(4-fluoro-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
- 10 (3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-{{(S)-3-[3-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
- (4-Fluoro-fenil)-{{(S)-3-[3-(2,4,6-trifluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
- 15 (4-Fluoro-fenil)-{{(S)-3-(3-piridin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il}-metanona
- (4-Fluoro-fenil)-{{(S)-3-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il}-metanona
- {{(S)-3-[3-(2,4-Difluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona
- 20 (4-Fluoro-fenil)-{{(S)-3-(3-p-tolil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il}-metanona
- (4-Fluoro-fenil)-{{(S)-3-[3-(2-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
- (4-Fluoro-fenil)-{{(S)-3-(3-piridin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il}-metanona
- 25 (4-Fluoro-fenil)-{3-[5-(4-fluoro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piperidin-1-il}-metanona
- (2-Fluoro-fenil)-{{(S)-3-[2-(3,4-difluoro-fenil)-1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
- 30 (4-Fluoro-fenil)-{2-[3-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-morfolin-4-il}-metanona
- {{(S)-3-[3-(4-Fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-tiofen-3-il-

- metanona
 (4-Fluoro-fenil)-[(S)-3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
 (3,4-Difluoro-fenil)-[(S)-3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-
 metanona
- 5 {3-[3-(4-Metóxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-fenil-metanona
 {3-[3-(4-Fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-fenil-metanona
 (4-Fluoro-fenil)-[3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
 (3-Fluoro-fenil)-[3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
 (4-Fluoro-fenil)-{3-[3-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-
- 10 metanona
 (3-Fluoro-fenil)-{3-[3-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-
 metanona
 (4-Fluoro-fenil)-{3-[3-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-
 metanona
- 15 (3-Fluoro-fenil)-{3-[3-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-
 metanona
 (R)-(4-Fluoro-fenil)-{3-[3-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-
 metanona
 {(S)-3-[3-(4-Fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(2-fenil-tiazol-4-il)-
- 20 metanona
 {{{(S)-3-[3-(4-Fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(2-metil-6-
 trifluorometil-piridin-3-il)-metanona
 {(S)-3-[3-(4-Fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-[1,2,3]tiadiazol-4-
 il-metanona
- 25 Benzotiazol-2-il-{(S)-3-[3-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-
 metanona
 {(S)-3-[3-(4-Fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-
 3-il)-metanona
 (1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-il)-{(S)-3-[3-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-
- 30 piperidin-1-il}-metanona
 {(S)-3-[3-(4-Fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-trifluorometil-
 fenil)-metanona

- 4-((S)-3-[3-(4-Fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carbonil)-benzonitrilo
 ((S)-3-[3-(4-Fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il)-isoxazol-5-il-metanona
- 5 (3-Cloro-4-fluoro-fenil)-((S)-3-[3-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il)-metanona
 ((S)-3-[3-(4-Fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il)-(2-fenil-2H-pirazol-3-il)-metanona
 ((S)-3-[3-(4-Fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il)-(5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-metanona
- 10 (4-Fluoro-3-metil-fenil)-((S)-3-[3-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il)-metanona
 ((S)-3-[3-(4-Fluoro-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il)-(3-metil-tiofen-2-il)-metanona
- 15 ((S)-3-[3-(4-Fluoro-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il)-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-metanona
 ((S)-3-[3-(4-Fluoro-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il)-tiazol-2-il-metanona
 ((S)-3-[3-(4-Fluoro-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il)-(4-metil-tiazol-5-il)-metanona
- 20 ((S)-3-[3-(4-Fluoro-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il)-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-metanona
 ((S)-3-[3-(4-Fluoro-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il)-(1H-indol-5-il)-metanona
- 25 2-(4-Fluoro-fenil)-1-((S)-3-[3-(4-fluoro-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il)-etanona
 3-(4-Fluoro-fenil)-1-((S)-3-[3-(4-fluoro-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il)-propan-1-ona
 ((S)-3-[3-(4-Fluoro-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il)-isoquinolin-3-il-metanona
- 30 ((S)-3-[3-(4-Fluoro-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il)-quinoxalin-6-il-metanona

- {{(S)-3-[3-(4-Fluoro-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-benzoimidazol-6-il-metanona
(4-Fluoro-fenil)-[(S)-3-(3-naftalen-1-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
- 5 {(S)-3-[3-(2,6-Difluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona
(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(2-metóxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
(4-Fluoro-fenil)-[(S)-3-(3-naftalen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
- 10 (4-Fluoro-fenil)-{3-[3-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-4-metil-piperazin-1-il}-metanona
(E)-3-(4-Fluoro-fenil)-1-[(S)-3-[3-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il]-propenona
- 15 1-(4-[(S)-3-[3-(4-Fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carbonil]-piperidin-1-il)-etanona
{(S)-3-[3-(4-Fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-imidazol-1-il-fenil)-metanona
(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-nitro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
- 20 (3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-nitro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que tem a fórmula I-A:



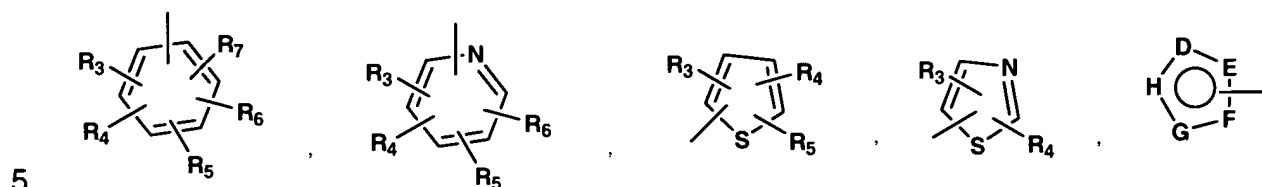
25

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 de carbonila $C=O$ ou uma
- 30

dupla ligação de carbono;

P e Q são cada qual independentemente selecionados e denotam uma cicloalquila, uma heterocicloalquila, um grupo arila ou heteroarila de fórmula



R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , e R_7 são independentemente substituintes hidrogênio, halogênio, $-\text{NO}_2$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquila}$, $-(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{cicloalquila}$, $-(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{cicloalquilalquila}$, $-(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{alquenila}$, $-(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{alquinila}$, halo- $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquila}$, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, arila, $-\text{OR}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{NR}_{10})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{COR}_9$, $\text{NR}_8\text{CO}_2\text{R}_9$, $\text{NR}_8\text{SO}_2\text{R}_9$, $-\text{NR}_{10}\text{CO NR}_8\text{R}_9$, $-\text{SR}_8$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_8$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_8$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-O-R}_8$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{NR}_8)\text{R}_9$, ou $\text{C}(=\text{NOR}_8)\text{R}_9$; em que opcionalmente dois substituintes são combinados aos átomos intermediários para formar um anel de heterocicloalquila, arila ou heteroarila bicíclico; em que cada anel é também opcionalmente substituído por 1 - 5 grupos halogênio, $-\text{CN}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquila}$, $-\text{O}-(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{alquila}$, $-\text{O}-(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{cicloalquilalquila}$, $-\text{O}(\text{aril})$, $-\text{O}(\text{heteroaril})$, $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alquilarila}$, $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alquileteroarila}$, $-\text{N}((\text{C}_0\text{-C}_6)\text{alquil})((\text{C}_0\text{-C}_3)\text{alquilaril})$ ou $-\text{N}((\text{C}_0\text{-C}_6)\text{alquil})((\text{C}_0\text{-C}_3)\text{alquileteroaril})$ independentes;

20 R_8 , R_9 , R_{10} cada qual é independentemente hidrogênio, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquila}$, $(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{cicloalquila}$, $(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{cicloalquilalquila}$, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{alquenila}$, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{alquinila}$, halo- $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquila}$, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por 1 - 5 substituintes halogênio, $-\text{CN}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquila}$, $-\text{O}-(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{alquila}$, $-\text{O}-(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{cicloalquilalquila}$, $-\text{O}(\text{aril})$, $-\text{O}(\text{heteroaril})$, $-\text{N}(\text{C}_0\text{-C}_6\text{-alquil})_2$, $-\text{N}((\text{C}_0\text{-C}_6)\text{alquil})((\text{C}_3\text{-C}_7)\text{cicloalquil})$ ou $-\text{N}((\text{C}_0\text{-C}_6)\text{alquil})(\text{aril})$ independentes;

D , E , F , G e H representam independentemente $-\text{C}(\text{R}_3)=$, $-\text{C}(\text{R}_3)=\text{C}(\text{R}_4)-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{S})-$, $-\text{O}-$, $-\text{N}=$, $-\text{N}(\text{R}_3)-$ ou $-\text{S}-$;

B representa uma ligação simples, $-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_0\text{-C}_2)\text{alquil}-$, $-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{alquenil}-$, $-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{alquinil}-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-O}-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8-(\text{C}_0-$

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-;

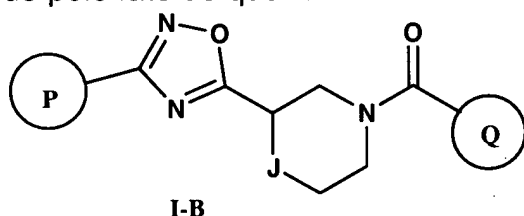
R_8 e R_9 , são independentemente como definidos acima;

- 5 J representa uma ligação simples, - $C(R_{11})$ (R_{12}), -O -, - $N(R_{11})$ - ou -
 S-;

R_{11} , R_{12} são independentemente 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
 10 arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por 1 - 5 substituintes
 halogênio, - CN, - (C_1-C_6) alquila, - $O(C_0-C_6)$ alquila, - $O(C_3-C_7)$ cicloalquilalquila, - O(aril), - O(heteroaril), - $N((C_0-C_6)$ alquil)((C_0-C_6)alquil),
 - $N((C_0-C_6)$ alquil)((C_3-C_7)cicloalquil) ou - $N((C_0-C_6)$ alquil)(aril) independentes;
 Qualquer N pode ser um N-óxido;

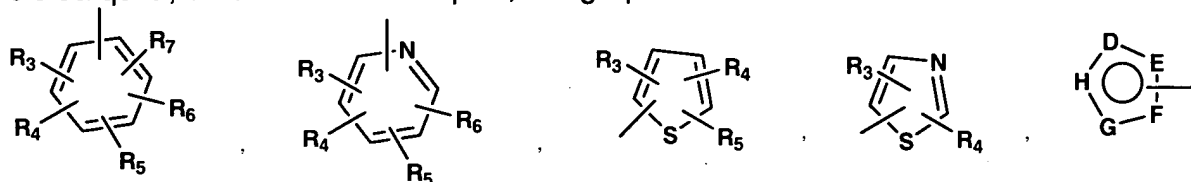
- 15 ou sais, hidratos ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis de tais compostos.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que tem a fórmula I-B:



- 20 em que

P e Q são cada qual independentemente selecionados e denotam uma cicloalquila, uma heterocicloalquila, um grupo arila ou heteroarila de fórmula



- 25 R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , e R_7 independentemente são substituintes 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, heteroaril-

- 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 aos
- 5 átomos intermediários para formar um anel de heterocicloalquila, arila ou heteroarila bicíclico; em que cada anel é ainda opcionalmente substituído por 1 - 5 grupos halogênio, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-O-(C_0-C_6)$ alquila, $-O-(C_3-C_7)$ cicloalquilalquila, $-O(aril)$, $-O(heteroaril)$, $-O-(-C_1-C_3)$ alquilarila, $-O-(C_1-C_3)$ alquileteroarila, $-N((-C_0-C_6)alquil)((C_0-C_3)alquilaril)$ ou $-N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_3)alquileteroaril)$ independentes;
- 10 R_8 , R_9 , R_{10} cada qual é independentemente 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
- 15 por 1 - 5 substituintes halogênio, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-O-(C_0-C_6)$ alquila, $-O-(C_3-C_7)$ cicloalquilalquila, $-O(aril)$, $-O(heteroaril)$, $-N(C_0-C_6)alquil)_2$, $-N((C_0-C_6)alquil)((C_3-C_7)alquil)$ ou $-N((C_0-C_6)alquil)(aril)$ independentes;
- D , E , F , G e H representam independentemente $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ ou $-S-$;
- 20 J representa uma ligação simples, $-C(R_{11})(R_{12})$, $-O-$, $-N(R_{11})-$ ou $-S-$;
- R_{11} , R_{12} são independentemente 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
- 25 arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por 1 - 5 substituintes halogênio, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-O-(C_0-C_6)$ alquila, $-O-(C_3-C_7)$ cicloalquilalquila, $-O(aril)$, $-O(heteroaril)$, $-N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_6)alquil)$, $-N((C_0-C_6)alquil)((C_3-C_7)cicloalquil)$ ou $-N((C_0-C_6)alquil)(aril)$ independentes; qualquer N pode ser um N-óxido;
- 30 ou sais, hidratos ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis de tais compostos.

4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1

a 3, caracterizado pelo fato de que pode existir como isômero óptico, em que o referido composto é ou a mistura racêmica ou um isômero óptico individual.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que os referidos compostos são selecionados dentre:
- (4-Fluoro-fenil)-{5-[3-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3,6-diidro-2H-piridin-1-il}-metanona
- (4-Fluoro-fenil)-{2-[3-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-pirrolidin-1-il}-metanona
- 2-Fluoro-5-[(S)-3-[3-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina-1-carbonil]-benzonitrilo
- (S)-{3-[3-(4-Fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(3-metil-isoxazol-4-il)-metanona
- (S)-{3-[3-(4-Fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona
- {(S)-3-[3-(4-Fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(3-fenoximetil-fenil)-metanona
- {(S)-3-[3-(4-Fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(tetraidro-tiopiran-4-il)-metanona
- (5-Fluoro-indan-1-il)-{(S)-3-[3-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
- {(S)-3-[3-(4-Fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(tetraidro-piran-4-il)-metanona
- Cicloexil-[(S)-3-[3-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il]-metanona
- (3-Benzoil-fenil)-[(S)-3-[3-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il]-metanona
- {(S)-3-[3-(4-Fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(2,4,6-trifluoro-fenil)-metanona
- {(S)-3-[3-(4-Fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-il)-metanona

- {{(S)-3-[3-(4-Fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(2-fluoro-piridin-3-il)-metanona
cloridrato de {{(S)-3-[3-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-piridin-2-il-metanona
- 5 {{(S)-3-[3-(4-Fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(2-metil-piridin-3-il)-metanona
{{(S)-3-[3-(4-Fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(1,2,5-trimetil-1H-pirrol-3-il)-metanona
(2,4-Dimetil-tiazol-5-il)-{{(S)-3-[3-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-
- 10 1-il}-metanona
{{(S)-3-[3-(4-Fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-o-tolil-metanona
(2-etil-fenil)-{3-[3-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
(1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-{{(S)-3-[3-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
- 15 {{(S)-3-[3-(4-Fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-furan-3-il-metanona
(2,5-Dimetil-furan-3-il)-{{(S)-3-[3-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
{{(S)-3-[3-(4-Fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(2-metil-furan-3-
- 20 il)-metanona
(S)-(2,3-Diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-{3-[3-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
(S)-(4-Fluoro-3-metóxi-fenil)-{3-[3-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
- 25 (S)-{3-[3-(4-Fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(3-metil-piridin-4-il)-metanona
(S)-(2-Bromo-tiofen-3-il)-{3-[3-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
(S)-{3-[3-(4-Fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(6-fluoro-piridin-
- 30 3-il)-metanona
(S)-{3-[3-(4-Fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(3-metil-furan-2-il)-metanona

- {(S)-3-[3-(4-Fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(3-metóxi-tiofen-2-il)-metanona
 (4-Fluoro-2-metil-fenil)-{(S)-3-[3-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
- 5 (4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(6-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(5-metil-furan-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (4-Fluoro-fenil)-[(S)-3-(3-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
- 10 {(S)-3-[3-(4-Fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(2-metil-tiofen-3-il)-metanona
 (4-Fluoro-fenil)-[(S)-3-(3-tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
- 15 (4-Fluoro-fenil)-[(S)-3-(3-tiofen-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
 (4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(3-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
- 20 {(S)-3-[3-(4-Fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-metanona
 (4-Fluoro-2-metilamino-fenil)-{(S)-3-[3-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
- 25 {(S)-3-[3-(4-Fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-metil-1H-pirrol-3-il)-metanona
 (5-Metil-isoxazol-4-il)-[(S)-3-(3-tiofen-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
 (3,4-Difluoro-fenil)-[(S)-3-(3-tiofen-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona
- 30 (5-Etil-isoxazol-4-il)-{(S)-3-[3-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

- {{(S)-3-[3-(4-Fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(5-metoximetil-isoxazol-4-il)-metanona
- (4-Fluoro-fenil)-[{{(S)-3-(3-o-tolil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il}-metanona
- {{(S)-3-[3-(4-Fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(2-metilamino-fenil)-metanona
- (4-Fluoro-fenil)-[{{(S)-3-(3-tiazol-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il}-metanona
- (3,4-Difluoro-fenil)-[{{(S)-3-(3-tiazol-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il}-metanona
- 10 (3,4-Difluoro-fenil)-[{{(S)-3-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il}-metanona
- (4-Fluoro-2-metil-fenil)-[{{(S)-3-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il}-metanona
- (3,4-Difluoro-fenil)-[{{(S)-3-(3-piridin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il}-metanona
- 15 (2-Benzilamino-fenil)-[{{(S)-3-[3-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
- (5-Metil-isoxazol-4-il)-[{{(S)-3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il}-metanona
- 20 (4-Fluoro-fenil)-[{{(S)-3-(3-pirazin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il}-metanona
- {{(S)-3-[3-(4-Dimetilamino-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona
- (2,4-Difluoro-fenil)-[{{(S)-3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il}-metanona
- 25 (2,4-Difluoro-fenil)-[{{(S)-3-[3-(2-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
- {{(S)-3-[3-(2-Fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona
- 30 (6-Fluoro-piridin-3-il)-[{{(S)-3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il}-metanona
- (4-Fluoro-2-metil-fenil)-[{{(S)-3-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il}-

metanona

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

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

5 isoxazol-4-il)-metanona

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

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

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

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

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

15 metanona

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

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

20 (6-Fluoro-piridin-3-il)-{{(S)-3-[3-(2-metil-tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

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

(3,4-Difluoro-fenil)-{{(S)-3-[3-(2-metil-tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-

25 1-il}-metanona

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

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

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

6. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que

compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, e um excipiente e/ou veículo farmacêuticamente aceitável.

5 7. Método de tratamento ou prevenção de uma condição em um mamífero, incluindo um ser humano, o tratamento ou prevenção do qual é afetado ou facilitado pelo efeito neuromodulatório de moduladores alostéricos de mGluR5, caracterizado pelo fato de que compreende a administração a um mamífero com necessidade de tal tratamento ou prevenção, uma quantidade eficaz de um composto/composição como definido (a) em qualquer
10 uma das reivindicações 1 a 6.

8. Método de tratamento ou prevenção de uma condição em um mamífero, incluindo um ser humano, o tratamento ou prevenção do qual é afetado ou facilitado pelo efeito neuromodulatório de moduladores alostéricos positivos de mGluR5 (realçador), caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um mamífero com necessidade de tal tratamento ou
15 prevenção, uma quantidade eficaz de um composto/composição como definido (a) em qualquer uma das reivindicações 1 a 6.

9. Método útil para o tratamento ou prevenção de distúrbios do sistema nervoso central selecionados do grupo que consiste em transtornos de ansiedade: agorafobia, Transtorno de Ansiedade Generalizada (GAD),
20 Transtorno Obsessivo Compulsivo (OCD), Transtorno do Pânico, Transtorno de Estresse Pós-traumático (PTSD), Fobia Social, outras fobias, transtorno de ansiedade induzido por substâncias, caracterizado pelo fato de que compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto/ composição como definido(a) em qualquer uma das reivindicações 1 a 6.
25

10. Método útil para o tratamento ou prevenção de distúrbios do sistema nervoso central selecionado do grupo que consiste em transtornos da infância: Transtorno de déficit de atenção / hiperatividade, caracterizado pelo fato de que compreende a administração de uma quantidade eficaz de
30 um composto/ composição como definido (a) em qualquer uma das reivindicações 1 a 6.

11. Método útil para tratamento ou prevenção de distúrbios do

sistema nervoso central selecionados do grupo que consiste em transtornos alimentares (Anorexia Nervosa, Bulimia Nervosa), caracterizado pelo fato de que compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto/ composição como definido (a) em qualquer uma das reivindicações 1 a 6.

5 12. Método útil para tratamento ou prevenção de distúrbios do sistema nervoso central selecionados do grupo que consiste em transtornos do humor: Distúrbios bipolares (I & II), Transtorno Ciclotímico, Depressão, Transtorno Distímico, Transtorno Depressivo Maior, Transtorno do Humor Induzido por Substância, caracterizado pelo fato de que compreende a ad-
10 ministração de uma quantidade eficaz de um composto/composição como definido (a) em qualquer uma das reivindicações 1 a 6.

 13. Método útil para tratamento ou prevenção de distúrbios do sistema nervoso central selecionados do grupo que consiste em transtornos psicóticos: Esquizofrenia, Distúrbio Ilusional, Transtorno Esquizoafetivo,
15 Transtorno Esquizofreniforme, Transtorno psicótico Induzido por Substâncias, caracterizado pelo fato de que compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto/ composição como definido (a) em qual-
 quer uma das reivindicações 1 a 6.

 14. Método útil para tratamento ou prevenção de distúrbios do
20 sistema nervoso central selecionados do grupo que consiste em distúrbios cognitivos: Delírio, Delírio Persistente Induzido por Substância, Demência, Demência Devido a Doença de HIV, Demência Devido a Doença de Huntington, Demência devido a Doença de Parkinson, Demência do tipo Alzheimer, Demência Persistente Induzida por Substâncias, Comprometimento Cogniti-
25 vo Brando, caracterizado pelo fato de que compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto/ composição como definido (a) em qualquer uma das reivindicações 1 a 6.

 15. Método útil para o tratamento ou prevenção de distúrbios do sistema nervoso central selecionados do grupo que consiste em transtornos
30 da personalidade: Transtorno da personalidade Obsessivo Compulsivo, Esquizóide, Transtorno Esquizotípico, caracterizado pelo fato de que compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto/ composi-

ção como definido (a) em qualquer uma das reivindicações 1 a 6.

5 16. Método útil para o tratamento ou prevenção de distúrbios do sistema nervoso central selecionados do grupo que consiste em distúrbios relacionados à substâncias: Abuso do álcool, Dependência de álcool, Abstinência de álcool, Delírio da abstinência de álcool, Transtorno 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 a administração de uma quantidade eficaz de um composto/ composição como definido (a) em qualquer
10 uma das reivindicações 1 a 6.

15 17. Método útil para tratamento ou prevenção de distúrbios inflamatórios do sistema nervoso central 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 a administração de uma quantidade eficaz de um composto/ composição como definido (a) em qualquer uma das reivindicações 1 a 6.

20 18. Uso de um composto/ composição como definido (a) em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de ser na produção de um medicamento para um tratamento ou prevenção como definido em qualquer uma das reivindicações 9 a 17.

25 19. Uso dos compostos da invenção, caracterizado pelo fato de ser para preparar traçadores para imageamento de receptores de glutamato metabotrópico.

RESUMO

Patente de Invenção: **"DERIVADOS DE OXADIAZOL, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE E SEU USO"**.

- 5 A presente invenção refere-se a novos compostos que são derivados de Oxadiazol de fórmula (I) em que B, P, Q, W, R₁ e R₂ estão definidos na descrição. Os compostos da invenção são úteis na prevenção ou tratamento de distúrbios do sistema nervoso central ou periférico assim como outros distúrbios modulados por receptores de mGluR5.