

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

(21) PI 0808157-3 A2



(22) Data de Depósito: 04/02/2008
(43) Data da Publicação: 01/07/2014
(RPI 2269)

(51) *Int.Cl.*:
A61K 31/655
A61K 31/415

(54) Título: USO DE INIBIDOR DE TRPM5 PARA
REGULAR INSULINA E A LIBERAÇÃO DE GLP-1

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 02/02/2007 US 60/887.996,
21/12/2007 US 61/016.394

(73) Titular(es): Redpoint Bio Corporation

(72) Inventor(es): F. Raymond Salemm, Gillian Morgan, M.N.
Tulu Buber, Peihong Zhou, Robert Bryant, Rok Cerne, S. Paul Lee

(74) Procurador(es): NELLIE ANNE DAIEL-SHORES

(86) Pedido Internacional: PCT US2008001445 de
04/02/2008

(87) Publicação Internacional: WO 2008/097504 de
14/08/2008

“USO DE INIBIDOR DE TRPM5 PARA REGULAR INSULINA E A LIBERAÇÃO DE GLP-1”

Fundamentos da Invenção

Campo da Invenção

5 A presente invenção se refere a métodos de aumentar a liberação de insulina, aumentar a liberação de GLP-1, aumentar a sensibilidade a insulina, aumentar expressão de gene em insulina, reduzir secreção gástrica, reduzir esvaziamento gástrico, e reduzir secreção de glucagon ao administrar a um indivíduo uma quantidade eficaz de um inibidor de TRPM5, tal como um composto de acordo com Fórmula I como definido aqui. A presente
10 invenção também se refere a métodos de tratar diabetes melitus, síndrome de resistência a insulina, hiperglicemia, e obesidade ao administrar a um indivíduo uma quantidade eficaz de um inibidor de TRPM5, tal como um composto de acordo com Fórmula I como definido aqui. A presente invenção adicionalmente se refere a métodos de uso dos referidos inibidores de TRPM5 no tratamento das doenças acima em um animal, preferivelmente um ser humano
15 ou outro mamífero em necessidade dos mesmos, e a composições farmacêuticas úteis dos mesmos. Os referidos e aspectos adicionais da presente invenção são descritos em detalhes adicionais aqui.

Fundamentos da Técnica

Diabetes melitus é uma síndrome caracterizada por produção anormal de insulina, maior débito urinário e elevado nível de glicose no sangue. Há duas grandes subclasses as
20 quais podem ser descritas com base no nível de produção de insulina pelas células beta pancreáticas da pessoa. Uma é diabetes melitus dependente de insulina (IDDM, ou Tipo 1), antigamente referida como diabetes de início juvenil uma vez que a mesma se tornou evidente precocemente na vida. Na diabetes do tipo 1, pouca ou nenhuma insulina é produzida
25 na medida em que as células beta pancreáticas foram destruídas pelo próprio sistema imune do corpo. Entre 5 % - 10 % de todos os diabéticos apresentam IDDM (American Diabetes Association. Diabetes 1996 Vital Statistics. Rockville, Md.: American Diabetes Association, 1996). O outro tipo é diabetes melitus não dependente de insulina (NIDDM, ou Tipo 2), com frequência referida como diabetes de início na maturidade. Na diabetes do tipo 2, as células
30 beta pancreáticas produzem insulina mas não em quantidades suficientes para manter saudáveis os níveis de glicose no sangue. Diabetes do tipo 2 resulta da deterioração do maquinário molecular que media a eficácia da função da insulina nas células (por exemplo, resistência a insulina e liberação inadequada de insulina). Entre 90 % - 95 % de todos os diabéticos são NIDDM (Harris, M. L, Cowie, C. C, Stern, M. P. eds. Diabetes in America, 2nd. ed.
35 National Institutes of Health. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. NIH Publication No. 95 - 1468, 1995).

Diabetes do tipo 2 é um problema de cuidado com a saúde significativa, e sua inci-

dência está crescendo. Entre 1990 e 1998, a prevalência de NIDDM nos Estados Unidos aumentou em 33 por cento, a cerca de 13 milhões de pessoas. Presume-se que mais 5 milhões de pessoas tenham NIDDM não diagnosticada, enquanto outros 14 milhões de pessoas sejam dotadas de tolerância prejudicada a glicose. Os custos médicos diretos com diabetes foram de \$44 bilhões em 1997, principalmente em virtude de complicações diabéticas relacionadas à hiperglicemia, incluindo angiopatia diabética, arterioesclerose, nefropatia diabética, neuropatia diabética, e complicações oculares diabéticas tais como retinopatia, formação de catarata, e glaucoma.

Resistência às ações metabólicas de insulina é uma das características chave de diabetes não dependente de insulina. Resistência a insulina é caracterizada por captação e utilização prejudicada de glicose em órgãos alvo sensíveis a insulina, por exemplo, adipócitos e musculatura esquelética, e por inibição prejudicada de produção de glicose hepática. A deficiência de insulina funcional e a falha de insulina de suprimir o produção de glicose hepática resulta em hiperglicemia por jejum. Células beta pancreáticas compensam a resistência a insulina ao secretar níveis mais altos de insulina. Entretanto, as células beta são incapazes de manter esta alta produção de insulina, e, eventualmente, a liberação de insulina induzida a glicose cai, conduzindo à deterioração da homeostase da glicose e ao desenvolvimento subsequente de diabetes evidente.

Outras desordens metabólicas associadas com utilização prejudicada de glicose e resistência a insulina incluem síndrome de resistência a insulina (daqui adiante "IRS"), que se refere ao conjunto de manifestações que incluem resistência a insulina; hiperinsulinemia; diabetes melitus não dependente de insulina (NIDDM); hipertensão arterial; obesidade central (visceral); e dislipidemia.

O objetivo principal da terapia de resistência a insulina e assim terapia de diabetes é de reduzir os níveis de glicose no sangue de modo a evitar complicações agudas de doença e a longo prazo. Para algumas pessoas, dieta modificada e maior exercício pode ser uma opção terapêutica de sucesso para alcançar o controle da glicose. Quando dieta modificada e maior exercício não são bem sucedidos, fármaco terapia usando agentes antidiabéticos orais é iniciada.

O controle de liberação de insulina é muito importante, no sentido de que há diversos pacientes vivos diabéticos cujo pâncreas não está operando corretamente. Em alguns tipos de diabetes, o nível total de insulina é reduzido abaixo daquele necessário para manter normal os níveis de glicose no sangue. Em outros, a insulina necessária é gerada mas apenas com um retardo inaceitável após o aumento dos níveis de glicose no sangue. Em outros, o corpo é, por alguma razão, resistente aos efeitos da insulina. Se a diabetes é pobremente controlada, pode levar a complicações diabéticas. Complicações diabéticas são comuns em pacientes do tipo 2 com aproximadamente 50 % sofrendo de uma ou mais compli-

cações na ocasião do diagnóstico (Clark, C. M., Vinicor, F. Introduction: Risks and benefits of intensive management in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Fifth Regensrief Conference. Ann Intern Med, 124(1, pt 2), 81 - 85, 1996.).

Insulina exógena por injeção é usada clinicamente para controlar diabetes mas sofre de diversos inconvenientes. Insulina é uma proteína e assim não pode ser administrada por via oral em virtude da digestão e degradação mas deve ser injetada. Nem sempre é possível se alcançar um bom controle dos níveis de açúcar no sangue por meio administração de insulina. Resistência a insulina algumas vezes ocorre, necessitando de doses de insulina bem maiores do que o normal. Outro inconveniente da insulina é que, embora a mesma possa controlar as anormalidades hormonais, ela nem sempre evita a ocorrência de complicações tais como neuropatia, retinopatia, esclerose glomerular, e desordens cardiovasculares. A insulina regula a homeostase da glicose principalmente ao agir em dois tecidos alvo: fígado e músculo. Fígado é o único campo de produção de glicose, e a musculatura esquelética é o principal campo de absorção de glicose mediada a insulina.

Há diversas classes de fármacos que são úteis para o tratamento de diabetes do tipo 2: 1) liberadores de insulina, os quais estimulam diretamente a liberação de insulina, acarretando no risco de hipoglicemia; 2) liberadores de insulina prandial, os quais potencializam liberação de insulina induzida a glicose e devem ser administrados antes de cada refeição; 3) biguanidas, incluindo metformina, as quais atenuam a gliconeogênese hepática (que é paradoxalmente elevada em diabetes); 4) sensibilizadores de insulina, por exemplo os derivados de tiazolidinedione rosiglitazona e pioglitazona, que aprimoram a receptividade periférica à insulina, mas que apresenta efeitos colaterais tais como ganho de peso, edema, e toxicidade hepática ocasional; e 5) injeções de insulina, as quais são com frequência necessárias nos últimos estágios de Diabetes do tipo 2 quando as ilhotas falharam sob hiperestimulação crônica. A eficácia das atuais terapias antidiabéticas orais é limitada, em parte, em virtude do controle glicêmico pobre ou limitado, ou deficiente anuência do paciente em virtude de efeitos colaterais inaceitáveis. Os referidos efeitos colaterais incluem edema, ganho de peso, hipoglicemia, e complicações ainda mais sérias.

Secretores de insulina são terapia padrão para diabéticos do tipo 2 que apresentam hiperglicemia por jejum suave a moderada. Secretores de insulina incluem as sulfoniluréias (SFUs) e as não-sulfoniluréias, nateglinida e pepaglinida. As sulfoniluréias são subdividas em duas subcategorias: os agentes de primeira geração, por exemplo, tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, acetoexamida, e os agentes de segunda geração, por exemplo, gliburida (glibenclamida), glipizida e gliclazida.

Os secretores de insulina apresentam limitações que incluem um potencial para induzir hipoglicemia, ganho de peso, e elevados coeficientes de falha primária e secundária. Aproximadamente 10 % a 20 % de pacientes inicialmente tratados falharam em apresentar

um efeito de tratamento significativo (falha primária). A falha secundária é demonstrada por um adicional de 20 % - 30 % de perda de efeito do tratamento após seis meses de tratamento com secretores de insulina. Tratamento com insulina é necessário em 50 % dos que reagiram aos secretores de insulina após 5 - 7 anos de terapia (Scheen et al., Diabetes Res. Clin. Pract. 6:533-543, 1989). Nateglinida e repaglinida são fármacos de curta duração que precisam ser tomados três vezes ao dia. As mesmas são usadas apenas para o controle de glicose pós-prandial e não para controlar a glicose de jejum.

O tratamento com sulfonilurêias aumenta o risco de hipoglicemia (ou choque de insulina), o que ocorre se os níveis de glicose no sangue caírem abaixo do normal (UKPDS Grupo. UK Prospective Diabetes Study 33: Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type-2 diabetes. Lancet, 352, 837 - 853 (1998).

O tratamento com o hormônio de proteína gastrointestinal é potencialmente outro modo de tratar diabetes melitus. Hormônios de proteína gastrointestinal, incluindo, mas não limitados a, polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) e polipeptídeo 1 similar a glucagon (GLP-1), estimulam síntese de insulina e secreção a partir das células beta das ilhotas de Langerhans após ingestão alimentar, deste modo reduzindo os níveis de glicose no sangue. Adicionalmente, há muito se sabe que a administração oral de glicose aumenta a secreção de insulina mais do que uma dose de administração de glicose intravenosa, apesar da similar concentração plasmática similar. Scow et al., Am J. Physiol, 179(3):435 - 438 (1954). O referido efeito, chamado de efeito incretina, proporciona a base para regular o descarte de glicose e o tratamento de diabetes e suas doenças relacionadas.

O hormônio de proteína gastrointestinal mais potente é GLP-1, o qual é inicialmente um peptídeo de 37-amino ácidos e um produto de proglucagon. Uma clivagem endógena subsequente entre a sexta e a sétima posição produz o peptídeo GLP-1(7-37) biologicamente ativo. GLP-1 é secretado a partir das células enteroendócrinas do tipo L na superfície luminal do intestino com ingestão de glicose. GLP-1 atua através de um receptor de superfície celular acoplado à proteína G (GLP-1R) e é regulado por receptores de sabor T1R e gustducina. Ver Kokrashvili et al. AChemS XXIX Abstract, 246 (2007). Estudos mostraram que a α -gustducina acopla o receptor T1R2 de doce em secreção de GLP-1 estimulada a açúcar- e adoçante a partir das células enteroendócrinas do tipo L. Ver Jang et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 104(38): 15069 - 15074; Margolskee, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 104 (38): 15075 - 15080 (2007). GLP-1 possui diversas funções fisiológicas; por exemplo, 1) o mesmo estimula a síntese de insulina a partir das células das ilhotas pancreáticas em uma maneira dependente de glicose, deste modo reduzindo os níveis de glicose no sangue; 2) o mesmo reduz a secreção de glucagon a partir do pâncreas; 3) o mesmo aumenta a massa de células beta e a expressão de gene em insulina; 4) o mesmo inibe secreção e esvazia-

mento gástrico; 5) o mesmo inibe de modo dependente de dose a ingesta alimentar ao aumentar a saciedade; e 6) o mesmo promove perda de peso. Diversos papéis para o GLP-1 são descritos por Patente US No. 6.583.118, Patente US No. 7.211.557, Publicação de patente US No. 2005/0244810, Deacon, Regulatory Peptídeos 128: 117 - 124 (2005); e Turton et al, Nature, 379, 69 - 72 (1996).

Sumário da Invenção

Assim, um agente antidiabético que pode ser usado seja para diretamente estimular secreção de insulina ou indiretamente estimular insulina ao aumentar o nível de secreção de GLP-1 seria desejável para o tratamento de diabetes e suas doenças relacionadas.

A presente invenção é direcionada ao uso de um inibidor de TRPM5 para aumentar a secreção de insulina. Adicionalmente, de acordo com a presente invenção, um inibidor de TRPM5 pode ser usado para tratar condições, tais como diabetes melitus e outras, que respondem positivamente a um aumento de insulina.

Em uma modalidade, métodos são divulgados para tratar diabetes melitus compreendendo administrar a um indivíduo um composto de acordo com Fórmula I como definido aqui.

Também proporcionado é um método de tratar, evitar ou controlar hiperglicemia e/ou resistência a insulina em um mamífero compreendendo administrar a um indivíduo em necessidade dos mesmos uma quantidade eficaz de um inibidor de TRPM5, tal como um composto de Fórmula I.

Em um aspecto da presente modalidade, a diabetes melitus é Diabetes melitus do tipo 2, ou diabetes de início na maturidade dos jovens. Em outro aspecto, um inibidor de TRPM5 aumenta a liberação de insulina, tal como a liberação de insulina estimulada por glicose, em outros aspectos, os compostos aumentam a liberação de insulina estimulada por uma concentração de glicose suprafisiológica, e não aumenta a liberação de insulina na presença de uma concentração de glicose fisiológica.

Também proporcionadas são composições farmacêuticas para tratar diabetes melitus, síndrome de resistência a insulina e hiperglicemia compreendendo um inibidor de TRPM5, tal como um composto de Fórmula I. Os referidos e outros aspectos da presente invenção são descritos em mais detalhes aqui.

A presente invenção é também direcionada a um método de aumentar a liberação de GLP-1a partir de uma célula, compreendendo colocar em contato a referida célula com uma quantidade eficaz de um ou mais inibidores de TRPM5. Em determinadas modalidades, o inibidor de TRPM5 é um composto de Fórmula I.

A presente invenção é adicionalmente direcionada a um método de reduzir a secreção gástrica e o esvaziamento, um método de inibir a ingesta alimentar, um método de reduzir a secreção de glucagon, um método de aumentar a sensibilidade a insulina, aumentar

a expressão de gene em insulina, e um método de tratar obesidade em um mamífero, compreendendo administrar ao referido mamífero em necessidade dos mesmos uma quantidade eficaz de um ou mais inibidores de TRPM5. Em determinadas modalidades, o inibidor de TRPM5 é um composto de Fórmula I.

5 Breve Descrição dos Desenhos/Figuras

A figura 1A mostra a estimulação da síntese de insulina e liberação por células β -TC6 sob condições variáveis (A-H). As condições (A-H) são como a seguir: A) tampão KRBB; B) KRBB e DMSO (veículo); C) KRBB, DMSO, e LG Composto A, um composto conhecido por aumentar TRPM5 (100 μ M); D) KRBB, DMSO, e Exemplo 4 (100 μ M); E) KRBB e 2 mM de glicose; F) KRBB, 2 mM de glicose, e DMSO; G) KRBB, DMSO, 2 mM de glicose, e LG Composto A (100 μ M); H) KRBB, DMSO, 2 mM de glicose, e Exemplo 4. A figura 1B ilustra os mesmos resultados subtraídos para a resposta KRBB (tampão).

A figura 2 proporciona uma curva de dose-resposta para a estimulação de secreção de insulina por células β -TC6 pelo composto do Exemplo 4 na presença de glicose (2 mM).

15 A figura 3 compara o efeito de concentração de glicose na estimulação de liberação de insulina para o composto do Exemplo 3 e tolbutamida. Como a figura 3 ilustra, o composto do Exemplo 3 aumenta a secreção de insulina em uma maneira dependente de glicose diferente da tolbutamida, que não é sensível a níveis de glicose.

20 A figura 4 mostra os efeitos do composto do Exemplo 3, tolbutamida, e diazóxido na secreção de insulina pela linha TC6 de célula beta insulinoma de rato.

A figura 5 ilustra que determinados potenciadores de TRPM5 são ineficazes na estimulação de secreção de insulina e também ilustra que o composto do Exemplo 3 aumenta a secreção de insulina.

25 A figura 6 ilustra os efeitos aditivos do Exemplo 4 e tolbutamida na secreção de insulina.

A figura 7 demonstra que o composto do Exemplo 4 aumenta a secreção de insulina em uma maneira dependente de glicose diferente da tolbutamida.

A figura 8 ilustra a resposta a dose de glibenclamida para a secreção de insulina.

30 A figura 9 ilustra a resposta a dose de diversos compostos na presença de 100 μ M de tolbutamida.

A figura 10 proporciona a resposta a dose de diversos compostos na presença de 300 μ M de diazóxido.

35 A figura 11 proporciona os resultados gráficos de experimentos que mostram a similaridade entre a corrente de íons de cálcio ativada a cálcio em células beta TC-6 e células HEK clonadas com TRPM5.

A figura 12 ilustra a similaridade na dependência de temperatura entre a corrente ativada a cálcio em células beta TC-6 e canais de TRPM5, como reportado por Talavera, et

al., Nature 438:1022 - 1025 (2005).

A figura 13 proporciona um gráfico de corrente com relação ao tempo para a corrente ativada a cálcio em células beta TC-6 e mostra a inibição de corrente em virtude de doses pulsadas do composto do Exemplo 4.

5 A figura 14 proporciona uma cópia de um eletroforese de gel que mostra a presença de mTRPM5 em células beta TC-6 de rato, conforme determinado por análise RT-PCR.

A figura 15 proporciona os resultados da separação de HPLC dos enantiômeros do composto do Exemplo 4.

10 A figura 16 mostra que um inibidor de TRPM5 (o composto do Exemplo 3) aumenta a secreção de GLP-1 na presença de 10 mM de glicose em células GLUTag, enquanto que um potenciador de TRPM5 reduz a secreção de GLP-1 na presença de 10 mM de glicose em células GLUTag.

15 A figura 17 mostra que os compostos do Exemplo 3 e do Exemplo 23 aumentam a secreção de GLP-1 na presença de 12.5 mM de glicose em células GLUTag. O composto do Exemplo 3 aumenta a eficácia de secreção de GLP-1, enquanto que o composto do Exemplo 23 é mais potente do que o composto do Exemplo 3. Uma curva padrão de glicose para liberação de GLP-1 é mostrada em comparação.

20 A figura 18 mostra que os compostos do Exemplo 3 e do Exemplo 23 aumentam a liberação de GLP-1 na presença de uma concentração moderadamente alta de glicose (3,3 mM) em células GLUTag.

A figura 19 mostra que os compostos do Exemplo 3 e do Exemplo 23 aumentam a liberação de GLP-1 na presença de baixa glicose (0,1 mM) em células GLUTag. As IC_{50} dos referidos dois exemplos (600 nM e 111 nM, respectivamente) foram similares às aquelas obtidas no Teste Potencial de Membrana FLIPR.

25 DESCRIÇÃO DETALHADA DA PRESENTE INVENÇÃO

A presente invenção proporciona métodos e composições que são úteis para aumentar a liberação de insulina, liberação de GLP-1, sensibilidade a insulina, e expressão de gene em insulina, dentre outros usos. Outros aspectos da presente invenção são descritos em detalhes aqui.

30 Métodos de Uso

35 Um primeiro aspecto da presente invenção é direcionado a um método para aumentar a secreção de insulina, compreendendo administrar uma quantidade eficaz de um composto que é um inibidor de TRPM5. O composto pode ser administrado a uma célula ou a um organismo completo de modo a obter a secreção aumentada de insulina. Adicionalmente, o inibidor de TRPM5 pode ser administrado isoladamente ou junto com um agente conhecido por ocasionar a liberação de secreção de insulina, tal como glicose. Apenas como Exemplo, a TRPM5 usada na presente invenção pode ser um inibidor de TRPM5 que é

dotada de uma IC_{50} de 1 micromolar ou menos, preferivelmente de 100 nanomolares ou menos. Em outra modalidade, o inibidor de TRPM5 usado no método inibe um receptor de TRPM5 em pelo menos 75 %, preferivelmente 90 %, a uma concentração de 5 micromolar ou menos.

5 Inibidores de TRPM5 podem ser identificados usando os testes e métodos divulgados aqui. Adicionalmente, o teste divulgado no Pedido de Patente US No. 11/592.180, depositado em 3 de Novembro de 2006, aqui incorporado por referência em sua totalidade, pode ser usado para identificar compostos que são inibidores de TRPM5. Também, o teste divulgado na Publicação de Pedido de Patente US No. 20050019830, aqui incorporada por
10 referência em sua totalidade, pode ser usado para identificar compostos que são inibidores de TRPM5.

Em determinadas modalidades, o inibidor de TRPM5 pode ser uma proteína, um peptídeo, uma pequena molécula, ou um produto natural. Em um caso preferido, uma pequena molécula inibidora de TRPM5 é usada para inibir um sabor no método da presente
15 invenção. Por exemplo, um inibidor de TRPM5 pode ser um composto de pequena molécula com um peso molecular menor ou igual a aproximadamente 500 unidades de massa, em outra modalidade, um inibidor de TRPM5 pode ser uma pequena molécula com um peso molecular de cerca de 50 a cerca de 500 unidades de massa. Alternativamente, um inibidor de TRPM5 pode ser uma pequena molécula dotada de um peso molecular de cerca de 100,
20 200, 300, ou 400 unidades de massa. Os referidos compostos podem ser selecionados a partir de qualquer um dos compostos específicos ou grupos descritos aqui.

Um inibidor de TRPM5 útil na presente invenção pode incluir qualquer número de grupos funcionais químicos, em determinadas modalidades do método, um inibidor preferido de TRPM5 irá incluir um ou mais grupos funcionais selecionados a partir de um grupo preferido. Apenas como Exemplo, em um caso preferido, um inibidor de TRPM5 usado no método conterà cerca de 5 ou menos doadores de ligação de hidrogênio (por exemplo, grupos OH e NH), em outra modalidade, um inibidor de TRPM5 usado no método conterà cerca de
25 10 ou menos receptores de ligação de hidrogênio (por exemplo, N e O). Os referidos compostos podem ser selecionados a partir de qualquer um dos compostos específicos ou grupos descritos aqui, em uma modalidade preferida, o inibidor de TRPM5 usado nos presentes métodos conterà de 1 a 5 doadores de ligação de hidrogênio e de 1 a 5 receptores de ligação de hidrogênio.
30

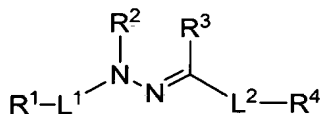
Um inibidor de TRPM5 pode incluir como exemplos não limitantes, um ou mais dos grupos funcionais a seguir em sua estrutura: grupos piridinila, homopiridinila, aminopiperidinilcarbamato, fenilcarbamato, cicloexila, ciclopentila, piperidinila, piperazinila, pirrolila, furanil
35 tienila, pirazolila, imidazolila, tiazolila, isotiazolila, oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila, triazolila, tetrazolila, piridila, pirimdila, benzimidazolila, naftila, indolila, isoindolila, benzofuranila,

isobenzofuranila, benzo[b]tiofenila, benz[d]isoxazoli, quinolinila, isoquinolinila, cinolinila, quinazolinila, e quinoxalinila. Em outra modalidade, um inibidor de TRPM5 pode incluir, mas não é limitado aos grupos funcionais a seguir em sua estrutura química: grupos piridinila, homopiridinila, aminopiperidinilcarbamato, fenilcarbamato, cicloexila, ciclopentila, piperidinila, piperazinila, pirrolila, furanil tienila, pirazolila, imidazolila, tiazolila, isotiazolila, oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila, triazolila, tetrazolila, piridila, pirimdila, benzimidazolila, naftila, indolila, isoindolila, benzofuranila, isobenzofuranila, benzo[b]tiofenila, benz[d]isoxazoli, quinolinila, isoquinolinila, cinolinila, quinazolinila, e quinoxalinila opcionalmente substituídos com grupos benzeno, haleto, amina, hidroxila e/ou alquila. Os referidos compostos podem ser selecionados a partir de qualquer um dos compostos específicos ou grupos descritos aqui.

Em outras modalidades, o inibidor de TRPM5 usado no presente método conterá um coeficiente divisor (log P) de cerca de 0 a cerca de 5, preferivelmente a partir de cerca de 1 a cerca de 5, ou a partir de cerca de 2 a cerca de 4. Os referidos compostos podem ser selecionados a partir de qualquer um dos compostos específicos ou grupos descritos aqui.

Em ainda outra modalidade, um inibidor de TRPM5 adequado é um inibidor de TRPM5 com um peso molecular de 100 a 500 unidades de massa e o qual contém um ou mais, preferivelmente um a três, dos grupos funcionais a seguir em sua estrutura química: grupos piridinila, homopiridinila, aminopiperidinilcarbamato, fenilcarbamato, cicloexila, ciclopentila, piperidinila, piperazinila, pirrolila, furanil tienila, pirazolila, imidazolila, tiazolila, isotiazolila, oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila, triazolila, tetrazolila, piridila, pirimdila, benzimidazolila, naftila, indolila, isoindolila, benzofuranila, isobenzofuranila, benzo[b]tiofenila, benz[d]isoxazoli, quinolinila, isoquinolinila, cinolinila, quinazolinila, e quinoxalinil opcionalmente substituídos com benzeno, haleto, amina, hidroxil e/ou alquila. Os referidos compostos podem ser selecionados a partir de qualquer um dos compostos específicos ou grupos descritos aqui.

Em uma modalidade, o método compreende administrar a um indivíduo em necessidade de maior liberação de insulina um composto de Fórmula I:



ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo, em que

R¹ é arila C₆₋₁₄, heteroarila de 5 - 14 membros, cicloalquila C₃₋₁₄, cicloalquenila C₃₋₁₄, cicloeteroalquila de 3 - 14 membros, cicloeteroalquenila de 3 - 14 membros, e alquila C₁₋₆, cada um dos quais opcionalmente substituído;

R² é H, alquila C₁₋₆, arila C₆₋₁₀, ou arila C₆₋₁₀ alquila (C₁₋₆);

R³ é H, alquila C₁₋₆, arila C₆₋₁₀, ou ciano;

R⁴ é alquila C₁₋₆, arila C₆₋₁₄, heteroarila de 5 - 14 membros, cicloalquila C₃₋₁₄, ciclo-

alquenila C_{3-14} , cicloeteroalquila de 3 - 14 membros, ou cicloeteroalquenila de 3 - 14 membros, cada um dos quais opcionalmente substituído, ou é ciano;

L^1 é ausente, ou é um ligante contendo 1 - 10 carbonos e/ou heteroátomos e que é opcionalmente substituído;

5 L^2 é ausente, ou é um ligante contendo 1 - 10 carbonos e/ou heteroátomos e que é opcionalmente substituído; ou

R^3 , R^4 , e L^2 , junto com o átomo de carbono ao qual L^2 e R^3 são ligados, formam um grupo selecionado a partir de arila C_{6-14} , heteroarila de 5 - 14 membros, cicloalquila C_{3-14} , cicloalquenila C_{3-14} , cicloeteroalquila de 3 - 14 membros, cicloeteroalquenila de 3 - 14 mem-
10 bros, cada um dos quais opcionalmente substituído.

Em uma modalidade, R^1 é arila C_{6-10} opcionalmente substituída, tal como fenila ou naftila. Em outra modalidade, R^1 é heteroarila opcionalmente substituída com 5 - 10 membros, ou preferivelmente 5 - 7 membros, tal como mas não limitado a piridila, pirimidinila, imidazolila, tetrazolila, furanila, tienila, indolila, azaindolila, quinolinila, pirrolila, benzimidazolila, e benzotiazolila, cada um dos quais é opcionalmente substituído. Em outros casos, o
15 grupo heteroarila é uma heteroarila contendo nitrogênio ou uma heteroarila contendo oxigênio.

Em outra modalidade, R^1 é um grupo heteroarila de 10 - 14 membros opcionalmente substituídos, tal como um grupo carbazolila, por exemplo, 9-carbazolila, ou um grupo quinolinila, por exemplo, um grupo 2-quinolinila.
20

Outro subconjunto de R^1 inclui um grupo arila ou heteroarila substituído dotado de 1 - 3 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em amino, hidróxi, nitro, halogênio, ciano, tiol, alquila C_{1-6} , alquenila C_{2-6} , haloalquila C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} , alquenilóxi C_{3-6} , alquilenodióxi C_{1-6} , alcóxi alquila C_{1-6} (C_{1-6}), aminoalquila C_{1-6} , aminoalcóxi C_{1-6} , hidróxialquila C_{1-6} , hidróxialcóxi C_{2-6} , mono alquilamino (C_{1-4}), di alquilamino (C_{1-4}), alquilcarbonilamino C_{2-6} , alcóxicarbonilamino C_{2-6} , alcóxicarbonil C_{2-6} , carbóxi, alcóxi alcóxi (C_{1-6}) (C_{2-6}), carbóxialcóxi C_{2-6} , e carbóxialquila C_{2-6} . Um grupo R^1 adequado inclui um grupo 4,8-dimetilquinolin-2-ila.
25

Em outra modalidade, R^1 é cicloalquila C_{3-10} opcionalmente substituída, ou cicloalquenila C_{3-10} opcionalmente substituída. Em outra modalidade, R^1 é cicloeteroalquila de 3 - 10 membros opcionalmente substituída ou cicloeteroalquenila de 3 - 10 membros opcionalmente substituída. Grupos R^1 adequados incluem, mas não são limitados a, ciclopropila, ciclopentila, cicloexila, ciclopentenila, cicloexenila, e semelhante. Grupos cicloalquila também incluem grupos bicicloalquila e grupos policicloalquila, preferivelmente dotados de 7 -
30 10 átomos de carbono, tais como biciclo[4.1.0]heptanila e adamantila.

Outro subconjunto de R^1 inclui uma cicloalquila C_{3-10} ou cicloalquenila C_{3-10} substituída dotada de 1 - 3 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que

consiste em amino, hidróxi, nitro, halogênio, ciano, tiol, alquila C_{1-6} , alquenila C_{2-6} , haloalquila C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} , alquenilóxi C_{3-6} , alquilenodióxi C_{1-6} , alcóxi alquila C_{1-6} (C_{1-6}), aminoalquila C_{1-6} , aminoalcóxi C_{1-6} , hidróxialquila C_{1-6} , hidróxialcóxi C_{2-6} , mono alquilamino (C_{1-4}), di alquilamino (C_{1-4}), alquilcarbonilamino C_{2-6} , alcóxicarbonilamino C_{2-6} , alcóxicarbonil C_{2-6} , carbóxi, alcóxi alcóxi (C_{1-6}) (C_{2-6}), carbóxialcóxi C_{2-6} , e carbóxialquila C_{2-6} .

Em ainda uma modalidade adicional, R^1 é alquila C_{1-6} opcionalmente substituída, tal como metila, etila e propila. R^1 pode ser um grupo alquila de cadeia retilínea ou ramificada. Alquilas substituídas adequadas incluem haloalquila, hidróxialquila, aminoalquila, e semelhante.

Em outra modalidade, R^2 é H. Alternativamente, R^2 é alquila C_{1-6} , tal como metila, etila, ou propila. R^2 pode ser um grupo alquila de cadeia retilínea ou ramificada. Em outras modalidades, R^2 é a arila C_{6-10} alquila (C_{1-6}), tal como grupos benzila, fenetila, ou fenilpropila. Preferivelmente, R^2 é uma arila C_{6-10} alquila (C_{1-4}).

Em uma modalidade adicional, R^3 é H. Alternativamente, R^3 é alquila C_{1-6} , tal como metila, etila, ou propila. R^3 pode ser um grupo alquila de cadeia retilínea ou ramificada, em ainda outra modalidade, R^3 é ciano (-CN).

Em outra modalidade, R^4 é arila C_{6-10} opcionalmente substituída, tal como fenila ou naftila. Em outra modalidade, R^4 é heteroarila de 5 - 10 membros, ou preferivelmente de 5 - 7 membros opcionalmente substituída, tal como mas não limitados a piridila, pirimidinila, imidazolila, tetrazolila, furanila, tienila, indolila, azaindolila, quinolinila, pirrolila, benzimidazolila, e benzotiazolila, cada um dos quais é opcionalmente substituído, in outros casos, o grupo heteroarila é uma heteroarila contendo nitrogênio. Em outros casos, o grupo heteroarila é uma heteroarila contendo oxigênio.

Outro subconjunto de R^4 inclui um grupo arila ou heteroarila substituído dotado de 1 - 3 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em amino, hidróxi, nitro, halogênio, ciano, tiol, alquila C_{1-6} , alquenila C_{2-6} , halo alquila C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} , alquenilóxi C_{3-6} , alquilenodióxi C_{1-6} , alcóxi alquila C_{1-6} (C_{1-6}), aminoalquila C_{1-6} , aminoalcóxi C_{1-6} , hidróxialquila C_{1-6} , hidróxialcóxi C_{2-6} , monoalquilamino (C_{1-4}), di alquilamino (C_{1-4}), alquilcarbonilamino C_{2-6} , alcóxicarbonilamino C_{2-6} , alcóxicarbonila C_{2-6} , carbóxi, alcóxi alcóxi (C_{1-6})(C_{2-6}), carbóxialcóxi C_{2-6} , e carbóxialquila C_{2-6} . Um grupo R^4 adequado inclui um grupo 3,4-dimetóxfenila.

Em outra modalidade, R^4 é cicloalquila C_{3-10} opcionalmente substituída, ou cicloalquenila C_{3-10} opcionalmente substituída. Em outra modalidade, R^4 é cicloeteroalquila de 3 - 10 membros opcionalmente substituída ou cicloeteroalquenila de 3 - 10 membros opcionalmente substituída. Grupos R^4 adequados incluem, mas não são limitados a, ciclopropila, ciclopentila, cicloexila, ciclopentenila, cicloexenila, e semelhante. Grupos cicloalquila também incluem bigrupos cicloalquila, tal como biciclo[4.1.0]heptanila.

Em ainda uma modalidade adicional, R^4 é alquila C_{1-6} opcionalmente substituída, tal como metila, etila, e propila. R^4 pode ser um grupo alquila de cadeia retilínea ou ramificada. Alquilas substituídas adequadas incluem haloalquila, hidróxialquila, aminoalquila, e semelhante.

Em uma modalidade, L^1 é ausente. Assim, de acordo com a presente modalidade, R^1 é ligado diretamente ao átomo de nitrogênio por uma única ligação.

Em outra modalidade, L^1 é um ligante contendo 1 - 10, preferivelmente 1 - 7, carbonos e/ou heteroátomos e que é opcionalmente substituído. O ligante é uma fração divalente que conecta R^1 ao nitrogênio. O ligante pode ser qualquer fração divalente adequada que contém 1 - 10 carbonos e/ou heteroátomos. Ligantes adequados conterão, por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, ou 6 carbonos e/ou heteroátomos.

Por exemplo, o ligante pode ser um ligante de carbono divalente com 1 - 10, preferivelmente 1 - 7, átomos de carbono, tal como mas não limitados a, metileno ($-\text{CH}_2-$), etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), propileno (por exemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), butileno, e semelhante. Alternativamente, L^1 pode ser a um ligante cicloalquileno C_{3-10} , tal como metilenociclopropileno. Um ligante de carbono divalente pode ser substituído com substituintes adequados como descrito aqui. Em outro subconjunto, um grupo preferido de substituintes inclui amino, hidróxi, halogênio, ciano, tiol, oxo, alquila C_{1-6} , alquenila C_{2-6} , haloalquila C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} , alquenilóxi C_{3-6} , alquilenodióxi C_{1-6} , alcóxi alquila C_{1-6} (C_{1-6}), aminoalquila C_{1-6} , aminoalcóxi C_{1-6} , hidróxialquila C_{1-6} , hidróxialcóxi C_{2-6} , mono alquilamino (C_{1-4}), dialquilamino (C_{1-4}), alquilcarbonilamino C_{2-6} , alcóxicarbonilamino C_{2-6} , alcóxicarbonil C_{2-6} , carbóxi, aminocarbonila, e carbóxialquila C_{2-6} .

L^1 pode também ser um ligante divalente que contém 2 - 10, preferivelmente 2 - 6, carbonos e heteroátomos. Os referidos ligantes incluem, como exemplos não limitantes, alquilenóxi, alquilenamino, alquilenotio, alquilenodióxi. Outros exemplos adequados incluem $-\text{OCH}_2-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$, e $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$. É entendido que um ligante preferido contendo não só carbono mas também heteroátomos será um no qual um heteroátomo não é diretamente fixado ao átomo de nitrogênio de Fórmula I.

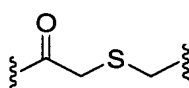
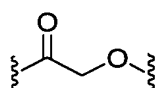
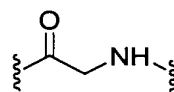
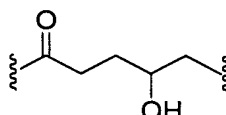
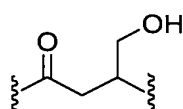
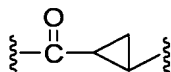
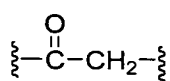
O ligante L^1 pode também conter 1 - 10 heteroátomos, preferivelmente 1, 2, ou 3 heteroátomos. Ligantes heteroátomos adequados incluem $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{N}=\text{N}-$, e semelhante.

Em outras modalidades, o ligante L^1 é uma fração alquileno de 1 - 6 membros, alquenileno, ou alquinileno. Em outras modalidades, o ligante L^1 é uma fração heteroalquileno de 1 - 6 membros, heteroalquenileno, ou heteroalquinileno.

O ligante L^1 pode ser substituído como descrito aqui. Em uma modalidade, o ligante L^1 é uma fração divalente contendo 1 - 6 átomos de carbono e substituídos com 1, 2, ou 3 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em amino, hidróxi, halogênio, ciano, tiol, oxo, alquila C_{1-6} , alquenila C_{2-6} , haloalquila C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} , alquenilóxi C_{3-6} , alquilenodióxi C_{1-6} , alcóxi alquila C_{1-6} (C_{1-6}), aminoalquila C_{1-6} , aminoalcóxi C_{1-6} , hidróxialquila C_{1-6} ,

hidróxialcóxi C₂₋₆, mono alquilamino (C₁₋₄), dialquilamino (C₁₋₄), alquilcarbonilamino C₂₋₆, alcóxicarbonil C₂₋₆, alcóxicarbonil C₂₋₆, carbóxi, aminocarbonila, e carbóxialquila C₂₋₆.

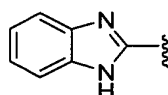
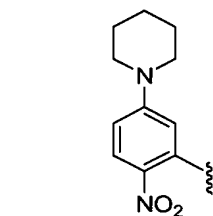
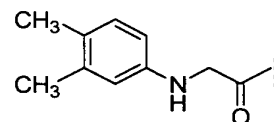
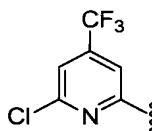
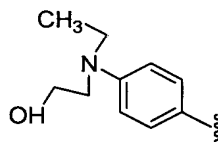
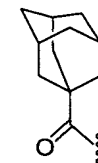
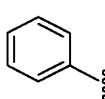
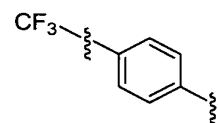
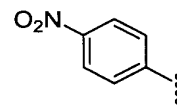
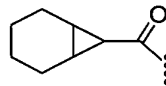
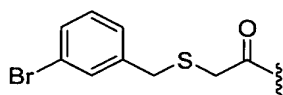
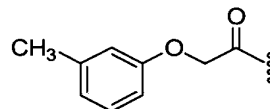
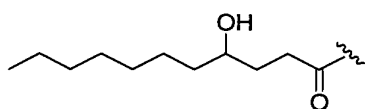
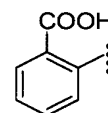
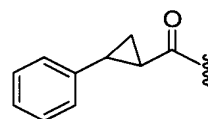
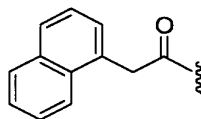
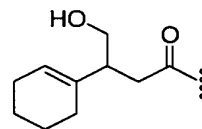
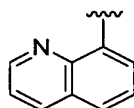
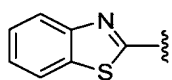
Em outra modalidade, L¹ é um ligante selecionado a partir do grupo que consiste em



Em outra modalidade, L¹ é um ligante selecionado a partir do grupo que consiste

5 em -(O)CCH₂S-.

Em uma modalidade adicional, R¹ e L¹ juntos formam um grupo selecionado a partir de



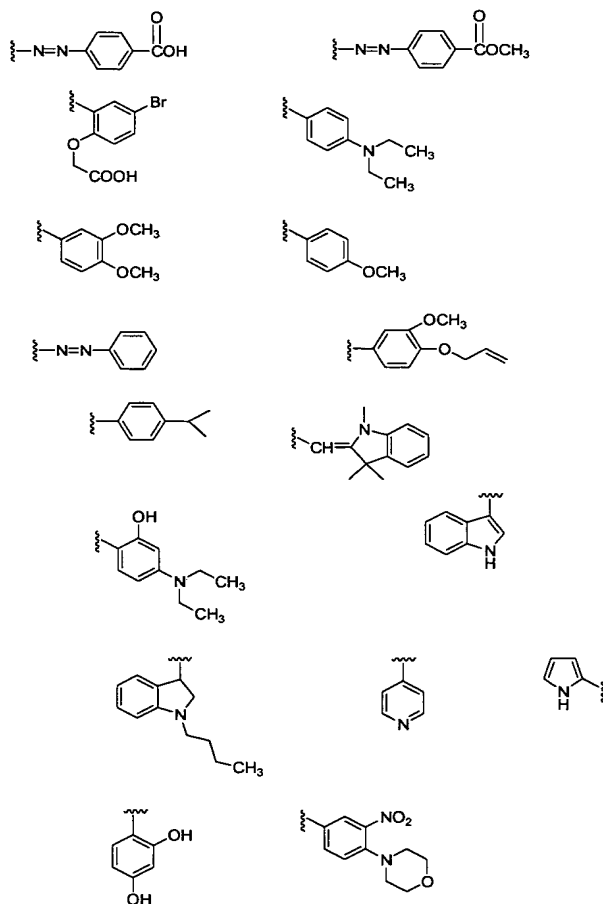
Em uma modalidade, L^2 é ausente. Assim, de acordo com a presente modalidade, R^4 é ligado diretamente ao átomo de carbono que é ligado ao átomo de nitrogênio por uma ligação dupla.

L^2 pode também ser um ligante divalente que contém 2 - 10, preferivelmente 2 - 6, carbonos e heteroátomos. Os referidos ligantes incluem, como exemplos não limitantes, alquilenóxi, alquilenamino, alquilenotio, alquilenodióxi. Outros exemplos adequados incluem $-OCH_2-$, $-NHCH_2-$, $-OCH_2CH_2-$, $-NHCH_2CH_2-$, e $-OCH_2CH_2CH_2-$. É entendido que um ligante preferido contendo não só carbono mas também heteroátomos será um no qual um heteroátomo não é diretamente fixado ao átomo de nitrogênio de Fórmula I. Em alguns casos, L^2 não contém um sistema de anel.

O ligante L^2 pode também ser um ligante dotado de 1 - 10 heteroátomos, preferivelmente 1, 2, ou 3 heteroátomos. Ligantes heteroátomos adequados incluem $-O-$, $-S-$, $-NH-$, $-N=N-$, e semelhante.

Em uma modalidade adicional, R^4 e L^2 juntos formam um grupo selecionado a partir de $-N=N$ -arila e $-N=N$ -heteroarila. Exemplos adequados de $-N=N$ -arila incluem, mas não são limitados a, $-N=N$ -fenila, nos quais a fenila é opcionalmente substituída, e $-N=N$ -naftila, na qual a naftila é opcionalmente substituída.

Em uma modalidade adicional, R^4 e L^2 juntos formam um grupo selecionado a partir de



Em uma primeira subclasse, a presente invenção é direcionada a um método de aumentar a liberação de insulina, o referido método compreendendo administrar a um indivíduo um composto de Fórmula I em que R¹ é arila C₆₋₁₀ opcionalmente substituída; R² é H ou alquila C₁₋₆, preferivelmente alquila C₁₋₄; R³ é H ou alquila C₁₋₆, preferivelmente alquila C₁₋₄; e R⁴ é arila C₆₋₁₀ opcionalmente substituída.

Em uma modalidade dentro da referida primeira subclasse, R¹ é fenila insubstituída. Em outros casos, o grupo arila C₆₋₁₀, tal como um grupo fenila, é substituído com 1, 2, ou 3 grupos independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em amino, hidróxi, nitro, halogênio, ciano, tiol, alquila C₁₋₆, alquenila C₂₋₆, alquinila C₂₋₆, haloalquila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₆, cicloalquenila C₃₋₆, cicloeteroarila C₃₋₆, cicloeteroalquenila C₃₋₆, alcóxi C₁₋₆, alquenilóxi C₃₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilenodióxi C₁₋₆, alcóxi (C₁₋₆) alquila (C₁₋₆), aminoalquila C₁₋₆, aminoalcóxi C₁₋₆, hidróxialquila C₁₋₆, hidróxialcóxi C₂₋₆, monoalquilamino (C₁₋₄), dialquilamino (C₁₋₄), alquilcarbonilamino C₂₋₆, alcóxicarbonilamino C₂₋₆, alcóxicarbonila C₂₋₆, carbóxi, alcóxi (C₁₋₆)alcóxi (C₂₋₆), monoalquilamino (C₁₋₄) alcóxi (C₂₋₆), dialquilamino (C₁₋₄) alcóxi (C₂₋₆), mono(carbóxialquil)amino C₂₋₁₀, bis(carbóxialquil C₂₋₁₀)amino, aminocarbonila, alquinilcarbonila C₂₋₆, alquilsulfonila C₁₋₆, alquinilsulfonila C₂₋₆, alquilsulfinila C₁₋₆, alquilsulfonamido C₁₋₆, arilsulfonamido C₆₋₁₀, alquiliminoamino C₁₋₆, formiliminoamino, carbóxialcóxi C₂₋₆, carbóxialquila C₂₋₆, e carbóxi alquilamino (C₁₋₆).

Em casos ainda adicionais, os substituintes de grupo arila são selecionados a partir do grupo que consiste em amino, hidróxi, nitro, halogênio, ciano, tiol, alquila C₁₋₆, alquenila C₂₋₆, haloalquila C₁₋₆, alcóxi C₁₋₆, alquenilóxi C₃₋₆, alquilenodióxi C₁₋₆, alcóxi (C₁₋₆) alquila (C₁₋₆), aminoalquila C₁₋₆, aminoalcóxi C₁₋₆, hidróxialquila C₁₋₆, hidróxialcóxi C₂₋₆, monoalquilamino (C₁₋₄), dialquilamino (C₁₋₄), alquilcarbonilamino C₂₋₆, alcóxicarbonilamino C₂₋₆, alcóxicarbonila C₂₋₆, carbóxi, alcóxi (C₁₋₆)alcóxi (C₂₋₆), carbóxialcóxi C₂₋₆, e carbóxialquil C₂₋₆.

Em outra modalidade, os substituintes em R¹ são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em nitro, bromo, cloro, carbóxi, metóxicarbonila, metóxi, dietilamino, hidróximetila, metila, alilóxi, trifluorometiltio, hidróxi, trifluorometila, morfolinila, e pirrolidinila.

Em outra modalidade dentro da referida primeira subclasse, L¹ é um ligante contendo 1 - 6 carbonos e/ou heteroátomos e que é opcionalmente substituído.

Em outra modalidade dentro da referida primeira subclasse, L² é um ligante contendo 1 - 6 carbonos e/ou heteroátomos e que é opcionalmente substituído.

Em outra modalidade, L² não contém um sistema de anel.

Em outra modalidade dentro da referida primeira subclasse, R⁴ é fenila, opcionalmente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em nitro, bromo, cloro, carbóxi, metóxicarbonila, metóxi, dietilamino, hidróximetila, metila, alilóxi, trifluorometiltio, hidróxi, trifluorometila, morfolinila, e pirrolidinila.

Em uma segunda subclasse, a presente invenção é direcionada a um método de aumentar a liberação de insulina, o referido método compreendendo administrar a um indivíduo um composto de Fórmula I em que

R^1 é heteroarila de 5 - 10 membros opcionalmente substituída;

5 R^2 é H ou alquila C_{1-6} ;

R^3 é H ou alquila C_{1-6} ; e

R^4 é arila C_{6-10} opcionalmente substituída.

Em uma modalidade dentro da referida segunda subclasse, R^1 é uma heteroarila de 5 - 10 membros insubstituída, tal como indolila, piridila, benzotiazolila, benzimidazolila, ou quinolinila. Alternativamente, R^1 é heteroarila de 5 - 10 membros substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em amino, hidróxi, nitro, halogênio, ciano, tiol, alquila C_{1-6} , alquenila C_{2-6} , alquinila C_{2-6} , haloalquila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-6} , cicloalquenila C_{3-6} , cicloeteroarila C_{3-6} , cicloeteroalquenila C_{3-6} , alcóxi C_{1-6} , alquenilóxi C_{3-6} , alquiltio C_{1-6} , alquilenodióxi C_{1-6} , alcóxi (C_{1-6}) alquila (C_{1-6}), aminoalquila C_{1-6} , aminoalcóxi C_{1-6} , hidróxialquila C_{1-6} , hidróxialcóxi C_{2-6} , monoalquilamino (C_{1-4}), dialquilamino (C_{1-4}), alquilcarbonilamino C_{2-6} , alcóxicarbonilamino C_{2-6} , alcóxicarbonila C_{2-6} , carbóxi, alcóxi (C_{1-6})alcóxi (C_{2-6}), monoalquilamino (C_{1-4}) alcóxi (C_{2-6}), dialquilamino (C_{1-4}) alcóxi (C_{2-6}), mono(carbóxialquil)amino C_{2-10} , bis(carbóxialquil C_{2-10})amino, aminocarbonila, alquini-carbonila C_{2-6} , alquilsulfonila C_{1-6} , alquini-sulfonila C_{2-6} , alquilsulfonila C_{1-6} , alquilsulfonamido C_{1-6} , arilsulfonamido C_{6-10} , alquiliminoamino C_{1-6} , formiliminoamino, carbóxialcóxi C_{2-6} , carbóxialquila C_{2-6} , e carbóxi alquilamino (C_{1-6}).

Em casos ainda adicionais, os substituintes heteroarila são selecionados a partir do grupo que consiste em amino, hidróxi, nitro, halogênio, ciano, tiol, alquila C_{1-6} , alquenila C_{2-6} , haloalquila C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} , alquenilóxi C_{3-6} , alquilenodióxi C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} alquila (C_{1-6}), aminoalquila C_{1-6} , aminoalcóxi C_{1-6} , hidróxialquila C_{1-6} , C_{2-6} hidróxialcóxi, monoalquilamino (C_{1-4}), dialquilamino (C_{1-4}), alquilcarbonilamino C_{2-6} , alcóxicarbonilamino C_{2-6} , alcóxicarbonila C_{2-6} , carbóxi, (C_{1-6})alcóxi alcóxi (C_{2-6}), carbóxialcóxi C_{2-6} , e carbóxialquil C_{2-6} .

Em outra modalidade, os substituintes em R^1 são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em nitro, bromo, cloro, carbóxi, metóxicarbonila, metóxi, dietilamino, hidróximetila, metila, alilóxi, trifluorometiltio, hidróxi, trifluorometila, morfolinila, e pirrolidinila.

Em outra modalidade dentro da referida primeira subclasse, L^1 é um ligante contendo 1 - 10, preferivelmente 1 - 4 carbonos e/ou heteroátomos e que é opcionalmente substituído.

Em outra modalidade dentro da referida primeira subclasse, L^2 é um ligante contendo 1 - 10, preferivelmente 1 - 4 carbonos e/ou heteroátomos e que é opcionalmente substituído. Em uma modalidade adicional, L^2 não contém um sistema de anel.

Em uma terceira subclasse, a presente invenção é direcionada a um método de aumentar a liberação de insulina, o referido método compreendendo administrar a um indivíduo um composto de Fórmula I em que

R^1 é arila C_{6-10} opcionalmente substituída;

5 R^2 é H ou alquila C_{1-6} ;

R^3 é H ou alquila C_{1-6} ; e

R^4 é heteroarila de 5 - 10 membros opcionalmente substituída;

Em uma modalidade dentro da referida terceira subclasse, R^1 é fenila insubstituída.

Em outros casos, o grupo arila C_{6-10} , tal como um grupo fenila, é substituído com 1, 2, ou 3
10 grupos independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em amino, hidróxi, nitro, halogênio, ciano, tiol, alquila C_{1-6} , alquenila C_{2-6} , alquinila C_{2-6} , haloalquila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-6} , cicloalquenila C_{3-6} , cicloeteroarila C_{3-6} , cicloeteroalquenila C_{3-6} , alcóxi C_{1-6} , alquenilóxi C_{3-6} , alquiltio C_{1-6} , alquilenodióxi C_{1-6} , alcóxi (C1-6) alquila (C1-6), aminoalquila C_{1-6} , aminoalcóxi C_{1-6} , hidróxialquila C_{1-6} , hidróxialcóxi C_{2-6} , monoalquilamino (C_{1-4}), dialquilamino
15 (C_{1-4}), alquilcarbonilamino C_{2-6} , alcóxicarbonilamino C_{2-6} , alcóxicarbonila C_{2-6} , carbóxi, alcóxi (C_{1-6})alcóxi (C_{2-6}), monoalquilamino (C_{1-4}) alcóxi (C_{2-6}), dialquilamino (C_{1-4}) alcóxi (C_{2-6}), mono(carbóxialquil)amino C_{2-10} , bis(carbóxialquil C_{2-10})amino, aminocarbonila, alquinilcarbonila C_{2-6} , alquilsulfonila C_{1-6} , alquinilsulfonila C_{2-6} , alquilsulfinila C_{1-6} , alquilsulfonamido C_{1-6} , aril-sulfonamido C_{6-10} , alquiliminoamino C_{1-6} , formiliminoamino, carbóxialcóxi C_{2-6} , carbóxialquila
20 C_{2-6} , e carbóxi alquilamino (C_{1-6}).

Em casos ainda adicionais, os substituintes de grupo arila são selecionados a partir de um grupo que consiste em amino, hidróxi, nitro, halogênio, ciano, tiol, alquila C_{1-6} , alque-
nila C_{2-6} , haloalquila C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} , alquenilóxi C_{3-6} , alquilenodióxi C_{1-6} , alcóxi (C1-6) alqui-
la (C1-6), aminoalquila C_{1-6} , aminoalcóxi C_{1-6} , hidróxialquila C_{1-6} , hidróxialcóxi C_{2-6} , monoal-
25 quilamino (C_{1-4}), dialquilamino (C_{1-4}), alquilcarbonilamino C_{2-6} , alcóxicarbonilamino C_{2-6} , alcóxicarbonila C_{2-6} , carbóxi, alcóxi (C1-6) alcóxi (C_{2-6}), carbóxialcóxi C_{2-6} , e carbóxialquila C_{2-6} .

Em outra modalidade, os substituintes em R^1 são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em nitro, bromo, cloro, carbóxi, metóxicarbonila, metóxi, dieti-
lamino, hidróximetila, metila, alilóxi, trifluorometiltio, hidróxi, trifluorometila, morfolinila, e pir-
30 rolidinila.

Em outra modalidade dentro da referida primeira subclasse, L^1 é um ligante contendo 1 - 10, preferivelmente 1 - 4, carbonos e/ou heteroátomos e que é opcionalmente substituído.

Em outra modalidade dentro da referida primeira subclasse, L^2 é um ligante contendo 1 - 10, preferivelmente 1 - 4, carbonos e/ou heteroátomos e que é opcionalmente substituído. Em uma modalidade adicional, L^2 não contém um sistema de anel.

Em uma modalidade dentro da referida terceira subclasse, R^4 é uma heteroarila de

5 - 10 membros insubstituída, tal como indolila, piridila, benzotiazolila, benzimidazolila, ou quinolinila. Alternativamente, R¹ é heteroarila de 5 - 10 membros substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em nitro, bromo, cloro, carbóxi, metóxicarbonila, metóxi, dietilamino, hidróximetila, metila, alilóxi, trifluorometiltio, hidróxi, trifluorometila, morfolinila, e pirrolidinila.

Em uma quarta subclasse, a presente invenção é direcionada a um método de aumentar a liberação de insulina, o referido método compreendendo administrar a um indivíduo um composto de Fórmula I em que

R¹ é heteroarila de 5 - 10 membros opcionalmente substituída;

10 R² é H ou alquila C₁₋₆;

R³ é H ou alquila C₁₋₆; e

R⁴ é heteroarila de 5 - 10 membros opcionalmente substituída.

Em uma modalidade dentro da referida quarta subclasse, R¹ é uma heteroarila de 5 - 10 membros insubstituída, tal como indolila, piridila, ou quinolinila. Alternativamente, R¹ é heteroarila de 5 - 10 membros substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em amino, hidróxi, nitro, halogênio, ciano, tiol, alquila C₁₋₆, alquenila C₂₋₆, alquinila C₂₋₆, haloalquila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₆, cicloalquenila C₃₋₆, cicloeteroarila C₃₋₆, cicloeteroalquenila C₃₋₆, alcóxi C₁₋₆, alquenilóxi C₃₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilenodióxi C₁₋₆, alcóxi (C₁₋₆) alquila (C₁₋₆), aminoalquila C₁₋₆, aminoalcóxi C₁₋₆, hidróxialquila C₁₋₆, hidróxialcóxi C₂₋₆, monoalquilamino (C₁₋₄), dialquilamino (C₁₋₄), alquilcarbonilamino C₂₋₆, alcóxicarbonilamino C₂₋₆, alcóxicarbonila C₂₋₆, carbóxi, alcóxi (C₁₋₆)alcóxi (C₂₋₆), monoalquilamino (C₁₋₄) alcóxi (C₂₋₆), dialquilamino (C₁₋₄) alcóxi (C₂₋₆), mono(carbóxialquil)amino C₂₋₁₀, bis(carbóxialquil C₂₋₁₀)amino, aminocarbonila, alquinilcarbonila C₂₋₆, alquilsulfonila C₁₋₆, alquinilsulfonila C₂₋₆, alquilsulfonamido C₁₋₆, arilsulfonamido C₆₋₁₀, alquilminoamino C₁₋₆, formiliminoamino, carbóxialcóxi C₂₋₆, carbóxialquila C₂₋₆, e carbóxi alquilamino (C₁₋₆).

Em casos ainda adicionais, os substituintes heteroarila são selecionados a partir de um grupo que consiste em amino, hidróxi, nitro, halogênio, ciano, tiol, alquila C₁₋₆, alquenila C₂₋₆, haloalquila C₁₋₆, alcóxi C₁₋₆, alquenilóxi C₃₋₆, alquilenodióxi C₁₋₆, alcóxi (C₁₋₆) alquila (C₁₋₆), aminoalquila C₁₋₆, aminoalcóxi C₁₋₆, hidróxialquila C₁₋₆, hidróxialcóxi C₂₋₆, monoalquilamino (C₁₋₄), dialquilamino (C₁₋₄), alquilcarbonilamino C₂₋₆, alcóxicarbonilamino C₂₋₆, alcóxicarbonila C₂₋₆, carbóxi, alcóxi (C₁₋₆) alcóxi (C₂₋₆), carbóxialcóxi C₂₋₆, e carbóxialquila C₂₋₆.

Em outra modalidade, os substituintes em R¹ são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em nitro, bromo, cloro, carbóxi, metóxicarbonila, metóxi, dietilamino, hidróximetila, metila, alilóxi, trifluorometiltio, hidróxi, trifluorometila, morfolinila, e pirrolidinila.

Em uma modalidade dentro da referida quarta subclasse, R⁴ é uma heteroarila de 5

- 10 membros insubstituída, tal como indolila, piridila, benzotiazolila, benzimidazolil ou quino-
linila. Alternativamente, R^1 é a heteroarila de 5 - 10 membros substituída com um ou mais
substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em amino,
hidróxi, nitro, halogênio, ciano, tiol, alquila C_{1-6} , alquenila C_{2-6} , alquinila C_{2-6} , haloalquila C_{1-6} ,
5 cicloalquila C_{3-6} , cicloalquenila C_{3-6} , cicloeteroarila C_{3-6} , cicloeteroalquenila C_{3-6} , alcóxi C_{1-6} ,
alquenilóxi C_{3-6} , alquiltio C_{1-6} , alquilenodióxi C_{1-6} , alcóxi (C_{1-6}) alquila (C_{1-6}), aminoalquila
 C_{1-6} , aminoalcóxi C_{1-6} , hidróxialquila C_{1-6} , hidróxialcóxi C_{2-6} , monoalquilamino (C_{1-4}), dialqui-
lamino (C_{1-4}), alquilcarbonilamino C_{2-6} , alcóxicarbonilamino C_{2-6} , alcóxicarbonila C_{2-6} , carbóxi,
alcóxi (C_{1-6})alcóxi (C_{2-6}), monoalquilamino (C_{1-4}) alcóxi (C_{2-6}), dialquilamino (C_{1-4}) alcóxi (C_{2-}
10 6), mono(carbóxialquil)amino C_{2-10} , bis(carbóxialquil C_{2-10})amino, aminocarbonila, alquinilcar-
bonila C_{2-6} , alquilsulfonila C_{1-6} , alquinilsulfonila C_{2-6} , alquilsulfinila C_{1-6} , alquilsulfonamido C_{1-}
6, arilsulfonamido C_{6-10} , alquiliminoamino C_{1-6} , formiliminoamino, carbóxialcóxi C_{2-6} , carbó-
xialquila C_{2-6} , e carbóxi alquilamino (C_{1-6}).

Em casos ainda adicionais, os substituintes heteroarila são selecionados a partir de
15 um grupo que consiste em amino, hidróxi, nitro, halogênio, ciano, tiol, alquila C_{1-6} , alquenila
 C_{2-6} , haloalquila C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} , alquenilóxi C_{3-6} , alquilenodióxi C_{1-6} , alcóxi (C_{1-6}) alquila (C_{1-}
6), aminoalquila C_{1-6} , aminoalcóxi C_{1-6} , hidróxialquila C_{1-6} , hidróxialcóxi C_{2-6} , monoalquilami-
no (C_{1-4}), dialquilamino (C_{1-4}), alquilcarbonilamino C_{2-6} , alcóxicarbonilamino C_{2-6} , alcóxicar-
bonila C_{2-6} , carbóxi, alcóxi (C_{1-6}) alcóxi (C_{2-6}), carbóxialcóxi C_{2-6} , e carbóxialquila C_{2-6} .

Em outra modalidade, os substituintes em R^4 são independentemente selecionados
20 a partir do grupo que consiste em nitro, bromo, cloro, carbóxi, metóxicarbonila, metóxi, dieti-
lamino, hidróximetila, metila, alilóxi, trifluorometiltio, hidróxi, trifluorometila, morfolinila, e pir-
rolidinila.

Em uma quinta subclasse, a presente invenção é direcionada a um método de au-
25 mentar a liberação de insulina, o referido método compreendendo administrar a um indiví-
duo um composto de Fórmula I em que

R^1 é arila C_{6-10} opcionalmente substituída;

R^2 é H ou alquila C_{1-6} ;

R^3 é H ou alquila C_{1-6} ; e

30 R^4 é cicloalquila C_{3-10} opcionalmente substituída.

Em uma modalidade dentro da referida quinta subclasse, R^1 é fenila insubstituída.
Em outros casos, o grupo arila C_{6-10} , tal como um grupo fenila, é substituídos com 1, 2, ou 3
grupos independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em amino, hidróxi,
nitro, halogênio, ciano, tiol, alquila C_{1-6} , alquenila C_{2-6} , alquinila C_{2-6} , haloalquila C_{1-6} , cicloal-
35 quila C_{3-6} , cicloalquenila C_{3-6} , cicloeteroarila C_{3-6} , cicloeteroalquenila C_{3-6} , alcóxi C_{1-6} , alque-
nilóxi C_{3-6} , alquiltio C_{1-6} , alquilenodióxi C_{1-6} , alcóxi (C_{1-6}) alquila (C_{1-6}), aminoalquila C_{1-6} ,
aminoalcóxi C_{1-6} , hidróxialquila C_{1-6} , hidróxialcóxi C_{2-6} , monoalquilamino (C_{1-4}), dialquilamino

(C₁₋₄), alquilcarbonilamino C₂₋₆, alcóxicarbonilamino C₂₋₆, alcóxicarbonila C₂₋₆, carbóxi, alcóxi (C₁₋₆)alcóxi (C₂₋₆), monoalquilamino (C₁₋₄) alcóxi (C₂₋₆), dialquilamino (C₁₋₄) alcóxi (C₂₋₆), mono(carbóxialquil)amino C₂₋₁₀, bis(carbóxialquil C₂₋₁₀)amino, aminocarbonila, alquinilcarbonila C₂₋₆, alquilsulfonila C₁₋₆, alquinilsulfonila C₂₋₆, alquilsulfinila C₁₋₆, alquilsulfonamido C₁₋₆, arilsulfonamido C₆₋₁₀, alquiliminoamino C₁₋₆, formiliminoamino, carbóxialcóxi C₂₋₆, carbóxialquila C₂₋₆, e carbóxi alquilamino (C₁₋₆).

Em casos ainda adicionais, os substituintes arila são selecionados a partir de um grupo que consiste em amino, hidróxi, nitro, halogênio, ciano, tiol, alquila C₁₋₆, alquenila C₂₋₆, haloalquila C₁₋₆, alcóxi C₁₋₆, alquenilóxi C₃₋₆, alquilenodióxi C₁₋₆, alcóxi (C₁₋₆) alquila (C₁₋₆), aminoalquila C₁₋₆, aminoalcóxi C₁₋₆, hidróxialquila C₁₋₆, hidróxialcóxi C₂₋₆, monoalquilamino (C₁₋₄), dialquilamino (C₁₋₄), alquilcarbonilamino C₂₋₆, alcóxicarbonilamino C₂₋₆, alcóxicarbonila C₂₋₆, carbóxi, alcóxi (C₁₋₆) alcóxi (C₂₋₆), carbóxialcóxi C₂₋₆, e carbóxialquila C₂₋₆.

Em outra modalidade, os substituintes em R¹ são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em nitro, bromo, cloro, carbóxi, metóxicarbonila, metóxi, dietilamino, hidróximetila, metila, alilóxi, trifluorometiltio, hidróxi, trifluorometila, morfolinila, e pirrolidinila.

Em uma sexta subclasse, a presente invenção é direcionada a um método de aumentar a liberação de insulina, o referido método compreendendo administrar a um indivíduo um composto de Fórmula I em que

R¹ é heteroarila de 5 - 10 membros opcionalmente substituída;

R² é H ou alquila C₁₋₆;

R³ é H ou alquila C₁₋₆; e

R⁴ e L² juntos formam -N=N-arila.

Em uma modalidade dentro da referida sexta subclasse, R¹ é uma heteroarila de 5 - 10 membros insubstituída, tal como indolila, piridila, ou quinolinila. Alternativamente, R¹ é a heteroarila de 5 - 10 membros substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em amino, hidróxi, nitro, halogênio, ciano, tiol, alquila C₁₋₆, alquenila C₂₋₆, alquinila C₂₋₆, haloalquila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₆, cicloalquenila C₃₋₆, cicloeteroarila C₃₋₆, cicloeteroalquenila C₃₋₆, alcóxi C₁₋₆, alquenilóxi C₃₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilenodióxi C₁₋₆, alcóxi (C₁₋₆) alquila (C₁₋₆), aminoalquila C₁₋₆, aminoalcóxi C₁₋₆, hidróxialquila C₁₋₆, hidróxialcóxi C₂₋₆, monoalquilamino (C₁₋₄), dialquilamino (C₁₋₄), alquilcarbonilamino C₂₋₆, alcóxicarbonilamino C₂₋₆, alcóxicarbonila C₂₋₆, carbóxi, alcóxi (C₁₋₆)alcóxi (C₂₋₆), monoalquilamino (C₁₋₄) alcóxi (C₂₋₆), dialquilamino (C₁₋₄) alcóxi (C₂₋₆), mono(carbóxialquil)amino C₂₋₁₀, bis(carbóxialquil C₂₋₁₀)amino, aminocarbonila, alquinilcarbonila C₂₋₆, alquilsulfonila C₁₋₆, alquinilsulfonila C₂₋₆, alquilsulfinila C₁₋₆, alquilsulfonamido C₁₋₆, arilsulfonamido C₆₋₁₀, alquiliminoamino C₁₋₆, formiliminoamino, carbóxialcóxi C₂₋₆, carbóxialquila C₂₋₆, e carbóxi alquilamino (C₁₋₆). Em outra modalidade, os substituintes em R¹ são independentemente selecio-

nados a partir do grupo que consiste em nitro, bromo, cloro, carbóxi, metóxicarbonila, metóxi, dietilamino, hidróximetila, metila, alilóxi, trifluorometiltio, hidróxi, trifluorometila, morfolinila, e pirrolidinila.

Na referida sexta subclasse, R^4 e L^2 juntos formam $-N=N-$ arila, em que arila é um grupo arila C_{6-10} opcionalmente substituído, tal como fenila ou naftila. Substituintes adequados no grupo arila incluem, mas não são limitados a, nitro, bromo, cloro, carbóxi, metóxicarbonila, metóxi, dietilamino, hidróximetila, metila, alilóxi, trifluorometiltio, hidróxi, trifluorometila, morfolinila, e pirrolidinila.

Em uma sétima subclasse, a presente invenção é direcionada a um método de aumentar a liberação de insulina, o referido método compreendendo administrar a um indivíduo um composto de Fórmula I em que

R^1 é heteroarila de 5 - 10 membros opcionalmente substituída, tal como piridila, quinolinila, benzotiazolila, benzimidazolil e indolil;

R^4 é arila C_{6-10} opcionalmente substituída, tal como fenila e naftila; e

L^1 e L^2 são ausentes.

Em uma oitava subclasse, a presente invenção é direcionada a um método de aumentar a liberação de insulina, o referido método compreendendo colocar em contato administrar a um indivíduo composto de Fórmula I em que

R^1 é arila C_{6-10} , heteroarila de 5 - 10 membros, cicloalquila C_{3-10} , cicloalquenila C_{3-10} , cicloeteroalquila de 3 - 10 membros, cicloeteroalquenila de 3 - 10 membros, e alquila C_{1-6} , cada um dos quais é opcionalmente substituído;

R^2 é H, alquila C_{1-6} , ou arila C_{6-10} alquila C_{6-10} ;

L^1 é ausente, ou é um ligante contendo 1 - 10, preferivelmente 1 - 6, carbonos e/ou heteroátomos e que é opcionalmente substituídos;

R^3 , R^4 , e L^2 junto com o átomo de carbono formam um grupo selecionado a partir de arila C_{6-10} , heteroarila de 5 - 10 membros, cicloalquila C_{3-10} , Cicloalquenila C_{3-10} , cicloeteroalquila de 3 - 10 membros, cicloeteroalquenila de 3 - 10 membros, cada um dos quais é opcionalmente substituído.

Em uma subclasse adicional, a presente invenção é direcionada a um método de aumentar a liberação de insulina, o referido método compreendendo administrar a um indivíduo um composto de Fórmula I em que R^1 é heteroarila; R^2 é H; R^4 é heteroarila; L^1 é ausente; e L^2 é $N=N$.

Em uma subclasse adicional, a presente invenção é direcionada a um método de aumentar a liberação de insulina em que o referido método compreende administrar a um indivíduo um composto de Fórmula I em que R^1 é um grupo heteroarila contendo nitrogênio opcionalmente substituído; e R^2 é uma fenila opcionalmente substituída.

Em uma subclasse adicional, a presente invenção é direcionada a um método de

aumentar a liberação de insulina o referido método compreendendo administrar a um indivíduo um composto de Fórmula I em que R¹ é a bicicloalquila; R² é H; R³ é H; R⁴ é arila ou heteroarila; L¹ é ausente; e L² é ausente.

5 Em uma subclasse adicional, a presente invenção é direcionada a um método de aumentar a liberação de insulina, o referido método compreendendo administrar a um indivíduo um composto de Fórmula I em que R¹ é arila; R² é H; R³ é H; R⁴ é arila ou heteroarila; L¹ é um ligante opcionalmente substituído contendo 2 - 4 carbonos ou heteroátomos; e L² é ausente.

10 Em uma subclasse adicional, a presente invenção é direcionada a um método de aumentar a liberação de insulina, o referido método compreendendo administrar a um indivíduo um composto de Fórmula I em que R¹ é cicloalquenila; R² é H; R³ é H; R⁴ é arila ou heteroarila; L¹ é um ligante opcionalmente substituído contendo 2 - 4 carbonos ou heteroátomos; e L² é ausente.

15 Em uma subclasse adicional, a presente invenção é direcionada a um método de aumentar a liberação de insulina, o referido método compreendendo administrar a um indivíduo um composto de Fórmula I em que R¹ é arila opcionalmente substituída; R² é H; R³ é H; R⁴ é arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída; L¹ é - (CH₂)₁₋₆-C(O)-; e L² é ausente.

20 Em uma subclasse adicional, a presente invenção é direcionada a um método de aumentar a liberação de insulina, o referido método compreendendo administrar a um indivíduo um composto de Fórmula I em que R¹ é naftila opcionalmente substituída; R² é H; R³ é H; R⁴ é arila opcionalmente substituída; L¹ é -(CH₂)-C(O)-; e L² é ausente.

25 Em uma subclasse adicional, o método da presente invenção compreende administrar um composto de Fórmula I em que R¹ é quinolinila, opcionalmente substituída com um ou mais alquila C₁₋₆; L¹ é um ligante C₁₋₄ opcionalmente substituído; e R² é um grupo fenila opcionalmente substituída, tal como substituída com um ou mais alcóxi C₁₋₆.

30 Em uma subclasse adicional, o método da presente invenção compreende administrar um composto de Fórmula I em que R¹ é carbazolila opcionalmente substituída; L¹ é um ligante C₁₋₆ contendo um átomo de enxofre e adicionalmente opcionalmente substituídos; e R² é um grupo fenila opcionalmente substituída, tal como substituída com um ou mais alcóxi C₁₋₆.

Exemplos de compostos adequados para uso no método da presente invenção incluem:

35 4-((*E*)-((*Z*)-1-(2-(benzo[d]tiazol-2-il)hidrazono)-2-metil-propil)diazetil)benzoato de metila;

Ácido (*E*)-2-(4-bromo-2-((2-(quinolin-8-il)hidrazono)metil)fenoxi)-acético;
(*E*)-*N'*-(3,4-dimetoxibenzilideno)-2-(naftaleno-1-il)-acetoidrazida;

(*E*)-*N'*-(3,4-dimetoxibenzilideno)-2-fenilciclopropano-carboidrazida;

(*E*)-3-ciclohexenil-4-hidroxi-*N'*-(4-metoxibenzilideno)-butanoidrazida;

(*E*)-*N'*-(3,4-dimetoxibenzilideno)-4-hidroxihexanoidrazida;

Ácido 2-((*Z*)-2-(fenil((*E*)-fenildiazenil)metileno)hidrazinil)benzóico;

5 (*E*)-*N'*-(3,4-dimetoxibenzilideno)-2-(*m*-toliloxi)acetoidrazida;

(*E*)-*N'*-(4-(aliloxi)-3-metoxibenzilideno)-2-(3-bromobenziltio)-acetoidrazida;

(*E*)-*N'*-(4-isopropilbenzilideno)biciclo[4.1.0]heptano-7-carbo-hidrazida;

(*Z*)-1,3,3-trimetil-2-((*E*)-2-(2-(4-nitrofenil)hidrazono)-etilideno)indolina;

(*E*)-*N'*-(4-(dietilamino)-2-hidroxibenzilideno)-2-fenilciclo-propanocarboidrazida;

10 4-(trifluorometiltio)fenil)carbonoidrazonoildicianida;

N-((*E*)-3-((*Z*)-2-(1,5-dimetil-2-oxoindolin-3-ilideno)hidrazinil)-3-oxo-1-fenilprop-1-en-2-il)benzamida;

Ácido (*Z*)-2-(2-((1-butil-1*H*-indol-3-il)metileno)hidrazinil)benzóico;

(*E*)-4-((2-benzil-2-fenilhidrazono)metil)piridina;

15 (*Z*)-*N'*-((1*H*-pirrol-2-il)metileno)triciclo[3.3.1.^{3,7}]decano-3-carboidrazida;

(*Z*)-1-(2-(4-(etil(2-hidroxietil)amino)fenil)hidrazono)-naftalen-2-(1*H*)-um;

(*E*)-4-((2-(5-cloro-3-(trifluorometil)piridini-2-il)-2,2-metil-hidrazono)metil)benzeno-1,3-diol;

(*E*)-2-(3,4-dimetilfenilamino)-*N'*(4-morfolino-3-nitrobenzilideno)acetoidrazida;

20 (*Z*)-3-(2-nitro-5-(pirrolidin-1-il)fenil)hidrazono)quinuclidina;

(*E*)-2-((2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)hidrazono)metil)-5-(dietilamino)fenol;

e os sais fisiologicamente aceitáveis dos mesmos.

Compostos adicionais adequados incluem

(3,4-dimetoxibenzilideno)hidrazida de ácido 3-carbazol-9-ilpropiónico;

25 (3,4-dimetoxibenzilideno)hidrazida de ácido (4,8-dimetilquinolin-2-ilsulfanil)acético;

e os sais fisiologicamente aceitáveis dos mesmos.

Os métodos da presente invenção também incluem o uso de um sal fisiologicamente aceitável de um composto de acordo com Fórmula I. O termo sal fisiologicamente aceitável se refere a um sal de adição ácido e/ou básico de um composto de acordo com Fórmula I. Sais de adição ácida podem ser formados ao adicionar um ácido apropriado ao composto de acordo com Fórmula I. Sais de adição básica podem ser formados ao adicionar uma base apropriada ao composto de acordo com Fórmula I. O referido ácido ou base substancialmente não degrada, decompõe, ou destrói o referido composto de acordo com Fórmula I. Exemplos de sais fisiologicamente aceitáveis adequados incluem sais de hidrocloreto, hidrobrometo, acetato, formato, maleato, oxalato, e succinato. Outros sais adequados incluem

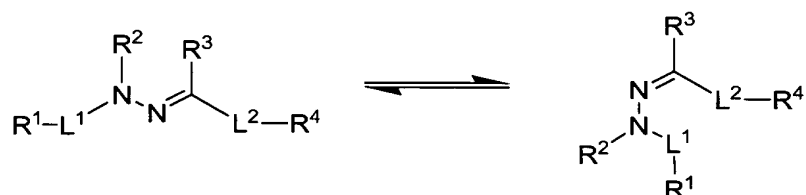
30 sais de sódio, potássio, carbonato, e trometamina.

Deve também ser entendido que a presente invenção é considerada englobar o uso

de estereoisômeros assim como isômeros óticos, por exemplo, misturas de enantiômeros assim como enantiômeros individuais e diastereômeros, que surgem em consequência da assimetria estrutural em compostos selecionados da presente série. É adicionalmente entendido que a presente invenção engloba o uso de tautômeros de um composto de Fórmula

5 I. Tautômeros são bem conhecidos na técnica e incluem tautômeros ceto-enol.

É também entendido que os compostos de Fórmula I incluem não só os isômeros E mas também os Z, em proporções variáveis, da hidrazona. Como é conhecido na técnica, a fração hidrazona pode isomerizar entre os isômeros E e Z, como mostrado no esquema a seguir:



10 Embora os compostos específicos acima relacionados possam indicar uma estequiometria particular da fração hidrazona, isto é, E ou Z, a presente invenção explicitamente inclui ambos os isômeros.

Os compostos de Fórmula I podem também ser solvatados, incluindo hidratado. Hidratação pode ocorrer durante a fabricação dos compostos ou composições compreendendo os compostos, ou a hidratação pode ocorrer com o tempo em virtude da natureza higroscópica dos compostos.

Determinados compostos inseridos no âmbito de Fórmula I podem ser derivados referidos como "profármacos." A expressão "profármaco" denota um derivado de um agente de ação direta conhecido, em que o derivado é dotado de um valor terapêutico que pode ser similar a, maior do que, ou menor do que o agente. Geralmente, o profármaco é transformado no agente ativo por um processo enzimático ou químico quando enviado ao indivíduo, célula, ou meio de teste. Em determinados casos, profármacos são derivados dos compostos da presente invenção os quais apresentam grupo metabolicamente cliváveis e se tornam por solvólise ou sob condições fisiológicas os compostos da presente invenção os quais são farmaceuticamente ativos *in vivo*. Por exemplo, derivados éster dos compostos da presente invenção são com frequência ativos *in vivo*, mas não *in vitro*. Outros derivados dos compostos da presente invenção são dotados de atividade em ambas as suas formas de ácido e derivado ácido, mas a forma de derivado ácido com frequência oferece vantagens de solubilidade, compatibilidade tissular, ou liberação retardada no organismo mamífero (ver, Bundgard, H., Design de Prodrugs, pp. 7 - 9, 21 - 24, Elsevier, Amsterdam 1985). Profármacos incluem derivados ácidos bem conhecidos daqueles versados na técnica, tais como, por exemplo, ésteres preparados por reação do ácido parente com um álcool adequado, ou a-

midas preparadas por reação do ácido parente composto com uma amina. Ésteres alifáticos ou aromáticos simples derivados a partir de grupos acídicos pendentes nos compostos da presente invenção são profármacos preferidos, em alguns casos, é desejável se preparar profármacos do tipo de éster duplo tal como ésteres de alquila (acilóxi) ou ésteres ((alcóxi-carbonil)óxi)alquila.

Quando qualquer variable ocorre mais de uma vez em qualquer constituinte ou na Fórmula I, a sua definição em cada ocorrência é independente de sua definição em cada outra ocorrência, a não ser que de outro modo indicado. Também, combinações de substituintes e/ou variáveis são permissíveis apenas se as referidas combinações resultam em compostos estáveis.

O termo "alquila", como usado aqui isoladamente ou como parte de outro grupo, se refere a ambos os radicais de cadeia retilínea e ramificada de até 10 carbonos, a não ser que o comprimento de cadeia seja limitado a isto, tal como metila, etila, propila, isopropila, butila, 1-metilpropila, 2- metilpropila, pentila, 1-metilbutila, isobutila, pentila, t-amila ($\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2\text{C}-$), hexila, isoexila, heptila, octila, ou decila.

O termo "alquenila", como usado aqui isoladamente ou como parte de outro grupo, se refere a um radical de cadeia retilínea ou ramificada de 2 - 10 átomos de carbono, a não ser que o comprimento de cadeia seja limitado a isto, incluindo, mas não limitados a, etenila, 1-propenila, 2-propenila, 2-metil-1-propenila, 1-butenila, 2-butenila, 3-butenila, pentenila, 1-hexenila, e 2-hexenila.

O termo "alquinila", como usado aqui isoladamente ou como parte de outro grupo, se refere a um radical de cadeia retilínea ou ramificada de 2 - 10 átomos de carbono, a não ser que o comprimento de cadeia seja limitado a isto, em que há pelo menos uma ligação tripla entre dois dos átomos de carbono na cadeia, incluindo, mas não limitado a, etinila, 1-propinila, 2-propinila, 1-butinila, 2-butinila, 1-metil-2-butinila, 1-metil-3-butinila, 2-metil-3-pentinila, hexinila, e heptinila.

Em casos aqui onde há uma fração alquenila ou alquinila como um grupo substituinte, a ligação insaturada é preferivelmente não diretamente fixada a uma fração nitrogênio, oxigênio ou enxofre.

O termo "cicloalquila", como usado aqui isoladamente ou como parte de outro grupo, se refere a grupos cicloalquila contendo 3 a 14, preferivelmente 3 a 10, átomos de carbono. Exemplos típicos são ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, e cicloexila. Cicloalquila também inclui bicicloalquila, policicloalquila, e outros grupos cicloalquila ligados.

O termo "cicloalquenila", como usado aqui isoladamente ou como parte de outro grupo, se refere a cicloalquenila grupos contendo 3 a 10, átomos de carbono e 1 a 3 ligações duplas carbono-carbono. Exemplos típicos incluem ciclopropenila, ciclobutenila, ciclopentenila, cicloexenila, cicloeptenila, e cicloexadienila. Cicloalquenila também inclui biciclo-

alquenila, policicloalquenila, e outros grupos cicloalquenila ligados.

O termo "cicloeteroalquila", como empregado aqui isoladamente ou como parte de outro grupo, se refere a um grupo dotado de 3 a 14 átomos no anel contendo átomos de carbono e 1, 2, 3, ou 4 oxigênio, nitrogênio, ou heteroátomos de enxofre. Exemplos típicos incluem, mas não são limitados a, 2-tetraidrofurânila, 2-tetraidrotienila, 2-pirrolidinila, 3-isoxazolidinila, 3-isotiazolidinila, 1,3,4-oxazolidin-2-ila, 2,3-diidrotien-2-ila, 4,5-isoxazolin-3-ila, 3-piperidinila, 1,3-dioxan-5-ila, 4-piperidinila, 2-tetraidropiranila, 4-tetraidropiranila, pirrolidinila, imidazolidinila, pirazolidinila, tetraidrofurânila, tetraidropiranila, piperidila, piperazinila, quinuclidinila, e morfolinila.

O termo "cicloeteroalquenila", como usado isoladamente ou como parte de outro grupo, se refere a um grupo contendo 3 a 14 átomos no anel contendo átomos de carbono e 1, 2, 3, ou 4 oxigênio, nitrogênio, ou átomos de enxofre e 1, 2, ou 3 ligações duplas. Exemplos típicos incluem preferivelmente os grupos cicloeteroalquila acima mencionados, especificamente pirrolidinila, imidazolidinila, pirazolidinila, tetraidrofurânila, tetraidropiranila, piperidila, piperazinila, quinuclidinila, e morfolinila, e modificados de modo a conter 1 ou 2 ligações duplas.

O termo "alquilenos", como usado aqui isoladamente ou como uma parte de outro grupo, se refere a um diradical de uma cadeia de hidrocarboneto saturada e não ramificada, dotada, a não ser que de outro modo indicado, a partir de 1 a 15 átomos de carbono, preferivelmente 1 a 10 átomos de carbono e mais preferivelmente 1 a 6 átomos de carbono. Este termo é exemplificado por grupos tais como metileno ($-\text{CH}_2-$), etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), propileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), butileno, e semelhante.

O termo "alquilenos", como usado aqui isoladamente ou parte de outro grupo, se refere a um diradical de uma cadeia de hidrocarboneto insaturada e não ramificada, dotada, a não ser que de outro modo indicado, a partir de 2 a 15 átomos de carbono, preferivelmente 1 a 10 átomos de carbono, mais preferivelmente 1 a 6 átomos de carbono, e dotada de pelo menos 1 e preferivelmente a partir de 1 a 6 campos de insaturação de vinil. Este termo é exemplificado por grupos tais como etenileno ($-\text{CH}=\text{CH}-$), propenileno ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$), e semelhante.

O termo "alquinileno", como usado aqui isoladamente ou parte de outro grupo, se refere a um diradical de um hidrocarboneto insaturado e não ramificado dotada de, a não ser que de outro modo indicado, a partir de 2 a 15 átomos de carbono preferivelmente 1 a 10 átomos de carbono, mais preferivelmente 1 a 6 átomos de carbono, e dotada de pelo menos 1 e preferivelmente a partir de 1 a 6 campos de insaturação de acetileno (ligação tripla). Exemplos incluem grupos alquinileno tais como etinileno ($-\text{C}\equiv\text{C}-$), propargileno ($-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$), e semelhante.

O termo "heteroalquilenos", como usado aqui isoladamente ou parte de outro grupo

significa alquilenos, como definido acima, em que 1 a 5 dos átomos de carbono indicados é substituído por um heteroátomo escolhido a partir de N, O, ou S (por exemplo, amino, óxido, aminometileno ($-\text{NHCH}_2-$), óximetileno ($-\text{OCH}_2-$), etc.). Exemplos incluem alquilenóxi, alquilenamino, e alquilenotio. Preferivelmente, o oxigênio, nitrogênio, e átomos de enxofre contidos nos mesmos não formam ligações com outros heteroátomos. Grupos adequados incluem etilenóxi, propilenóxi, butilenóxi, pentilenóxi, heptilenóxi, etilenoamino, propilenoamino, butilenoamino, pentilenoamino, hexilenoamino, heptilenoamino, e octilenoamino. Exemplos adicionais incluem $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ e $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$. Em uma modalidade de grupos heteroalquilenos, heteroátomos podem também ocupar qualquer uma, mas não ambas as terminações de cadeia.

O termo "heteroalquenileno", como usado aqui isoladamente ou parte de outro grupo, significa alquenileno, como definido acima, em que 1 a 5 dos átomos de carbono indicados é substituído por um heteroátomo escolhido a partir de N, O, ou S. Exemplos incluem alquenilenóxi, alquenilenoamino, e alquenilenotio. Preferivelmente, os átomos de oxigênio, nitrogênio, e enxofre contidos nos mesmos não formam ligações com outros heteroátomos. Grupos adequados incluem etenilenóxi, propenilenóxi, butienlênio, pentenilenóxi, hexenilenóxi, etenilenoamino, propenilenoamino, butienlênio, pentenilenoamino, e hexenilenoamino. Em uma modalidade de grupos heteroalquenileno, heteroátomos podem também ocupar qualquer uma, mas não ambas as terminações de cadeia. Adicionalmente, em outra modalidade, o heteroátomo não forma parte da ligação vinil.

O termo "heteroalquinileno", como usado aqui isoladamente ou como parte de outro grupo, significa alquinileno, como definido acima, em que 1 a 5 dos átomos de carbono indicados é substituído por um heteroátomo escolhido a partir de N, O, ou S. Exemplos incluem alquinilenóxi, alquinilenoamino, e alquinilenotio. Preferivelmente, o oxigênio, nitrogênio, e átomos de enxofre contidos nos mesmos não formam ligações com outros heteroátomos. Em uma modalidade de grupos heteroalquinileno, heteroátomos podem ocupar qualquer uma, mas não ambas as terminações de cadeia. Adicionalmente, o heteroátomo não forma parte da ligação vinil.

O termo "cicloalquilenos", como usado aqui isoladamente ou como parte de outro grupo, se refere a um radical de hidrocarboneto divalente acíclico não aromático dotado a partir de 3 a 15 átomos de carbono, preferivelmente 3 a 10 átomos de carbono. Exemplos de "cicloalquilenos" como usado aqui incluem, mas não são limitados a, ciclopropil-1,1-diila, ciclopropil-1,2-diila, ciclobutil-1,2-diila, ciclopentil-1,3-diila, cicloexil-1,4-diila, e semelhante. Exemplos adicionais incluem grupos divalentes os quais também contêm um grupo alquilenos tal como metilenociclopropileno (isto é, $-\text{CH}_2$ -ciclopropileno-), etilenociclopropileno (isto é, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -ciclopropileno-), e metilenecicloexileno (isto é, $-\text{CH}_2$ -cicloexileno-).

O termo "cicloalquenileno", como usado aqui isoladamente ou como parte de outro

grupo, se refere a um radical de hidrocarboneto divalente alicíclico substituído dotado a partir de 3 a 15 átomos de carbono, preferivelmente 3 a 10, e pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. Exemplos de "cicloalquenileno" como usado aqui incluem, mas não são limitados a, 4,5-ciclopenteno-1,3-diila, 3,4-cicloexeno-1,1-diila, e semelhante. Cicloalquenileno adicionalmente se refere a um radical de hidrocarboneto divalente como definido para

5 cicloalquileno e dotado de pelo menos uma ligação simples substituída com uma ligação dupla. A ligação dupla pode ser contida na estrutura de anel. Alternativamente, quando possível, a ligação dupla pode ser localizada em uma porção acíclica da fração de cicloalquenileno.

10 O termo "cicloeteroalquileno", como usado aqui isoladamente ou como parte de outro grupo, se refere a um grupo cicloalquileno como descrito acima, em que 1 a 5 dos átomos de carbono indicados é substituído por um heteroátomo escolhido a partir de N, O, ou S. Em uma modalidade, o oxigênio, nitrogênio, e átomos de enxofre contidos nos mesmos não formam ligações com outros heteroátomos. Exemplos adequados incluem os diradicaais

15 de piperidina, piperazina, morfolina, e pirrolidina. Outros exemplos adequados incluem metilenopiperidila, etilenopiperidila, metilenopiperazinila, etilenopiperazinila, e metilenomorfolinila.

O termo "cicloeteroalquenileno", como usado aqui isoladamente ou como parte de outro grupo, se refere a um grupo cicloalquenileno como descrito acima, em que 1 a 5 dos

20 átomos de carbono indicados é substituído por um heteroátomo escolhido a partir de N, O, ou S. Em uma modalidade, o oxigênio, nitrogênio, e átomos de enxofre contidos nos mesmos não formam ligações com outros heteroátomos.

O termo "alcóxi", como usado aqui isoladamente ou como parte de outro grupo, se refere a qualquer dos grupos alquila acima ligados a um átomo de oxigênio. Exemplos típicos são metóxi, etóxi, isopropilóxi, sec- butilóxi, e t-butilóxi.

25

O termo "alquenilaóxi", como usado aqui isoladamente ou como parte de outro grupo, se refere a qualquer um dos grupos alquenila acima ligados a um átomo de oxigênio. Exemplos típicos incluem etenilóxi, propenilóxi, butenilóxi, pentenilóxi, e hexenilóxi.

O termo "arila", como usado aqui isoladamente ou como parte de outro grupo, se refere um grupo aromático monocíclico ou bicíclico contendo a partir de 6 a 14 carbonos na porção de anel, preferivelmente 6 - 10 carbonos na porção de anel. Exemplos típicos incluem fenila, naftila, antracenila, ou fluorenila.

30

O termo "aralquila" ou "arilalquila", como empregado aqui isoladamente ou como parte de outro grupo, se refere a grupos alquila C_{1-6} como definido acima dotada de um

35 substituinte arila, tal como benzila, feniletila, ou 2-naftilmetila.

O termo "heteroarila", como usado aqui isoladamente ou como parte de outro grupo, se refere a grupos dotados de 5 a 14 átomos no anel; 6, 10, ou 14 π electrons comparti-

lhados em uma estrutura cíclica; e contendo átomos de carbono e 1, 2, 3, ou 4 oxigênio, nitrogênio, ou átomos de enxofre.

Exemplos de grupos heteroarila são: grupos tienila, benzo[b]tienila, nafto[2,3-b]tienila, tiantrenila, furila, piranila, isobenzofuranila, benzoxazolila, cromenila, xantenila, fe-
 5 noxatiinila, 2H-pirrolila, pirrolila, imidazolila, pirazolila, piridila, pirazinila, pirimidinila, piridazi-
 nila, indolizinila, isoindolila, 3H-indolila, indolila, indazolila, purinila, 4H-quinolizinila, isoquino-
 lila, quinolila, ftalazinila, naftiridinila, quinazolinila, cinolinila, pteridinila, 4 α H-carbazolila, car-
 bazolila, β -carbolinila, fenantridinila, acridinila, perimidinila, fenantrolinila, fenazinila, isotiazo-
 lila, fenotiazinila, isoxazolila, furazanila, fenoxazinila, e tetrazolila. Heteroarilas adicionais são
 10 descritas em A. R. Katritzky e C. W. Rees, eds., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The Estrutura, Reactions, Synthesis e Use of Heterocyclic Compounds*, Vol. 1 - 8, Pergamon Press, NY (1984).

O termo "alquilenodióxi", como usado aqui isoladamente ou como parte de outro grupo, se refere a um anel e é especialmente alquilenodióxi C₁₋₄. Grupos alquilenodióxi po-
 15 dem opcionalmente ser substituídos com halogênio (especialmente flúor). Exemplos típicos incluem metilenodióxi (-OCH₂O-) ou difluorometilenodióxi (-OCF₂O-).

O termo "halogênio" ou "halo", como usado aqui isoladamente ou como parte de ou-
 tro grupo, se refere a cloro, bromo, flúor ou iodo.

O termo "monoalquilamina" ou "monoalquilamino", como usado aqui isoladamente
 20 ou como parte de outro grupo, se refere ao grupo NH₂ em que um hidrogênio foi substituído por um grupo alquila, como definido acima.

O termo "dialquilamina" ou "dialquilamino", como usado aqui isoladamente ou como parte de outro grupo se refere ao grupo, NH₂ em que ambos os hidrogênios foram substituí-
 dos por grupos alquila, como definido acima.

O termo "hidróxialquila", como usado aqui isoladamente ou como parte de outro
 25 grupo, se refere a qualquer dos grupos alquila acima em que um ou mais hidrogênios dos mesmos são substituídos por uma ou mais frações hidroxila.

O termo "acilamino", como usado aqui se refere a uma fração da fórmula -
 NR^aC(O)R^b, em que R^a e R^b são independentemente hidrogênio ou grupos alquila como
 30 definido acima.

O termo "haloalquila", como usado aqui isoladamente ou como parte de outro gru-
 po, se refere a qualquer dos grupos alquila acima em que um ou mais hidrogênios dos
 mesmos são substituídos por uma ou mais frações halo. Exemplos típicos incluem fluorome-
 tila, trifluorometila, tricloroetila, e trifluoroetila.

O termo "haloalquenila", como usado aqui isoladamente ou como parte de outro
 35 grupo, se refere a qualquer dos grupos alquenila acima em que um ou mais hidrogênios dos
 mesmos são substituídos por um ou mais frações halo. Exemplos típicos incluem fluoroete-

nila, difluoroetenila, e tricloroetenila.

O termo "carbóxialquila", como usado aqui isoladamente ou como parte de outro grupo, se refere a qualquer dos grupos alquila acima em que um ou mais hidrogênios dos mesmos são substituídos por uma ou mais frações de ácido carboxílico.

5 O termo "heteroátomo" é usado aqui para significar um átomo de oxigênio ("O"), um átomo de enxofre ("S") ou um átomo de nitrogênio ("N"). Será observado que quando o heteroátomo é nitrogênio, o mesmo pode formar uma fração NR^aR^b , em que R^a e R^b são, independentemente um do outro, hidrogênio ou alquila, ou junto com o nitrogênio ao qual os mesmos são ligados, formam um anel de 5-, 6-, ou 7- membros saturado ou insaturado.

10 O termo "óxi" significa um átomo de oxigênio (O).

O termo "tio" significa um átomo de enxofre (S).

Geralmente e a não ser que definido de outro modo, a frase "opcionalmente substituídos" usada aqui se refere a um grupo ou grupos sendo opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em amino, hidróxi, nitro, halogênio, ciano, tiol, alquila C_{1-6} , alquenila C_{2-6} , alquinila C_{2-6} , cicloalquila C_{3-6} , cicloalquenila C_{3-6} , cicloeteralquila C_{3-6} , cicloeteroalquenila C_{3-6} , arila C_{6-10} , heteroarila de 5 - 10 membros, alcóxi C_{1-6} , alquenilóxi C_{3-6} , alquiltio C_{1-6} , alquilenodióxi C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} alquila (C_{1-6}), arila C_{6-10} alquila (C_{1-6}), arila C_{6-10} alquenila (C_{2-6}), arila C_{6-10} alcóxi (C_{1-6}), aminoalquila C_{1-6} , aminoalcóxi C_{1-6} , hidróxialquila C_{1-6} , hidróxialcóxi C_{2-6} , monoalquilamino (C_{1-4}), dialquilamino (C_{1-4}), alquilcarbonilamino C_{2-6} , alcóxicarbonilamino C_{2-6} , alcóxicarbonila C_{2-6} , carbóxi, alcóxi (C_{1-6}) alcóxi (C_{2-6}), monoalquilamino (C_{1-4}) alcóxi (C_{2-6}), dialquilamino (C_{1-4}) alcóxi (C_{2-6}), mono(carbóxialquil)amino C_{2-10} , bis(C_{2-10} carbóxialquil)amino, aminocarbonila, arila C_{6-14} alcóxicarbonila (C_{1-6}), alquini(carbonila) C_{2-6} , alquilsulfonila C_{1-6} , alquini(sulfonila) C_{2-6} , arilsulfonila C_{6-10} , arilalquila C_{6-10} sulfonila C_{6-10} , alquilsulfinila C_{1-6} , alquilsulfonamido C_{1-6} , arilsulfonamido C_{6-10} , arila C_{6-10} alquilsulfonamido(C_{1-6}), alquiliminoamino C_{1-6} , formiliminoamino, carbóxialcóxi C_{2-6} , carbóxialquila C_{2-6} , e carbóxialquilmino (C_{1-6}).

Quando a frase "opcionalmente substituídos" é usada com referência a um grupo alquila, alquenila, ou alquinila, a frase "opcionalmente substituídos" aqui se refere ao referido grupo ou grupos sendo opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em amino, hidróxi, nitro, halogênio, ciano, tiol, cicloalquila C_{3-6} , cicloalquenila C_{3-6} , cicloeteralquila C_{3-6} , cicloeteroalquenila C_{3-6} , arila C_{6-10} , heteroarila de 5 - 10 membros, alcóxi C_{1-6} , alquenilóxi C_{3-6} , alquiltio C_{1-6} , alquilenodióxi C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} alquila (C_{1-6}), C_{6-10} arilalquila (C_{1-6}), arila C_{6-10} alquenila (C_{2-6}), arila C_{6-10} alcóxi (C_{1-6}), aminoalquila C_{1-6} , aminoalcóxi C_{1-6} , hidróxialquila C_{1-6} , hidróxialcóxi C_{2-6} , monoalquilamino (C_{1-4}), dialquilamino (C_{1-4}), alquilcarbonilamino C_{2-6} , alcóxicarbonilamino C_{2-6} , alcóxicarbonila C_{2-6} , carbóxi, (C_{1-6}) alcóxi alcóxi (C_{2-6}), monoalquilamino (C_{1-4}) alcóxi (C_{2-6}), dialquilamino (C_{1-4}) alcóxi (C_{2-6}), mono(carbóxialquil)amino C_{2-10} , bis(C_{2-10} carbó-

xialquil) amino, aril C₆₋₁₄ alcóxicarbonila (C₁₋₆), alquilcarbonila C₂₋₆, alquilsulfonila C₁₋₆, alquil-sulfonila C₂₋₆, arilsulfonila C₆₋₁₀, arila C₆₋₁₀ alquilsulfonila (C₁₋₆), alquilsulfinila C₁₋₆, alquil-sulfonamido C₁₋₆, arilsulfonamido C₆₋₁₀, arila C₆₋₁₀ alquilsulfonamido (C₁₋₆), alquiliminoamino C₁₋₆, formiliminoamino, carbóxicóxi C₂₋₆, carbóxicquila C₂₋₆, e carbóxicquilmino (C₁₋₆).

5 Embora definições detalhadas tenham sido proporcionadas para cada termo acima usado, cada termo é entendido por aqueles versados na técnica.

Como definido acima em determinadas modalidades, os ligantes L¹ e L² podem ser um ligante contendo 1 - 10 carbonos e/ou heteroátomos e que é opcionalmente substituído. Isto é entendido de modo a significar que os ligantes podem conter qualquer combinação de
10 átomos de carbono e heteroátomos, de modo que a soma de número de carbonos e hetero-
átomos, excluindo quaisquer substituintes opcionais, iguais a um inteiro a partir de 1 a 10. Assim, de acordo com a presente invenção, ligantes adequados podem incluir, mas não são necessariamente limitados a: um ligante contendo 1 átomo de carbono (por exemplo, CH₂);
um ligante contendo um heteroátomo (por exemplo, O); um ligante contendo cinco átomos
15 de carbono (por exemplo, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂); um ligante contendo 3 átomos de carbono e
2 heteroátomos (por exemplo, OCH₂CH₂NHCH₂); um ligante contendo 10 átomos de carbono;
ou um ligante contendo nove átomos de carbono e 1 heteroátomo.

O termo "inibidor" se refere a uma molécula que altera parcialmente ou prejudica as
funções e/ou propriedades de TRPM5. "Inibidores" incluem peptídeos, proteínas ou frag-
20 mentos dos mesmos, peptidomiméticos, compostos orgânicos e anticorpos. Em determina-
das modalidades da presente invenção, o inibidor pode completamente bloquear a função
de TRPM5. Em outras modalidades, o inibidor pode bloquear, ou inibir, uma porcentagem da
atividade de TRPM5, como indicado, por exemplo, nos valores de IC₅₀.

O termo "diabetes" se refere a uma desordem metabólica na qual há utilização pre-
25 judicada de glicose induzindo a hiperglicemia. Uma visão geral sobre a patogênese e a mor-
fologia da diabetes e de suas complicações tardias está disponível aos técnicos no assunto,
por exemplo, em Robins' Pathologic Basis of Disease (5th Ed. pp. 910 - 922).

O termo "quantidade eficaz" de um inibidor de TRPM5 se refere a uma quantidade
que inibe ou proporciona um efeito inibitório em um receptor de TRPM5. A referida quanti-
30 dade é suficiente isoladamente ou em combinação com outros inibidores de TRPM5 para
proporcionar um efeito inibitório de TRPM5 a uma célula ou a um organismo completo ao
qual a mesma é administrada, em algumas modalidades, uma quantidade eficaz é uma que
não ocasiona toxicidade excessiva, irritação, resposta alérgica, ou outras possíveis compli-
cações proporcionais à proporção razoável de risco/benefício.

35 O termo "síndrome de resistência a insulina" (IRS) se refere ao conjunto de mani-
festações as quais incluem resistência a insulina; hiperinsulinemia; diabetes melitus não
dependente de insulina (NIDDM); hipertensão arterial; obesidade central (visceral); e dislipi-

demia. Além das complicações de estágio tardio de NIDDM (angiopatia diabética, arterioesclerose, nefropatia diabética, neuropatia diabética, e complicações oculares diabéticas tais como retinopatia, formação de catarata e glaucoma), muitas outras condições estão ligadas a NIDDM, incluindo dislipidemia glicocorticóide resistência induzida a insulina, dislipidemia, 5 síndrome de ovario policístico, obesidade, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipercolesteremia, hipertrigliceridemia, hiperinsulinemia, e hipertensão. Definições breves das referidas condições estão disponíveis em qualquer dicionário médico, por exemplo, Stedman's Medical Dictionary.

Como mencionado acima, os compostos acima descritos podem ser usados para 10 estimular a liberação de insulina. A referida atividade pode ser *in vitro* ou *in vivo*. A quantidade do inibidor de TRPM5, tal como um composto de Fórmula I, ou qualquer dos subgrupos específicos, subclasses, ou compostos específicos descritos acima, usados para estimular a liberação de insulina podem não necessariamente ser os mesmos quando usados *in vivo* em comparação a *in vitro*. Fatores tais como farmacocinéticas e farmacodinâmicas de 15 um composto particular podem necessitar que uma quantidade maior ou menor do inibidor de TRPM5, tal como um composto de Fórmula I, ou qualquer dos subgrupos específicos, subclasses, ou compostos específicos descritos acima, seja usada quando aumentar a liberação de insulina *in vivo*.

A presente invenção inclui um método de tratar diabetes melitus em um animal, preferivelmente um mamífero, em necessidade do mesmo compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um inibidor de TRPM5, tal como um composto de acordo com Fórmula I, ou qualquer dos subgrupos específicos, subclasses, ou compostos específicos descritos acima, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos. O método também inclui um método de evitar diabetes melitus em um animal, preferivelmente um ser humano ou outro mamífero, em necessidade dos mesmos compreendendo administrar a um 25 indivíduo uma quantidade de aumento de secreção de insulina de um inibidor de TRPM5, tal como um composto de acordo com Fórmula I, ou qualquer dos subgrupos específicos, subclasses, ou compostos específicos descritos acima, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

A presente invenção também inclui um método para tratar síndrome de resistência a insulina em um animal, preferivelmente um ser humano ou outro mamífero, em necessidade dos mesmos, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um inibidor de TRPM5, tal como um composto de Fórmula I ou qualquer dos subgrupos específicos, subclasses, ou compostos específicos descritos acima, ou um sal farmaceuticamente 35 aceitável dos mesmos. A presente invenção também inclui um método para tratar ou evitar resistência a insulina em um mamífero compreendendo administrar ao referido mamífero uma quantidade eficaz de um inibidor de TRPM5, tal como um composto de Fórmula I, ou

qualquer dos subgrupos específicos, subclasses, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

A presente invenção inclui um método de tratar hiperglicemia em um animal, preferivelmente um ser humano ou outro mamífero, em necessidade dos mesmos compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um inibidor de TRPM5, tal como um composto de acordo com Fórmula I, ou qualquer dos subgrupos específicos, subclasses, ou compostos específicos descritos acima, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos. O método também inclui um método de evitar hiperglicemia em um animal, preferivelmente em um ser humano ou outro mamífero, compreendendo administrar a um indivíduo uma quantidade de aumento de secreção de insulina de um inibidor de TRPM5, tal como um composto de acordo com Fórmula I, ou qualquer dos subgrupos específicos, subclasses, ou compostos específicos descritos acima, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

A presente invenção é também direcionada a um método de aumentar a liberação de GLP-1a partir de uma célula, compreendendo administrar uma quantidade eficaz de um inibidor de TRPM5, tal como um composto de acordo com Fórmula I, ou qualquer dos subgrupos específicos, subclasses, ou compostos específicos descritos acima, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos. Como discutido acima, GLP-1 estimula a síntese de insulina e secreção a partir de células beta das ilhotas de Langerhans após ingesta alimentar, deste modo reduzindo os níveis de glicose no sangue. GLP-1 é um peptídeo de 37 amino ácidos e um produto de proglucagon. Uma clivagem endógena subsequente entre clivagens entre a sexta e a sétima posições produz o peptídeo GLP-1(7-37) biologicamente ativo. GLP-1 é secretado a partir das células enteroendócrinas do tipo L na superfície luminal do intestino com ingesta de glicose. GLP-1 é também liberado em resposta a outros estímulos. GLP-1 atua através de um receptor de superfície celular acoplado à proteína G, especificamente GLP-1R, e é regulado por receptores de sabor TIR e gustducina. Ver Kokrashvili et al., AChemS XXIX Abstract, 246 (2007). Estudos mostraram que a α -gustducina se acopla a receptores doce T1R3 em secreção estimulada a açúcar- e adoçante de GLP-1 a partir das células enteroendócrinas do tipo L. Ver Jang et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 104(38): 15069 - 15074 (2007).

GLP-1 é dotado de diversas funções fisiológicas: 1) o mesmo estimula a síntese de insulina a partir das células das ilhotas pancreáticas em uma maneira dependente de glicose, deste modo reduzindo os níveis de glicose no sangue; 2) o mesmo reduz a secreção de glucagon a partir do pâncreas; 3) o mesmo aumenta a massa de células beta e a expressão de gene em insulina; 4) o mesmo inibe a secreção e o esvaziamento gástrico; 5) o mesmo inibe de modo dependente de dose ingesta alimentar ao aumentar a saciedade; e 6) o mesmo promove perda de peso. Diversos papéis de GLP-1 são descritos por Patente US

No. 6,583,118, Patente US No. 7,211,557; Publicação de patente US No. 2005/0244810; Deacon, Regulatory Peptide 128:117 - 124 (2005); Turton et al, Nature, 379:69 - 72 (1996).

Alguma pesquisa foi implementada para identificar peptídeo não natural e agonistas de pequenas células para o receptor GLP-1. Os referidos compostos serão úteis para tratar diabetes do tipo 2, dentre outros usos. Os referidos compostos mimetizam o efeito de GLP-1 no sentido de que os mesmos potencializam a liberação de insulina induzida a glicose a partir das células de ilhota. Por exemplo, exenatida é uma versão sintética de exendina-4, um peptídeo de ocorrência natural originalmente isolado a partir da saliva do mostro Gila. Exenatida é agora aprovada pelo U.S. Food e Fármaco Administration para a terapia adjunta para aprimorar controle glicêmico em pacientes com Diabetes melitus do tipo 2 que estão tomando metformina, uma sulfoniluréia, ou uma combinação de metformina e uma sulfoniluréia mas que não alcançaram controle glicêmico adequado. Outros potenciais agentes que mimetizam o efeito de GLP-1 estão em desenvolvimento. Ver, por exemplo, Knudsen et al., Small-molecule agonists for the glucagon-like peptide 1 receptor, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 104(3):937 - 942 (2007).

Assim, outro aspecto da presente invenção é um método de estimular a liberação de GLP-1 pela administração de um inibidor de TRPM5. A técnica anterior não sugeriu que os inibidores de TRPM5, tais como aqueles exemplificados aqui, podem ser usados para aumentar a liberação de GLP-1, deste modo aumentando os efeitos benéficos de GLP-1. Assim, em determinadas modalidades, a presente invenção proporciona um método de aumentar a liberação de GLP-1 a partir das células intestinais, tal como células do intestino delgado, com o efeito subsequente de aumentar a liberação de insulina a partir das células pancreáticas.

O inibidor de TRPM5, tal como um composto de acordo com Fórmula I ou qualquer dos exemplos específicos, pode ser administrado a uma célula ou a um organismo completo para obter a liberação aumentada de GLP-1. Adicionalmente, o inibidor de TRPM5 pode ser administrado isoladamente ou junto com um agente conhecido por ocasionar a liberação de secreção de GLP-1, tal como glicose. Apenas como Exemplo, a TRPM5 usada na presente invenção pode ser um inibidor de TRPM5 que é dotado de uma IC₅₀ de cerca de 1 micromolar ou menos, preferivelmente de cerca de 100 nanomolar ou menos. Em algumas modalidades, o inibidor de TRPM5 usado no método inibe um receptor de TRPM5 em pelo menos 75 %, preferivelmente 90 %, a uma concentração de 5 micromolar ou menos.

Como usado aqui, "GLP-1" ou peptídeo-1 como glucagon (GLP-1), é um hormônio de proteína gastrointestinal que aumenta a secreção de insulina por administração de nutriente, tal como glicose, carboidrato, gordura, proteínas, ou amino ácidos misturados. O papel fisiológico do GLP-1 e os diversos mecanismos de liberação de GLP-1 propostos após ingestão de nutrientes são descritos, por exemplo, por Kreyman et al., Lancet 2:1300 - 1304

(1987) e por Deacon, *Regulatory Peptides* 128: 117 - 124 (2005). A não ser que de outro modo determinado, "GLP-1" significa GLP-1 (7-37). Por costume na técnica, o amino-término de GLP-1 (7-37) foi atribuído com o número 7 e o carbóxi-término, número 37. A sequência de amino ácido de GLP-1 (7-37) é bem-conhecida na técnica, mas é apresentada como a seguir: NH₂-His-Als-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg- Gly-COOH.

Em determinadas modalidades, o inibidor de TRPM5 ocasiona um aumento de liberação de GLP-1 de cerca de 5 % a cerca de 50 %, ou a partir de cerca de 10 % a cerca de 70 %, ou a partir de cerca de 25 % a cerca de 100 %. Em outras modalidades, o inibidor de TRPM5 aumenta a quantidade de liberação de GLP-1 a partir das células intestinais em cerca de 25 %, 50 %, 75 %, ou 100 %.

Preferivelmente, o método de aumentar a liberação de GLP-1 é usado em um mamífero, tal como um ser humano ou outro primata. Em outros casos, o indivíduo do método pode ser um animal de estimação, tal como um cachorro ou gato.

A detecção da liberação de GLP-1 pode ser realizada com base nos métodos conhecidos daqueles versados na técnica, incluindo aqueles descritos aqui. Ver, por exemplo, F. Reinman, et al, *Diabetes*, 55(Supp. 2): S78-S-85 (2006).

A presente invenção também inclui um método de reduzir secreção gástrica e esvaziamento em um animal, preferivelmente um ser humano ou outro mamífero, em necessidade dos mesmos compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um inibidor de TRPM5, tal como um composto de acordo com Fórmula I, ou qualquer dos subgrupos específicos, subclasses, ou compostos específicos descritos acima, ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos.

A presente invenção adicionalmente inclui um método de inibir ingesta alimentar em um animal, preferivelmente um ser humano ou outro mamífero, em necessidade dos mesmos compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um inibidor de TRPM5, tal como um composto de acordo com Fórmula I, ou qualquer dos subgrupos específicos, subclasses, ou compostos específicos descritos acima, ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos. GLP-1 é conhecido por desempenhar um papel significativo na regulação da resposta fisiológica à alimentação. GLP-1 é processado a partir de proglucagon e é liberado no sangue a partir das células-L endócrinas principalmente localizadas na porção distal do intestino delgado e no cólon em resposta à ingestão de uma refeição. GLP-1 atua através de receptor de superfície celular acoplado à proteína-G (GLP-1R) e aumenta a síntese de insulina induzida à nutriente e liberação. GLP-1 estimula a secreção de insulina (ação insulínica) e formação de cAMP. GLP-1 (7-36) amida estimula liberadores de insulina e reduz a secreção de glucagon, e inibe a secreção e o esvaziamento gástrico. Os referidos efeitos gastrointestinais de GLP-1 não são observados em indivíduos vagotomiza-

dos, sugerindo um efeito centralmente mediado. GLP-1 se liga com alta afinidade a adipócitos isolados de rato, ativando a produção de cAMP (Valverde et al., 1993) e a estimulação de lipogênese ou lipólise. GLP-1 estimula síntese de glicogênio, oxidação de glicose, e formação de lactato na musculatura esquelética de rato. Assim, com base nas observações dos inventores, os inibidores de TRPM5 descritos aqui podem ser usados para inibir a ingestão alimentar pelo fato de que os inibidores de TRPM5 aumentam liberação de GLP-1.

A presente invenção adicionalmente inclui um método de reduzir a secreção de glucagon em um animal, preferivelmente um ser humano ou outro mamífero, em necessidade dos mesmos compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um inibidor de TRPM5, tal como um composto de acordo com Fórmula I, ou qualquer dos subgrupos específicos, subclasses, ou compostos específicos descritos acima, ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos.

Glucagon é um hormônio que consiste em um polipeptídeo de cadeia retilínea de 29 resíduos de amino ácidos, extraído a partir de células alfa pancreáticas. Seus papéis fisiológicos, tais como elevação da concentração sangüínea de glicose e ativação de fosforilase hepática, são disponíveis dos médicos da técnica, por exemplo, em Stedman's Medical Dictionary, 26° Ed. (1990) em 729.

A presente invenção adicionalmente inclui um método de aumentar a sensibilidade a insulina em um animal, preferivelmente um ser humano ou outro mamífero, em necessidade dos mesmos compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um inibidor de TRPM5, tal como um composto de acordo com Fórmula I, ou qualquer dos subgrupos específicos, subclasses, ou compostos específicos descritos acima, ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos.

A presente invenção adicionalmente inclui um método de aumentar a massa de células beta das ilhotas de Langerhans e expressão de gene em insulina em um animal, preferivelmente um ser humano ou outro mamífero, em necessidade dos mesmos, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um inibidor de TRPM5, tal como um composto de acordo com Fórmula I, ou qualquer dos subgrupos específicos, subclasses, ou compostos específicos descritos acima, ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos.

A presente invenção inclui um método de tratar ou evitar obesidade em um animal, preferivelmente um ser humano ou outro mamífero, em necessidade dos mesmos compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um inibidor de TRPM5, tal como um composto de acordo com Fórmula I, ou qualquer dos subgrupos específicos, subclasses, ou compostos específicos descritos acima, ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos.

Como usado aqui, "obesidade" se refere a um aumento anormal de gordura nos te-

cidos conectivos subcutâneos. Stedman's Medical Dictionary, 26° Ed. (1990) em 1235.

Em cada uma das modalidades dos métodos descritos acima, o indivíduo do método, a não ser que de outro modo limitado a, pode ser qualquer animal que está em necessidade do tratamento particular ou efeito do método. Os referidos animais incluem mas não são limitados a uma vaca, cavalo, ovelha, porco, galinha, peru, corodna, gato, cachorro, camundongo, rato, coelho, macaco, ou célula secretora de insulina do porco da guine. Em outras modalidades, o animal é um animal d efazenda, um animal a doméstico, ou um animal mantido como um de estimação. Em modalidades particulares, o indivíduo do método reivindicado é um ser humano.

Em general, entretanto, uma dose adequada estará na faixa a partir de cerca de 0,005 a cerca de 100 mg/kg, por exemplo, a partir de cerca de 0,1 a cerca de 75 mg/kg de peso corporal por dia, tal como 0,03 a cerca de 50 mg por quilograma peso corporal do receptor por dia, preferivelmente na faixa de 0,06 a 90 mg/kg/dia, mais preferivelmente na faixa de 0,15 a 60 mg/kg/dia. Em outras modalidades, a dosagem adequada será cerca de 0,1 mg/dia a cerca de 2000 mg/dia, administrada como uma dosagem simples ou múltiplas doses através do dia.

O composto pode ser convenientemente administrado em forma de dosagem unitária; por exemplo, contendo 0,05 a 1000 mg, convenientemente 0,1 a 750 mg, mais convenientemente, 0,5 a 500 mg do ingrediente ativo por forma de dosagem unitária.

O inibidor de TRPM5, tal como um composto de acordo com Fórmula I, ou qualquer dos subgrupos específicos, subclasses, ou compostos específicos descritos acima, pode estar tipicamente presente em uma forma de dosagem em uma quantidade que varia a partir de cerca de 0,1 % a cerca de 100 % em peso, preferivelmente cerca de 1 % a cerca de 80 % em peso. A presente invenção também contempla uma quantidade de cerca de 1 % a cerca de 50 %, preferivelmente cerca de 5 % a cerca de 20 %, cerca de 8 %, 15 %, ou 18 %, em peso, da forma de dosagem.

De modo ideal, o inibidor de TRPM5, tal como um composto de Fórmula I deve ser administrado para alcançar concentrações plasmáticas de pico do composto ativo a partir de cerca de 0,005 a cerca de 75 μ M, preferivelmente, cerca de 0,01 a 50 μ M, mais preferivelmente, cerca de 0,02 a cerca de 30 μ M. Isto pode ser alcançado, por exemplo, pela injeção intravenosa de uma solução de 0,0005 % a 5 % do ingrediente ativo, opcionalmente em salina, ou por via oral administrado como um bolus contendo cerca de 0,01 mg -1 mg do ingrediente ativo. Níveis sanguíneos desejáveis podem ser mantidos por infusão contínua para proporcionar cerca de 0,0001 - 5 mg/kg/hr ou por infusões intermitentes contendo cerca de 0,004 - 15 mg/kg do(s) ingrediente(s) ativo(s).

O método pode ser realizado de modo que a secreção de insulina, secreção de GLP-1, ou sensibilidade a insulina sendo aumentada pelo inibidor de TRPM5, tal como um

composto de Fórmula I é aumentada em pelo menos cerca de 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, ou 95 %, ou a partir de cerca de 60 % a cerca de 99 %, ou alternativamente a partir de cerca de 20 % a cerca de 50 %. Assim, em uma modalidade mais específica, o método compreende administrar uma forma de dosagem compreendendo um ou mais inibidores de TRPM5, tal como compostos de acordo com Fórmula I, em que os um ou mais compostos de acordo com Fórmula I estão presentes em uma quantidade suficiente para aumentar a secreção de insulina, secreção de GLP-1, ou sensibilidade a insulina em pelo menos cerca de 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, ou 95 %, ou a partir de cerca de 60 % a cerca de 99 %, ou alternativamente a partir de cerca de 30 % a cerca de 70 %. Evidentemente, em outras modalidades, a secreção de insulina, secreção de GLP-1, ou sensibilidade a insulina pode ser aumentada em extensões diferentes.

A dose desejada pode ser convenientemente apresentada em uma única dose ou como doses divididas administradas em intervalos apropriados, por exemplo, como duas, três, quatro ou mais sub-doses por dia. A sub-dose em si pode ser adicionalmente dividida, por exemplo, em um número de administrações distintas largamente espalhadas; tais como múltiplas inalações a partir de um insuflador ou por aplicação de uma pluralidade de gotas em um olho.

Em outra modalidade, os compostos acima descritos podem ser usados para aumentar insulina ou secreção de GLP-1 a partir de uma célula ou aumentar a sensibilidade a insulina de uma célula. O referido aumento pode ser *in vitro* ou *in vivo*. A quantidade do inibidor de TRPM5, tal como um composto de Fórmula I, ou qualquer dos subgrupos específicos, subclasses, ou compostos específicos descritos acima, usada para aumentar a secreção de insulina, sensibilidade a insulina, ou secreção de GLP-1 pode não necessariamente ser a mesma quando usada *in vivo* em comparação a *in vitro*. Fatores tais como farmacocinéticas e farmacodinâmicas do composto particular pode requerer que uma quantidade maior ou menor do inibidor de TRPM5, tal como um composto de Fórmula I, ou qualquer dos subgrupos específicos, subclasses, ou compostos específicos descritos acima, seja usada quando em célula pancreática *in vivo*. Assim, um aspecto da presente invenção é um método de aumentar a liberação de insulina e secreção de GLP-1 a partir de uma célula ou aumentar a sensibilidade a insulina de uma célula, compreendendo colocar em contato a célula com um inibidor de TRPM5, tal como um composto de acordo com Fórmula I, ou qualquer dos subgrupos específicos, subclasses, ou compostos específicos descritos acima.

Em uma modalidade deste aspecto da presente invenção, o método compreende colocar em contato a célula, preferivelmente a célula pancreática, com um inibidor de TRPM5, tal como um composto de Fórmula I, ou qualquer dos subgrupos específicos, subclasses, ou compostos específicos descritos acima, em que a referida célula secreta insulina.

Em uma modalidade deste aspecto da presente invenção, o método compreende colocar em contato a célula, preferivelmente uma célula enteroendócrina do tipo-L, com um inibidor de TRPM5, tal como um composto de Fórmula I, ou qualquer dos subgrupos específicos, subclasses, ou compostos específicos descritos acima, em que a referida célula secreta GLP-1.

A presente invenção é também direcionada a um método de aumentar insulina e liberação de GLP-1 a partir de uma célula ou aumentar a sensibilidade a insulina de uma célula, compreendendo colocar em contato a referida célula com um inibidor de TRPM5, tal como um composto de Fórmula I, ou qualquer das específicas subclasses e compostos específicos relacionados acima, e aumentar a secreção de insulina, secreção de GLP-1, ou sensibilidade a insulina de uma célula em pelo menos cerca de 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, ou 95 %, ou a partir de cerca de 50 % a cerca de 99 %. Em outra modalidade, o método compreende colocar em contato a referida célula com inibidor de TRPM5, tal como um composto de Fórmula I, ou qualquer das subclasses específicas e compostos específicos relacionados acima, e aumentar a secreção de insulina, secreção de GLP-1, ou sensibilidade a insulina de uma célula em cerca de 10 % a cerca de 50 %. Em outra modalidade, a presente invenção é direcionada a um método de aumentar a secreção de insulina ou secreção de GLP-1 a partir de uma célula ou aumentar a sensibilidade a insulina de uma célula, compreendendo colocar em contato a referida célula com um inibidor de TRPM5, tal como um composto de Fórmula I, ou qualquer das subclasses específicas e compostos específicos relacionados acima, e aumentar a secreção de insulina, secreção de GLP-1, ou sensibilidade a insulina em pelo menos cerca de 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, ou 95 %, ou a partir de cerca de 50 % a cerca de 99 %, ou alternativamente a partir de cerca de 10 % a cerca de 50 %, e em que a referida célula é uma célula de ocorrência natural. Em outra modalidade, a presente invenção é direcionada a um método de aumentar a secreção de insulina ou secreção de GLP-1 a partir de uma célula, ou aumentar a sensibilidade a insulina de uma célula, compreendendo colocar em contato a referida célula com um inibidor de TRPM5, tal como um composto de Fórmula I, ou qualquer das subclasses específicas ou compostos específicos relacionados acima, e aumentar a secreção de insulina, secreção de GLP-1, ou sensibilidade a insulina em pelo menos cerca de 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, ou 95 %, ou a partir de cerca de 50 % a cerca de 99 %, ou alternativamente a partir de cerca de 10 % a cerca de 50 %, e em que a referida célula é uma célula secretora de insulina humana de ocorrência natural ou Célula secretora de GLP-1.

Qualquer quantidade do inibidor de TRPM5, tal como um composto de Fórmula I que proporciona o grau desejado de aumento pode ser usada. Por exemplo, uma única dose ou de duas a quatro doses divididas diariamente, proporcionada em uma base de cerca de

0,001 a 100 mg por quilograma de peso corporal por dia, preferivelmente cerca de 0,01 a cerca de 25 mg/kg de peso corporal por dia é apropriado. A substância é preferivelmente administrada por via oral, mas vias parenterais tal como as vias subcutânea, intramuscular, intravenosa ou intraperitoneal ou qualquer outro sistema de envio adequado, tal como por via intranasal ou transdérmica pode também ser empregado.

Como usado aqui, o termo "aumentar" e variantes gramaticais do mesmo se refere a aumentar com a quantidade de ou o grau de. Por exemplo, aumentar a liberação de insulina ou liberação de GLP-1 a partir de uma célula significa aumentar a quantidade de insulina ou GLP-1 que é liberada pela célula. De modo similar, aumentar a sensibilidade a insulina de uma célula significa aumentar o grau de sensibilidade a insulina de uma célula. Aumentar inclui mas não é necessariamente limitado a modular, modificar, ativar, e semelhante.

Composições

A presente invenção é também direcionada a diversas composições úteis para tratar diabetes melitus, síndrome de resistência a insulina, hiperglicemia, e obesidade compreendendo um inibidor de TRPM5, tal como um composto de Fórmula I ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo.

A presente invenção é também direcionada a diversas composições úteis para aumentar a massa de células beta das ilhotas de Langerhans e a expressão de gene em insulina, reduzir a secreção gástrica e o esvaziamento e a secreção de glucagon, e inibir a ingestão alimentar, compreendendo um inibidor de TRPM5, tal como um composto de Fórmula I ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo.

Em um aspecto, a presente invenção é direcionada a uma composição farmacêutica compreendendo um inibidor de TRPM5, tal como um composto de Fórmula I, como definido acima, incluindo qualquer das modalidades específicas, subclasses, ou espécies descritas acima, e um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis. Composições preferidas da presente invenção são composições farmacêuticas compreendendo um composto selecionado a partir de uma ou mais modalidades relacionadas acima, e um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser em qualquer forma adequada para alcançar o objetivo pretendido das mesmas. Preferivelmente, entretanto, a composição é uma que pode ser administrada bucalmente ou por via oral. Alternativamente, a composição farmacêutica pode ser um spray oral ou nasal.

As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser em qualquer forma adequada para administração a qualquer animal que pode experienciar os efeitos benéficos de um ou mais inibidores de TRPM5, tal como compostos de acordo com Fórmula I, ou qualquer dos subgrupos específicos, subclasses, ou compostos específicos descritos acima. Em primeiro dentre os referidos animais estão os seres humanos, embora a presente inven-

ção não pretende ser limitada. Outros animais adequados incluem caninos, felinos, cachorros, gatos, animais de fazenda, cavalos, gado, ovelha, e semelhante. Uma composição veterinária, como usada aqui, se refere a uma composição farmacêutica que é adequada for animais não-humanos. As referidas composições veterinárias são conhecidas na técnica.

5 As preparações farmacêuticas da presente invenção podem ser fabricadas usando métodos conhecidos, por exemplo, por meio de processos convencionais de mistura, granulação, produção de drágeas, dissolução, ou liofilização. Assim, preparações farmacêuticas para uso oral podem ser obtidas ao combinar os compostos ativos com excipientes sólidos, opcionalmente triturando a mistura resultante e processar a mistura de grânulos, após adicio-
10 cionar auxiliares adequados, se desejado ou necessário, para obter tabletes ou núcleos de drágeas.

 Excipientes farmacêuticos são bem conhecidos na técnica. Excipientes adequados incluem cargas tais como sacarídeos, por exemplo, lactose ou sucrose, manitol ou sorbitol, preparações de celulose e/ou fosfatos de cálcio, por exemplo, fosfato tricálcio ou fosfato de
15 cálcio hidrogênio, assim como ligantes, tais como, pasta de amido, usando, por exemplo, amido de milho, amido de trigo, amido de arroz, amido de batata, gelatina, tragacanto, celulose de metila, hidróxipropilmetilcelulose, carbóximetilcelulose de sódio, e/ou polivinil pirrolidona. Se desejado, agentes desintegrantes podem ser adicionados, tais como, os amido acima mencionados e também amido carbóximetila, polivinil pirrolidona reticulada, agar, ou
20 ácido algínico ou um sal dos mesmos, tal como, alginato de sódio. Auxiliares são, acima de tudo, agentes reguladores de fluxo e lubrificantes, por exemplo, sílica, talcoo, ácido esteárico ou sais dos mesmos, tal como, estearato de magnésio ou estearato de cálcio, e/ou polietileno glicol. Núcleos de drágeas são proporcionados com revestimentos adequados que, se desejado, são resistentes ao suco gástrico. Para este fim, soluções de sacarídeo concentra-
25 das podem ser usadas, as quais podem opcionalmente conter goma arábica, talco, polivinil pirrolidona, polietileno glicol, e/ou dióxido de titânio, soluções de laca e solventes orgânicos adequados ou misturas de solvente. De modo a produzir revestimentos resistentes ao suco gástrico, soluções de preparações adequadas de celulose, tais como, ftalato de acetilcelulose ou ftalato de hidróxipropilmetil-celulose, são usadas. Corantes ou pigmentos podem ser
30 adicionados aos revestimentos de tabletes ou drágeas, por exemplo, para identificação ou de modo a caracterizar combinações de doses do composto ativo.

 Formas de dosagem líquidas para administração oral incluem emulsões, soluções, suspensões, xaropes, e elixires farmacêuticamente aceitáveis. Em adição aos compostos ativos, as formas de dosagem líquidas podem conter diluentes inertes comumente usados
35 na técnica tais como, por exemplo, água ou outros solventes, agentes solubilizantes e emulsificantes tais como álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etila, acetato de etila, álcool benzílico, benzoato de benzila, propileno glicol, 1,3-butileno glicol, dimetil formamida,

óleos (em particular, algodão, amendoim, milho, germe, oliva, rícino, e gergelim), glicerol, álcool tetraidrofurfurílico, polietileno glicóis e ésteres de ácido graxo de sorbitano, e misturas dos mesmos.

5 Suspensões, em adição aos compostos ativos, podem conter agentes de suspensão como, por exemplo, alcoóis isostearila etoxilados, polióxietileno sorbitol e ésteres de sorbitano, celulose microcristalina, metaidróxido de alumínio, bentonita, agar-agar, e tragacanto, e misturas dos mesmos.

10 Em uma modalidade adicional, a presente invenção é direcionada a um tablete mascável compreendendo uma quantidade medicamente eficaz de um inibidor de TRPM5, tal como um ou mais compostos de acordo com Fórmula I, e um ou mais agentes biologicamente ativos. Tabletes mascáveis são conhecidos na técnica. Ver, por exemplo, Patentes US Nos. 4,684,534 e 6,060,078, cada uma das quais se encontra aqui incorporada por referência em sua totalidade.

15 Em outra modalidade, a presente invenção é direcionada a uma composição de desintegração oral em que a referida composição de desintegração oral adicionalmente compreende inibidor de TRPM5, tal como um ou mais compostos de acordo com Fórmula I, ou qualquer dos subgrupos específicos, subclasses, ou compostos específicos descritos acima. Tabletes de desintegração oral são conhecidos na técnica. Ver, por exemplo, Patentes US Nos. 6,368,625 e 6,316,029, cada uma das quais é aqui incorporada por referência em sua
20 totalidade.

25 Em outra modalidade, a presente invenção é adicionalmente direcionada a uma composição nasal adicionalmente compreendendo uma quantidade medicamente eficaz de inibidor de TRPM5, tal como um ou mais compostos de acordo com Fórmula I, ou qualquer dos subgrupos específicos, subclasses, ou compostos específicos descritos acima. Sprays nasais são conhecidos na técnica. Ver, por exemplo, U.S. Patent No. 6,187,332. Apenas como exemplo não limitante, uma composição de spray nasal de acordo com a presente invenção compreende água (tal como 95 - 98 por cento em peso), um citrato (tal como 0,02 M de anion citrato a 0,06 M de anion citrato), um composto de acordo com Fórmula I, e opcionalmente fosfato (tal como 0,03 M de fosfato a 0,09 M de fosfato).

30 Em outra modalidade, a presente invenção é direcionada a uma forma de dosagem sólida compreendendo a água e/ou grânulo efervescente ativado a saliva, tal como uma dotada de um coeficiente controlável de efervescência, e um inibidor de TRPM5, tal como um composto de acordo com Fórmula I, ou qualquer dos subgrupos específicos, subclasses, ou compostos específicos descritos acima. Composições farmacêuticas efervescentes são co-
35 nhecidas na técnica. Ver, por exemplo, U.S. Patent No. 6,649,186, que se encontra aqui incorporada por referência em sua totalidade.

Em outra modalidade, a presente invenção é direcionada a uma composição farma-

cêutica em forma de filme ou em forma de lâmina que compreende um inibidor de TRPM5, tal como um composto de acordo com Fórmula I, ou qualquer dos subgrupos específicos, subclasses, ou compostos específicos descritos acima, e é capaz de desintegrar. A referida composição farmacêutica em forma de filme ou em forma de lâmina pode ser configurada, por exemplo, como formas de administração de rápida desintegração, por exemplo, formas de administração de desintegração dentro de um período de 1 segundo até 3 minutos, ou como formas de administração de desintegração lenta, por exemplo, formas de administração de desintegração dentro de um período de 3 a 15 minutos.

Os tempos de desintegração indicados podem ser ajustados às faixas acima mencionadas ao usar, por exemplo, polímeros de formação de matriz que são dotados de diferentes características de desintegração, ou solubilidade. Assim, ao se misturar os componentes de polímero correspondentes, o tempo de desintegração pode ser ajustado. Adicionalmente, desintegrantes são conhecidos os quais "sorvem" água para dentro da matriz e fazem com que a matriz arrebente por dentro. Como uma consequência, determinadas modalidades da presente invenção incluem os referidos desintegrantes para o objetivo de ajustar o tempo de desintegração.

Adequados são polímeros para uso na composição farmacêutica em forma de filme ou em forma de lâmina que incluem derivados de celulose, álcool polivinílico (por exemplo, MOWIOL™), poliacrilatos, polivinil pirrolidona, éteres de celulose, tal como celulose de etila, assim como álcool polivinílico, poliuretano, polimetacrilatos, polimetil metacrilatos e derivados e copolimerizados dos polímeros acima mencionados.

Em determinadas modalidades, a espessura total da composição farmacêutica em forma de filme ou em forma de lâmina de acordo com a presente invenção é preferivelmente 5 μm até 10 mm, preferivelmente 30 μm a 2 mm, e com preferência particular 0,1 mm a 1 mm. As preparações farmacêuticas podem ser de formato redondo, oval, elíptico, triangular, quadrangular ou poligonal, mas as mesmas podem também ser dotada de qualquer formato redondo.

Em outra modalidade, a presente invenção é direcionada a uma composição compreendendo uma quantidade farmacêuticamente ativa de um inibidor de TRPM5, tal como um composto de acordo com Fórmula I, ou qualquer dos subgrupos específicos, subclasses, ou compostos específicos descritos acima contido em um revestimento que circunda uma formulação de base de goma. Preferivelmente, o revestimento compreende pelo menos 50 % em peso de todo produto. Na medida em que o centro é mascado, o medicamento ou agente é liberado na saliva. Por exemplo, U.S. Patent No. 6,773,716, que se encontra aqui incorporada por referência em sua totalidade, divulga um medicamento adequado ou agente contido em um revestimento que circunda uma formulação de base de goma. Um ou mais compostos de acordo com Fórmula I, ou qualquer dos subgrupos específicos, subclasses, ou compostos específicos descritos acima, pode ser usado na preparação do revestimento.

O composto de acordo com Fórmula I, ou qualquer dos subgrupos específicos, subclasses, ou compostos específicos descritos acima, pode estar presente em quantidades variáveis, tal como cerca de 30 % 50 %, 75 %, ou 90 %. Em outra modalidade, o composto de acordo com Fórmula I pode estar presente em cerca de 30 % a cerca de 99 %. Em outras modalidades, o
5 composto de acordo com Fórmula I está presente em cerca de 1 % a cerca de 30 %.

Em uma modalidade adicional, a presente invenção é direcionada a uma composição farmacêutica adequada para administração por aerossol, compreendendo uma quantidade medicamente eficaz de um inibidor de TRPM5, tal como um composto de acordo com Fórmula I, ou qualquer dos subgrupos específicos, subclasses, ou compostos específicos
10 descritos acima, e um veículo adequado. Composições de aerossóis são conhecidas na técnica. Ver, por exemplo, U.S. Patent No. 5,011,678, que é aqui incorporada por referência em sua totalidade. Como um exemplo não limitante, uma composição de aerossol de acordo com a presente invenção pode compreender inibidor de TRPM5, tal como um ou mais compostos de acordo com Fórmula I, ou qualquer dos subgrupos específicos, subclasses, ou
15 compostos específicos descritos acima e um propelente biocompatível, tal como um propelente (hidro/fluoro)carbono.

Em uma modalidade adicional, a presente invenção é direcionada a uma composição de envio de fármaco transdérmica, compreendendo uma quantidade medicamente eficaz de um inibidor de TRPM5, tal como um composto de acordo com Fórmula I, ou qualquer
20 dos subgrupos específicos, subclasses, ou compostos específicos descritos acima. Composições de envio de fármaco transdérmica, tal como dispositivos, são projetadas para enviar uma quantidade terapêuticamente eficaz de fármaco através da pele de um paciente. Dispositivos conhecidos na técnica incluem dispositivo do tipo reservatório envolvendo membranas que controlam o coeficiente de liberação de fármaco à pele e dispositivos envolvendo
25 uma dispersão do fármaco na matrix. Composições de envio de fármaco transdérmica, tal como adesivos transdérmicos, são conhecidas na técnica.

Em determinadas modalidades, as composições farmacêuticas da presente invenção compreendem a partir de cerca de 0,001 mg a cerca de 1000 mg de um inibidor de TRPM5, tal como um composto de Fórmula I, ou qualquer dos subgrupos específicos, subclasses, ou compostos específicos descritos acima. Em outra modalidade, as composições
30 da presente invenção compreendem a partir de cerca de 0,01 mg a cerca de 10 mg de um inibidor de TRPM5, tal como um composto de Fórmula I, ou qualquer dos subgrupos específicos, subclasses, ou compostos específicos descritos acima.

A atividade de um inibidor de TRPM5, tal como um composto de acordo com Fórmula I, ou qualquer dos subgrupos específicos, subclasses, ou compostos específicos descritos acima pode ser determinada ao testar o referido composto usando uma série de métodos conhecido na técnica. Por exemplo, se pode avaliar a capacidade de um composto
35

para aumentar a secreção de insulina, secreção de GLP-1, ou sensibilidade a insulina ao usar um teste *in vivo*. O referido teste *in vivo* identifica a quantidade de liberação de insulina pelas células pancreáticas ou a liberação de GLP-1 pelas células enteroendócrinas do tipo L na presença de um inibidor de TRPM5, tal como um composto de Fórmula I.

- 5 A atividade de um inibidor de TRPM5, tal como um composto de acordo com Fórmula I, ou qualquer dos subgrupos específicos, subclasses, ou compostos específicos descritos acima, pode também ser determinada por meio do teste descrito no Exemplo 23.

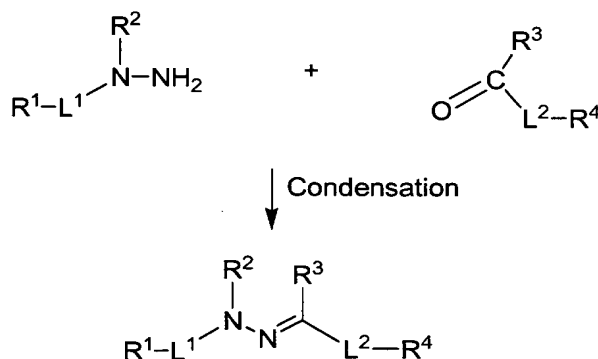
Métodos de Preparation de Compostos

- 10 Inibidores de TRPM5 podem ser identificados usando os testes e métodos divulgados aqui. Adicionalmente, o teste divulgado no Pedido de patente US publicada No. 20050019830, aqui incorporado por referência em sua totalidade, pode ser usado para identificar os compostos que são inibidores de TRPM5. Os referidos compostos podem ser preparados usando técnicas conhecidas daqueles versados na técnica.

- 15 Um composto de acordo com Fórmula I pode ser sintetizado de acordo com métodos delineados nas descrições a seguir. Os compostos para uso na presente invenção podem ser sintetizados usando os procedimentos conhecidos na técnica.

- Os esquemas gerais a seguir ilustram os métodos sintéticos usados para preparar os compostos da presente invenção. Em um processo, um composto de Fórmula I pode ser preparado ao condensar uma hidrazida acilada adequada com uma cetona ou aldeído adequado em um solvente orgânico adequado, tal como etanol, 2-propanol, tetraidrofurano, tolueno, etc., e misturas dos mesmos, como mostrado no Esquema 1 (em que R¹, R², R³, R⁴, L¹, e L² são como definidos acima). A presença de um agente de resfriamento por água tal como peneiras moleculares ou carbonato de potássio seco pode ser útil no processo. Catálise por um ácido ou uma base pode ser usada para facilitar a condensação. Catalisadores ácidos incluem, mas não são limitados a, ácido p-toluenosulfônico, ácido metilsulfônico, ácido fosfórico, e ácido sulfúrico. Catalisadores básicos incluem, mas não são limitados a, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, N-metilmorfolina, carbonato de sódio, carbonato de potássio, e carbonato de sódio.

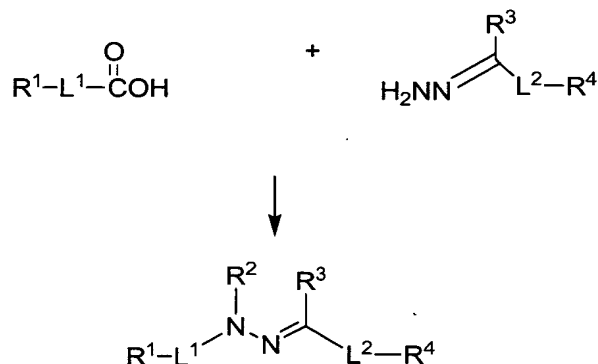
Esquema 1.



- 30 Em um processo alternativo, determinados compostos de acordo com Fórmula I,

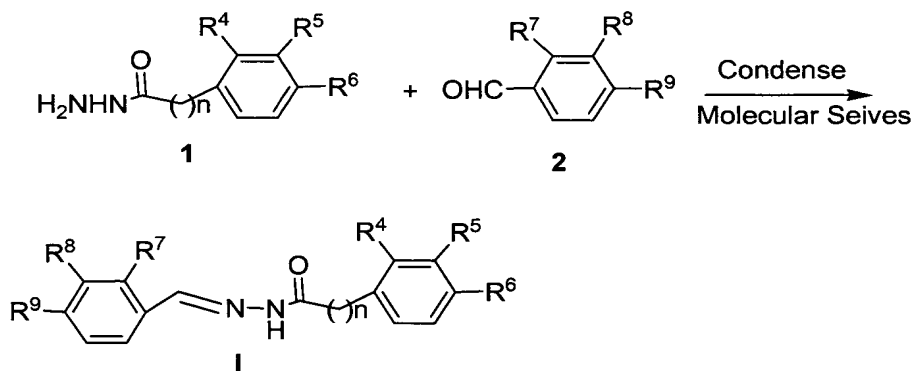
em que R^2 é H, podem ser preparados como mostrado no Esquema 2 (em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , L^1 , e L^2 são como definidos acima). De acordo com o referido processo, um ácido carboxílico adequado é tratado com uma hidrazona de um aldeído ou cetona adequada para proporcionar um composto de acordo com Fórmula I. Carbonildiimidazola e trietilamina podem ser empregadas como agentes de condensação na referida reação, embora outros agentes de condensação adequados possam ser também usados.

Esquema 2.



Como um exemplo adicional, os compostos de Fórmula I, em que R^1 e R^2 são grupos arila, podem ser preparados ao condensar uma hidrazida acilada (tal como composto 1) com um aldeído (tal como composto 2) em um solvente orgânico adequado, tal como etanol, 2-propanol, tetraidrofurano, tolueno, etc., e misturas dos mesmos, e na presença de um agente de resfriamento por água tal como peneiras moleculares ou carbonato de potássio seco (Esquema 1). Um catalisador ácido ou básico pode ser usado para facilitar a condensação. Catalisadores ácidos incluem, mas não são limitados a, ácido p-toluenosulfônico, ácido metilsulfônico, ácido fosfórico, e ácido sulfúrico. Catalisadores básicos incluem, mas não são limitados a, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, N-metilmorfolina, carbonato de sódio, carbonato de potássio, e carbonato de sódio. Um exemplo do referido processo é mostrado no Esquema 3.

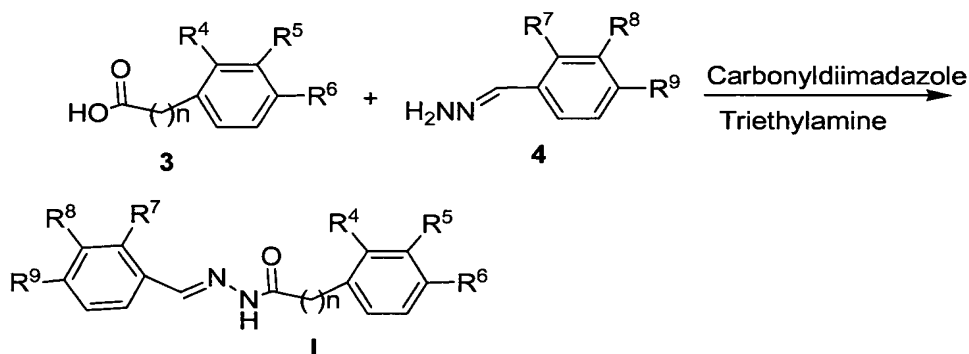
Esquema 3



A variação do referido método incluiria tratar um ácido carboxílico adequado (tal

como composto 3) com uma hidrazona de um aldeído adequado (tal como composto 4) para proporcionar o composto I. A carbonildiimidazola e trietilamina são em geral empregadas como agentes de condensação na referida reação. Um exemplo do referido processo é mostrado no Esquema 4.

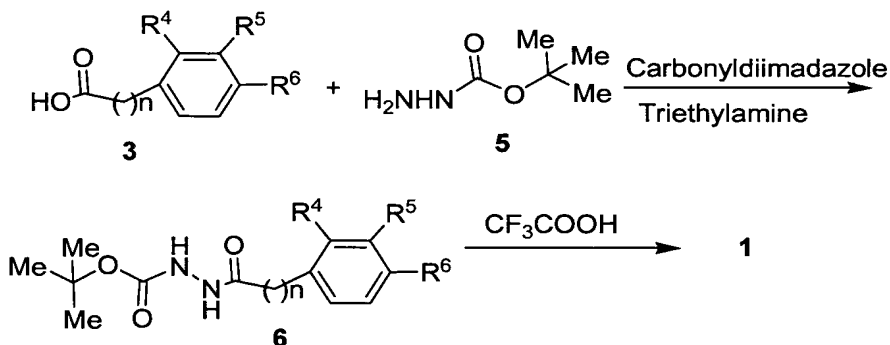
5 Esquema 4



A reação pode também ser realizada pura (por exemplo, sem um solvente). Após a reação ser completa, o produto pode ser isolado por cristalização a partir de solventes tais como etanol, diclorometano, acetato de etila, e tolueno etc.

De modo similar outros compostos da presente invenção podem ser obtidos a partir de fontes comerciais e preparados por aqueles versados na técnica. Materiais de partida são comercialmente disponíveis ou os mesmos podem ser preparados por pessoas simples treinadas na técnica. Por exemplo, o composto 1 mostrada acima pode ser preparado ao reagir um ácido carboxílico (tal como composto 3) com uma hidrazina protegida (tal como composto 5) na presença de carbonildiimidazola/trietil amina para proporcionar uma hidrazida ácida protegida (tal como composto 6). Após a reação ser completa, o grupo de proteção a partir da hidrazida ácida (tal como composto 6) pode ser removido sob condições padrão (tal como condições acídicas, por exemplo, ácido trifluoroacético) para proporcionar um composto de fórmula 1. Um exemplo do referido processo é mostrado no Esquema 5.

Esquema 5



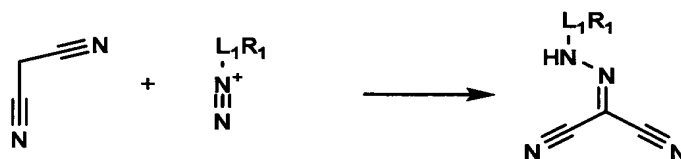
Outros compostos da presente invenção podem ser preparados por ligeira variação dos métodos descritos aqui. Os referidos métodos e outros são descritos na literatura, tal como Wyrzykiewicz e Prukala, Polish J. Chem. 72:694 - 702 (1998); e Elderfield e Wood, J.

Org. Chem. 27:2463 - 2465 (1962), cada um dos quais se encontra aqui incorporada por referência em sua totalidade.

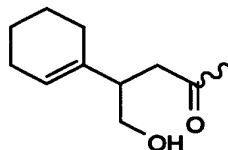
Compostos adicionais de Fórmula I (em que L^2 é $N=N$) podem ser preparados ao reagir um sal diazônio com a hidrazona. As condições de reação usadas para a referida condensação são conhecidas daqueles versados na técnica de síntese orgânica (por exemplo, ver *Synthesis*, 577 - 581 (1995); *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 42(11): 2363 - 2364 (1994); *Tetrahedron* 38(12):1793 - 1796 (1982)). Os materiais de partida podem ser obtidos comercialmente ou podem ser preparados pelas condições de reação orgânica comumente usadas.



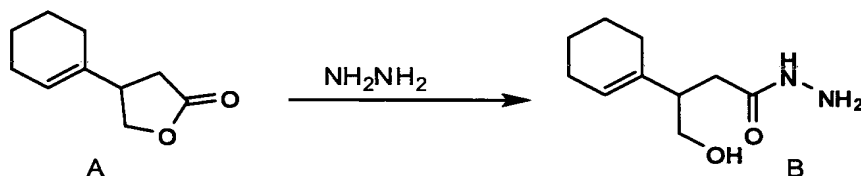
Compostos adicionais de Fórmula I em que L^2 é ausente, R^3 e R^4 são ciano e R^2 é H, podem ser preparados por condensação de malononitrile com um sal diazônio. A referida reação e condições são conhecidas daqueles versados na técnica de síntese orgânica (ver, por exemplo, *Archiv. der Pharmazie* 337(3): 140 - 147 (2004); *Monatshefte fuer Chemie* 130(11):1409 -1418 (1999)).



Compostos adicionais de Fórmula I em que L^1-R^1 é

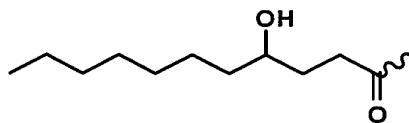


podem ser preparados ao tratar lactona A (ver *Zhurnal Organischeskoi Khimii* 17(3):481- 486 (1981)) com hidrazina em um álcool (por exemplo, metanol, etanol, isopropanol) ou outro solvente:

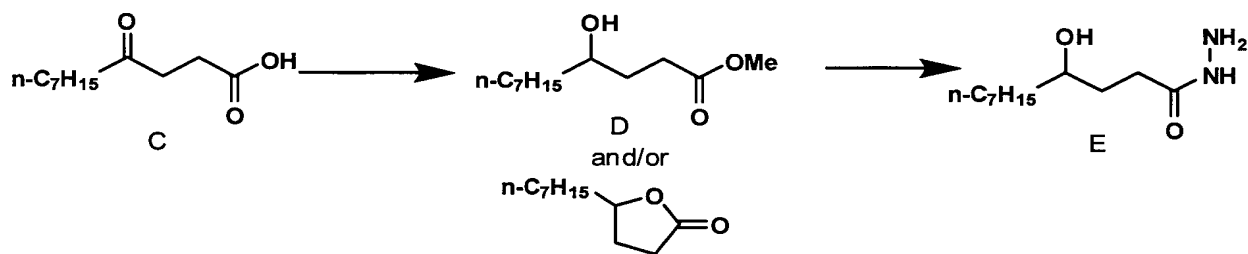


para proporcionar acilhidrazona B que pode ser usada como descrito aqui.

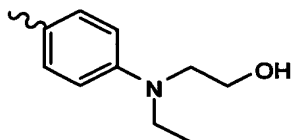
Compostos adicionais de Fórmula I nos quais L^1-R^1 é



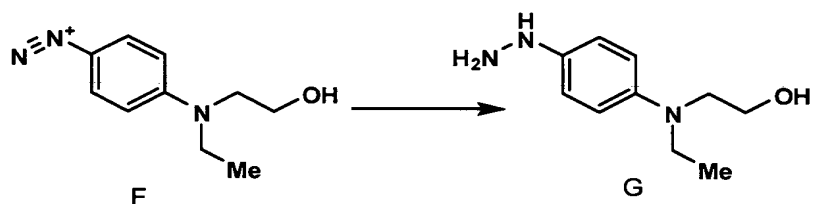
5 Intermediário D (ou sua lactona) é tratado com um excesso de hidrazina em um álcool (por exemplo, metanol, etanol, isopropanol) ou outro solvente para proporcionar intermediário E. Este intermediário pode ser usado como descrito aqui para a preparação de compostos de Fórmula I.



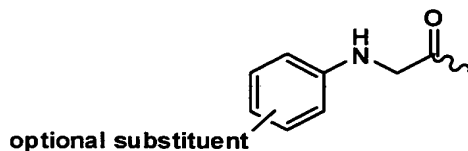
Compostos adicionais de Fórmula I nos quais L¹ é ausente e R¹ é



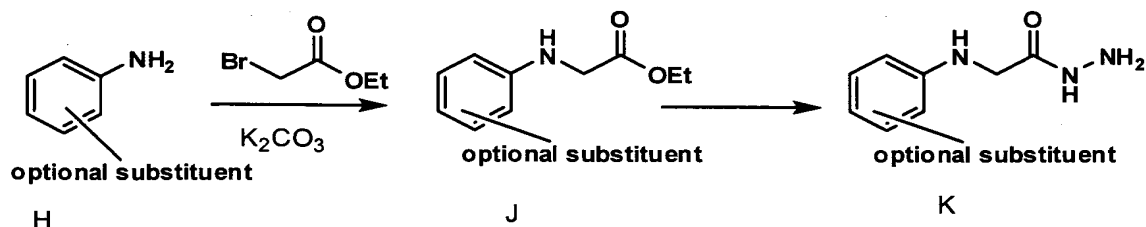
10 podem ser preparados a partir de intermediário G. Intermediário G é preparado por redução do sal diazônio F comercialmente disponível com cloreto de estanho (ver, por exemplo, Journal de Heterocyclic Chemistry 24(4): 1041 - 3 (1987)) ou semelhante.



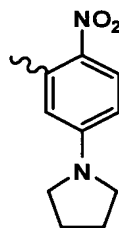
Compostos adicionais de Fórmula I nos quais L¹ - R¹ é



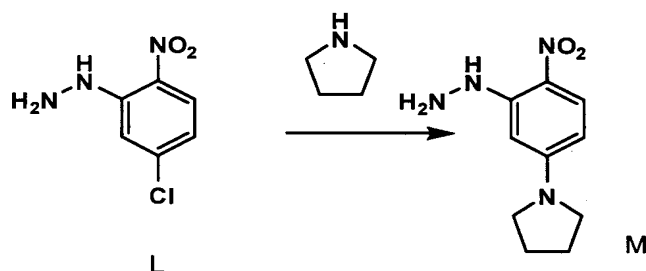
15 podem ser preparados a partir do intermediário K. Intermediário K é preparado como mostrado no esquema abaixo. Uma anilina (H) é tratada com uma base tal como carbonato de potássio, outra base carbonato, ou uma base mais forte tal como hexametildisilazide de sódio ou hidreto de sódio; e bromoacetato de etila para proporcionar J. O Intermediário J é tratado com um excesso de hidrazina em um álcool ou outro solvente para proporcionar K que é usado como descrito aqui.



Compostos adicionais de Fórmula I nos quais L^1 é ausente e R^1 é



podem ser preparados a partir do intermediário M. o Intermediário M é obtido ao se tratar o haleto L comercialmente disponível com pirrolidina como descrito em JCS Perkin 1, 2216 - 2221 (1976).



5 Evidentemente, outros métodos e procedimentos conhecidos na técnica podem ser usados para preparar determinados compostos de Fórmula I.

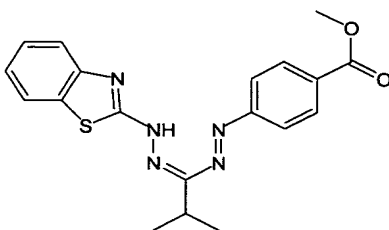
Os exemplos a seguir são ilustrativos, mas não limitantes, do método, compostos, e composições da presente invenção. Cada um dos compostos relacionados abaixo pode ser obtido a partir de catálogos de companhias comercialmente disponíveis, tais como Aldrich
 10 RarechemLib, Aldrich Sigma, AlsinEx, Biotech Corp., Brandon/Berlex, Calbiochem, Chem-Bridge, Comgenex West, Foks H, G. & J. Research, IBS, ICN Biochemicals, Institute for Chemoterapia, Kodak, Lederle Labs, Ligand-CGX, Maybridge PRI, Menai Organics, Menai/Neurocrina, Micro Source, MPA Chemists, Mybrgd/ONYX, PRI-Peakdale, RADIANT, Receptor Research, RGI, Rhone-Poulenc, SPECS/BioSPECS/ SYNTHESIA, T. Glinka, Tripos
 15 Modern, VWR, Zaleska, Zelinsky/Berlex, Aeros, e Chemica. Os compostos foram purificados usando procedimentos de purificação convencionais, tais como HPLC. A identidade do composto foi confirmada usando HPLC e espectrometria de massa. Como é conhecido na técnica e observado acima, a fração hidrazona pode existir seja na conformação E ou na Z. Assim, embora uma estequiometria particular possa ser indicada para os compostos particu-
 20 lares descritos aqui, é entendido que a presente invenção inclui todos os estereoisômeros, e em particular todos os isômeros E e Z. Outras modificações e adaptações adequadas de

uma variedade de condições e parâmetros normalmente encontrados e óbvios daqueles versados na técnica se encontram inseridos no espírito e âmbito da presente invenção.

EXEMPLOS

EXEMPLO 1

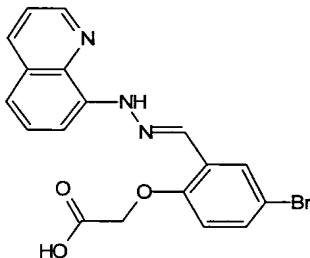
- 5 4-((E)-((Z)-1-(2-(benzo[J]tiazol-2-yl) hidrazono)-2-metilpropil) diazenil) benzoato de metila



Fórmula Molecular: $C_{19}H_{19}N_5O_2S$; Peso Molecular: 381,5 (calculado).

EXEMPLO 2

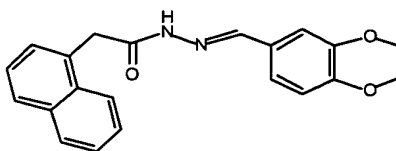
Ácido (E)-2-(4-Bromo-2-((2-(quinolin-8-il) hidrazono) metil) fenóxi) acético



- 10 Fórmula Molecular: $C_{18}H_{14}BrN_3O_3$; Peso Molecular: 400 (calculado).

EXEMPLO 3

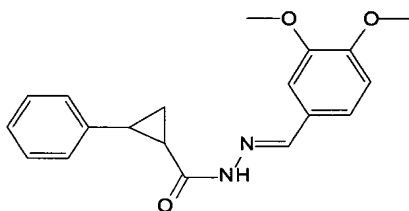
(E)-N'-(3,4-Dimetóxi benzilideno)-2-(naftaleno-1-il) acetoidrazida



Fórmula Molecular: $C_{21}H_{20}N_2O_3$; Peso Molecular: 348 (calculado), 348 (encontrado).

- 15 EXEMPLO 4

(E)-N'-(3,4-Dimetóxi benzilideno)-2-fenilciclopropanecarboidrazida

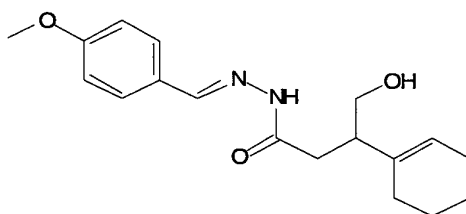


Fórmula Molecular: $C_{19}H_{20}N_2O_3$; Peso Molecular: 324 (calculado), 324 (encontrado).

Os enantiômeros (R,R, R,S, S,S, e S,R) do Exemplo 4 foram separados por cromatografia de fluido supercrítico usando 20 % de metanol (coeficiente de fluxo 5 mL/min, 100 bar, 35° C) em uma coluna de 4,6 x 250 mm Diacel ODH. Cromatografia HPLC de separação é mostrada na figura 15.

EXEMPLO 5

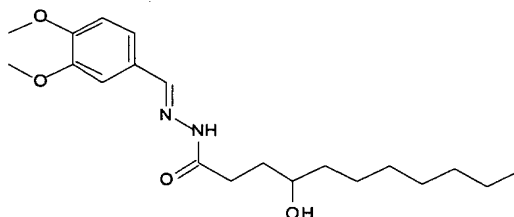
(E)-3-Cicloexenil-4-hidróxi-N-(4-metóxi-benzilideno)butanoidrazida



Fórmula Molecular: $C_{18}H_{24}N_2O_3$; Peso Molecular: 316,40 (calculado).

EXEMPLO 6

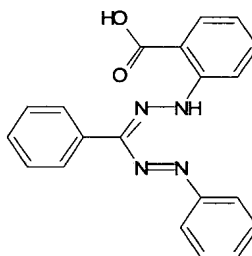
(E)-N'-(3,4-Dimetóxi-benzilideno)-4-hidróxi-hexanohidrazida



Fórmula Molecular: $C_{20}H_{30}N_2O_4$; Peso Molecular: 364,5 (calculado), 364 (encontrado).

EXEMPLO 7

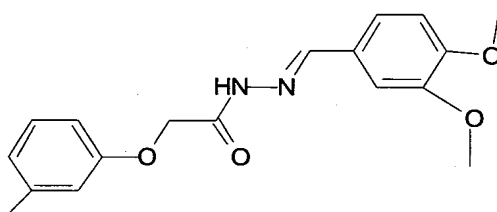
Ácido 2-((Z)-2-(Fenil-((E)-fenildiazenil)-metileno) hidrazinil) benzóico



Fórmula Molecular: $C_{20}H_{16}N_4O_2$; Peso Molecular: 344,7 (calculado).

EXEMPLO 8

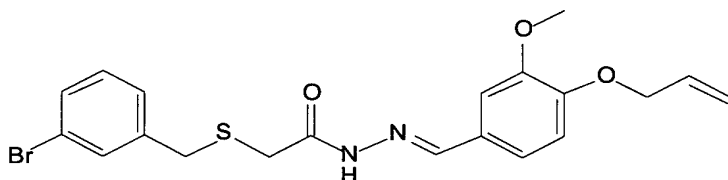
(E)-N'-(3,4-Dimetóxi-benzilideno)-2-(m-tolilóxi) acetoidrazida



Fórmula Molecular: $C_{18}H_{20}N_2O_4$; Peso Molecular: 328 (calculado), 328 (encontrado).

EXEMPLO 9

(E)-N'-(4-(Alilóxi)-3-metóxi-benzilideno)-2-(3-bromobenziltio) acetoidrazida

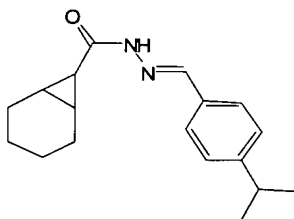


5

Fórmula Molecular: $C_{20}H_{21}BrN_2O_3S$; Peso Molecular: 449 (calculado), 447,9 (encontrado).

EXEMPLO 10

(E)-N'-(4-Isopropilbenzilideno) biciclo [4.1.0] heptano-7-carboidrazida

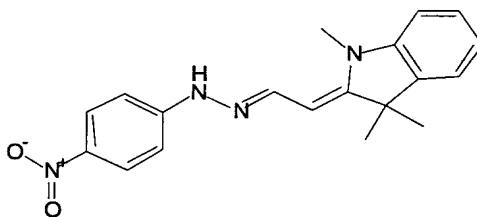


10

Fórmula Molecular: $C_{18}H_{24}N_2O$; Peso Molecular: 284 (calculado), 284 (encontrado).

EXEMPLO 11

(Z)-1,3,3-Trimetil-2-((E)-2-(2-(4-nitrofenil) hidrazono) etilideno) indolina

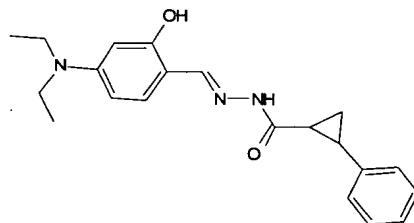


Fórmula Molecular: $C_{19}H_{20}N_4O_2$; Peso Molecular: 336 (calculado), 336 (encontrado).

EXEMPLO 12

15

(E)-N'-(4-(Dietilamino)-2-hidróxibenzilideno)-2-fenilciclopropanecarboidrazida

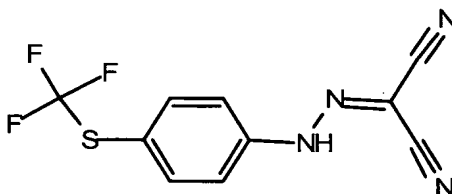


Fórmula Molecular: $C_{21}H_{25}N_3O_2$; Peso Molecular: 351 (calculado), 351 (encontrado).

EXEMPLO 13

5

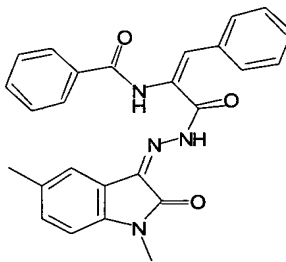
(4-(Trifluorometiltio) fenil) carbonoidrazonoildicianida



Fórmula Molecular: $C_{10}H_5F_3N_4S$; Peso Molecular: 270,24 (calculado).

EXEMPLO 14

N-((E)-3-((Z)-2-(1,5-Dimetil-2-oxoindolin-3-ilideno) hidrazinil) -3-oxo-1- fenilprop-1-en-2-il) benzamida

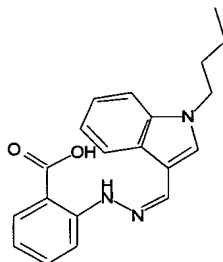


10

Fórmula Molecular: $C_{26}H_{22}N_4O_3$; Peso Molecular: 438.5 (calculado).

EXEMPLO 15

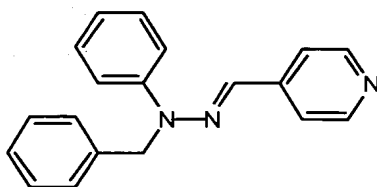
Ácido (Z)-2-(2-((1-Butil- 1H-indol-3-il) metileno) hidrazinil) benzóico



Fórmula Molecular: $C_{20}H_{21}N_3O_2$; Peso Molecular: 335,4 (calculado).

EXEMPLO 16

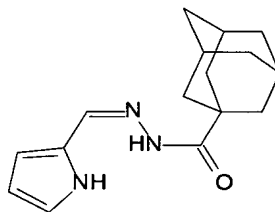
(E)-4-((2-Benzil-2-fenilhidrazono) metil) piridina



Fórmula Molecular: $C_{19}H_{17}N_3$; Peso Molecular: 287 (calculado), 287,2 (encontrado).

5

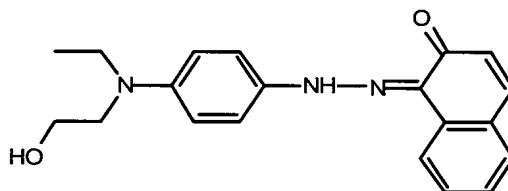
EXEMPLO 17

(Z)-N'-((1H-Pirrol-2-il) metileno) tríciclo [3.3.1.1^{3,7}] decano-3-carboidrazida

Fórmula Molecular: $C_{16}H_{21}N_3O$; Peso Molecular: 271 (calculado).

EXEMPLO 18

(Z)-1-(2-(4-(Etil-(2-hidróxietil)-amino) fenil) hidrazono) naftalen-2(1H)-ona

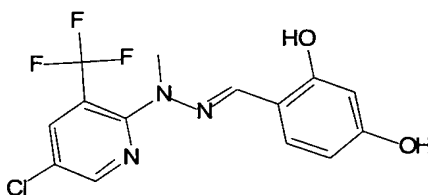


10

Fórmula Molecular: $C_{20}H_{21}N_3O_2$; Peso Molecular: 335 (calculado), 333,2 (encontrado).

EXEMPLO 19

(E)-4-((2-(5-Cloro-3-(trifluorometil)piridini-2-il)-2-2-metilhidrazono) metil) benzeno-1,3-diol

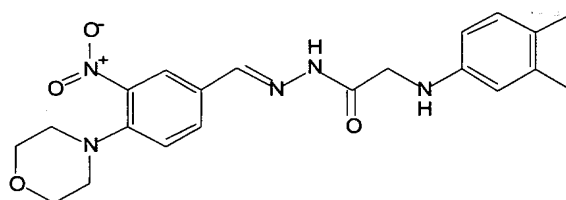


15

Fórmula Molecular: $C_{14}H_{11}ClF_3N_3O$; Peso Molecular: 345,7 (calculado), 344,9 (encontrado).

EXEMPLO 20

(E)-2-(3,4-Dimetilfenilamino)-N'-(4-morfolino-3-nitrobenzilideno) acetoidrazida

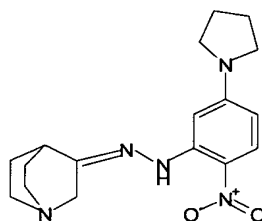


Fórmula Molecular: $C_{21}H_{25}N_5O_4$; Peso Molecular: 411,4 (calculado), 411,3 (encontrado).

5

EXEMPLO 21

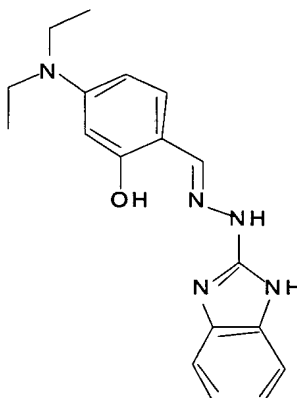
(Z)-3-(2-Nitro-5-(pirrolidin-1-il) fenil) hidrazono) quinuclidina



Fórmula Molecular: $C_{17}H_{23}N_5O_2$; Peso Molecular: 329,4 (calculado).

EXEMPLO 22

(E)-2-((2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il) hidrazono) metil)-5-(dietilamino) fenol

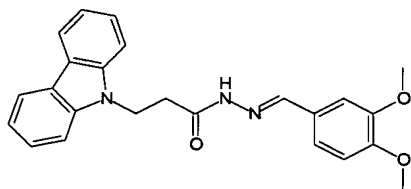


10

Fórmula Molecular: $C_{18}H_{21}N_5O$; Peso Molecular: 323,4 (calculado).

EXEMPLO 23

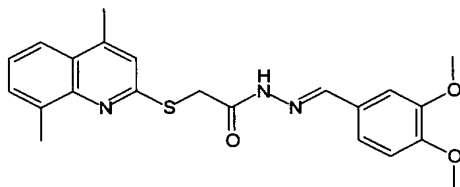
(3,4-dimetóxi benzilideno) hidrazida de ácido 3-Carbazol-9-ilpropiônico



Fórmula Molecular: $C_{24}H_{23}N_3O_3$.

EXEMPLO 24

(3,4-dimetóxi benzilideno) hidrazida de ácido (4,8-Dimetilquinolin-2-ilsulfanil) acético



5 Fórmula Molecular: $C_{22}H_{22}N_3O_3$.

EXEMPLO 25

Teste para determinar o aumento da Liberação de insulina por inibidores de TRPM5

Células células Beta-TC-6 são uma linhagem de célula secretora de insulina derivada a partir de ratos transgênicos que expressam o grande antígeno T de vírus 40 de símio (SV40) em células beta pancreáticas como descrito por Poitout et al., Diabetes, 44:306 - 313 (1995). A linhagem celular foi obtida a partir do banco de células ATCC GATO# CRL-11506 e desenvolvidas em Meio Eagle Modificado a Dulbecco (DMEM) com 15 % de soro bovino fetal (FBS), 4 mM de glutamina, 4,5 mM de glicose 1500 mg/L de bicarbonato de sódio e 1X a mistura de antibiótico pen/strep em uma incubadora a 37 °C com 5 % de CO₂. Culturas foram rotineiramente fracionadas 1:2 duas vezes por semana com a ajuda de tripsina.

No dia antes do teste 0,1 x 10⁶ de células Beta-TC-6 foram dispostas em cada cavidade de placas de 96 cavidades, e as células cultivadas durante a noite em meio de crescimento.

No dia seguinte, o meio de crescimento foi removido a partir da placa e as monocamadas enxaguadas com salina tamponada a fosfato (PBS) e pré-incubadas por 30 mins a 37 °C em Tampão de Bicarbonato Krebs-Ringer (KRBB) que consiste em 118,5 mM de NaCl, 2,54 mM de CaCl₂, 1,19 mM de KH₂PO₄, 4,74 mM de KCl, 25 mM de NaHCO₃, 1,19 mM de MgSO₄, 10 mM de tampão HEPES e 0,1 % de albumina de soro bovino a pH 7,4. O referido tampão foi removido e substituído com 100 µL do mesmo tampão contendo diversos moduladores de liberação de insulina: incluindo diversas concentrações de glicose até 12 mM e compostos até 100 µM. Soluções de estoque de compostos, por exemplo, 10 - 20 mM, foram diluídas em DMSO. Concentrações finais de DMSO em tampão de incubação foram 0,5 % ou menos. Veículos de controle foram incluídos. Incubações estáticas foram então realizadas por 2 horas a 37 °C. Todo o volume de incubação foi coletado após as 2 horas de incubação para teste de insulina.

Protocolo ELISA para determinações de insulina. O protocolo a seguir foi usado para realizar ELISA usando o kit de Insulina ELISA de Rato/Camundongo oferecido pela Linco Research, Inc., GATO# EZRMI-13K e o kit de teste Amplex® Red peróxido de hidrogênio/Peroxidase, GATO# A22188, e Amplex® Red reagente (10-acetil-3,7-diidróxifenoxazina)

GATO# A12222.

Todos os reagentes foram pré-aquecidos a temperatura ambiente antes de ajustar a experiência.

- 5 1. Diluir o tampão de lavagem 10x em tampão de lavagem 1x. 50 mL + 450 mL de-ionized água. Fazer diluição de 1:10 a um sobrenadante de cultura celular (incubação de célula Beta-TC-6).
2. Usar uma coluna de cavidades (8 cavidades) para as amostras padrão e QCI e QC2, tipicamente 0 e 5 ng/mL de insulina. Em algumas placas curvas padrão totais para insulina obtidas como mostrado abaixo.
- 10 3. Cobrir bem as cavidades não usadas. Lavar cada cavidade 3 vezes com 300 μ L de tampão de lavagem 1X cada vez. (2 minutos cada etapa de lavagem no agitador). Decantar o Tampão de lavagem e remover a quantidade residual a partir de todas as cavidades ao inverter a placa e batê-la de modo inteligente sobre toalhas absorventes diversas vezes. Não deixar as cavidades secarem antes de prosseguir para a próxima etapa.
- 15 4. Adicionar 20 μ L Tampão de Teste em uma cavidade vazia e 10 μ L dentro das referidas cavidades para padrões e amostras.
5. Adicionar 10 μ L de padrões de insulina de rato e amostras nas cavidades apropriadas.
6. Adicionar 80 μ L de Anticorpo de detecção a todas as cavidades. Cobrir a placa e 20 incubar a temperatura ambiente por 2 horas.
7. Rasgar a cobertura da placa e decantar as soluções a partir da placa. Bater para remover soluções residuais na cavidade.
8. Lavar bem 3 vezes com tampão de lavagem diluído 300 μ L por cavidade por lavagem (2 minutos cada etapa de lavagem no agitador). Bater para remover soluções residuais como antes. 25
9. Adicionar 100 μ L de Solução de enzima a cada cavidade. Cobrir a placa com selante e incubar com agitação moderada a temperatura ambiente por 30 minutos no agitador de placa de microtitulação.
10. Remover o selante, decantar as soluções a partir da placa e bater a placa para 30 remover o fluido residual.
11. Lavar as cavidades 6 vezes com tampão de lavagem diluído, 300 μ L por cavidade por lavagem. Decantar e bater após cada lavagem para remover tampão residual.
12. Preparar 5 mL de solução de trabalho de 100 μ L de Reagente Amplex Red contendo 2,0 mM de H_2O_2 . 4,45 mL de 1x Tampão de reação + 50 μ L de 10 mM Reagente Amplex + 500 μ L de 20 mM de H_2O_2 . 35
13. Adicionar 100 μ L do reagente Amplex Red reagent / H_2O_2 a cada cavidade.
14. Incubar as reações. Incubar a temperatura ambiente por 30 minutos, protegida

da luz (usando papel alumínio para enrolar a placa). Então, medir a fluorescência a 590 nm (a faixa de excitação é 530 - 560) em múltiplos pontos no tempo em uma Molecular Device FlexStation.

- 5 O procedimento acima ou pequenas variações do mesmo é usado para determinar o aumento de secreção de insulina dos inibidores de TRPM5.

EXEMPLO 26

Estudos de Eletrofisiologia para Células Contendo TRPM5

- Registros de célula total de correntes de canal de TRP foram obtidos a partir de células beta TC-6 agudamente tripsinizadas e células HEK que expressam TRPM5. A solução de banho foi a solução de sal equilibrado de Hank, composta de (mM): 1,2 de CaCl_2 , 0,5 $\text{MgCl}_2 \cdot \text{OH}_2\text{O}$, 0,4 de $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 5,3 de KCl, 0,4 de KH_2PO_4 , 137,9 de NaCl, 0,3 de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, e 5,5 D-Glicose, com 20 mM HEPES (Invitrogen), pH 7,4 (NaOH). A solução contida dentro da pipeta, em mM: 135 de ácido glutâmico, 8 de NaCl, 9 de CaCl_2 , 10 de HEPES e 10 de EGTA, pH 7,2 (CsOH) (Sigma). Concentração calculada de cálcio livre na solução interna foi 1,5 μM (<http://www.stanford.edu/~cpatton/webmaxc/webmaxcS.htm>). O registro das pipetas foram obtidos usando um Flaming/Brown Micropipette Puller (Sutter Instruments), a partir de borosilicato de vidro polido a fogo, a aproximadamente 2 M Ω .

- Registros de Voltagem clamp foram obtidos em modo de célula total usando o amplificador MultiClamp 700B e o conversor Digidata 1322A rodando em um programa Clampex 9.2 (Axon Instruments). Os registros foram realizados a temperatura ambiente. O protocolo de registro consistiu de uma rampa a partir de -80 mV potencial a +80 mV, seguido de uma etapa a -80 mV. A corrente de pique foi medida em três voltagens diferentes: -80 mV, após elevar a +80 mV, e então em seguida retornar a -80 mV. A resistência da série foi automaticamente compensada imediatamente após a interrupção, e as medições de capacitância resultantes foram usadas para os cálculos de densidade de corrente. Os dados foram amostrados a 5 kHz e filtrados a 1 kHz.

- Os Compostos foram preparados como estoques de DMSO. No dia de experimento os mesmos foram dissolvidos em solução de banho a 0,1 % de concentrações finais de DMSO. Troca de solução rápida (~100 ms) foi alcançado com o uso de aplicador de multicilindro (SF-72, Warner).

EXEMPLO 27

Presença de mTRPM5 em Células beta TC-6 de rato

- Células beta TC-6 foram desenvolvidas e então giradas e usando o kit RNeasy Mini (Gato #: 74104) a partir de Qiagen RNA preps foram produzidas. As preps foram DNased a segunda vez com Invitrogen DNase I (Gato #: 18068-015). A primeira síntese de fita de cDNA foi preparada usando Invitrogen Superscript First-Strand Synthesis System para RT-PCR (Gato #: 12731-019). Both RT(+) e RT (-) cDNAs foram produzidos para checar a possibildi-

ade de contaminacao genômica.

Usando Platinum Taq DNA Polimerase da Invitrogen (Gato #: 10966-018) e primers específicos dianteiro e reverso para mtrpM5 ambos os cDNAs RT(+) e RT(-) foram PCRed. A faixa de tamanho correto foi observada para o produto RT(+) e não houve contaminação genômica como pode ser visto pela ausência de uma faixa para o cDNA RT(-). Resultados são mostrados na figura 14.

EXEMPLO 28

Atividade de Compostos selecionados

Compostos selecionados da presente invenção foram testados quanto à sua capacidade para aumentar a secreção de insulina. Os resultados são mostrados na tabela a seguir. Os compostos foram testados a uma concentração de 10 μ M. Os dados indicam o percentual de aumento de secreção de insulina produzida pelo composto de teste em comparação a produção de insulina dependente de glicose. Também proporcionada na tabela está a atividade de tolbutamida, que foi testada a 30 μ M.

Exemplo No.	Percentual de aumento de secreção de insulina (10 μ M)	IC ₅₀ TRPM5 (μ M)
3	250	0.6
4	111	0.6
8	39	3
23	208	0.5
24	207	0.4
Tolbutamida (30 μ M)	228	--

EXEMPLO 29

Teste para determinar a liberação de GLP-1 por inibidor de TRPM5 Usando GLUTag Células

Células de camundongo GLUTag são uma linhagem de células intestinais nativas que expressam TRPM5.

A linhagem da célula foi obtida a partir de Dr. Daniel J. Drucker na Division of Endocrinology, Department of Medicine, na University of Toronto, e desenvolvida em Invitrogen Meio Eagle Modificado a Dulbecco (DMEM) de alta glicose (Gato #: 11995) com 10 % de

soro bovino fetal (FBS) e 1X mistura de antibiótico pen/strep em uma incubadora a 37°C com 5 % CO₂.

Todos os reagentes e meio foram pré-aquecidos a temperatura ambiente antes de iniciar a experiência. Substrato diluente e o substrato sensível a luz foram resfriados logo antes do uso.

Semeadura de Placa de Célula

Placas BD de 96 cavidades revestidas com Matrigel (Fisher, Gato #: 08-774-166) com células GLUTag foram rehidratadas usando 100 µL de meio de placa (Invitrogen's (Gato #: 31985) Meio Eagle OPTI-Modificado (MEM) com 10 % de FBS e 1X mistura de antibiótico pen/strep) e incubado por 30 minutos em uma incubadora a 37°C com 5 % de CO₂. Células GLUTag foram então tripsinizadas e contadas. Uma diluição de célula com densidade de semeadura de $7,5 \times 10^5$ células/mL de células GLUTag foi criada. O meio de reidratação foi aspirado a partir da placa revestida de Matrigel. 100 µL de diluição de célula foram dispostas em cada cavidade da placa. As placas foram então incubadas durante a noite em uma incubadora a 37°C com 5 % de CO₂.

O protocolo a seguir utilizou o kit Millipore GLP-1 ELISA (Gato. #: EGLP-35K) para analisar secreção de GLP-1 a partir de células GLUTag na presença de inibidores/promotores de TRPM5/ e glicose.

ELISA Teste Dia 1

Soluções de estoque e placas de diluição de inibidores de TRPM5 ou potenciadores foram preparados. 1 % de albumina de soro bovino (BSA) foi adicionada a Tampão de bicarbonato Ringer Krebb (KRBB) logo antes do uso. KRBB consists de 118,5 mM de NaCl, 2,54 mM de CaCl₂·2H₂O, 1,19 mM de KH₂PO₄, 4,74 mM de KCl, 25 mM de NaHCO₃, 1,19 mM de MgSO₄ 7H₂O, e 10 mM de tampão HEPES a pH 7,4. As placas de célula foram incubadas com 100 µL de KRBB por 30 minutos. O tampão KRBB foi então aspirado. A referida etapa de incubação foi repetida uma vez. O tampão KRBB foi aspirado e substituído com 150 µL do mesmo tampão contendo diversas concentrações de inibidores de TRPM5 ou potenciadores e glicose, isto é, 12,5 mM de glicose e 1.5 µM de inibidores de TRPM5. Tampão KRBB sem os inibidores/promotores de TRPM5/ e glicose foram também testados em triplicata. Incubações estáticas de células tratadas foram então realizadas por 2 horas em uma incubadora a 37°C com 5 % de CO₂.

Durante os últimos 30 minutos da incubação de duas horas placas ELISA de 96 cavidades foram preparadas como a seguir. Placas de GLP-1 (Activo) ELISA revestidas com anticorpo anti-GLP-1 monoclonal foram lavadas três vezes com 300 µL/cavidade de Tampão de lavagem (1:10 diluição de Tampão de lavagem concentrado (10 mM de tampão PBS contendo Tween 20 e azeda de sódio). Tampão de Teste em uma quantidade de 200 µL (0,05 M de PBS a pH 6,8, contendo inibidores de protease, com Tween 20, 0,08 % de azeda de

sódio e 1 % de BSA) foi então adicionado às cavidades de ligação não específicas A10-A12. Tampão de Teste em uma quantidade de 100 μ L foi adicionado às cavidades de GLP-1 padrão. A combinação de Tampão de Teste (98 μ L) e inibidor dipeptidil peptidase IV (DPP-IV) (Linco Gato# DPP4) (2 μ L) em uma quantidade total de 100 μ L foi adicionado a todas as cavidades de amostra de célula. Padrões ELISA de GLP-1 amida (GLP-1 (7-36 amida) em Tampão de Teste: 2, 5, 10, 20, 50, e 100 pM) em uma quantidade de 100 μ L foram adicionados em ordem ascendente em duplicata às cavidades apropriadas. Amostras em uma quantidade de 100 μ L foram então adicionadas às cavidades restantes a partir de placas de célula. Placas ELISA foram gentilmente agitadas para uma mistura adequada.

10 As placas ELISA foram então cobertas com uma vedação adesiva e incubadas durante a noite (20 a 24 horas) a 4°C.

O líquido a partir das placas de ELISA foi então decantado, e o excesso de fluido foi batido em toalhas absorventes. As placas de ELISA foram lavadas 5 vezes com 300 μ L de Tampão de lavagem por cavidade com 5 minutos de incubação a temperatura ambiente em
 15 Tampão de lavagem com a quarta lavagem. O excesso de tampão foi retirado em toalhas absorventes após a quinta lavagem. A detecção dos conjugados (conjugado de Anti GLP-1 Alcalino Fosfato) em uma quantidade de 200 μ L foi então imediatamente adicionada a cada cavidade, seguido por um período de incubação de 2 horas a temperatura ambiente. O conjugado de detecção foi então decantado, e cada cavidade foi então lavada 3 vezes com 300
 20 μ L de Tampão de lavagem. O excesso de fluido foi retirado em toalhas de papel. O substrato diluído em 200 μ L foi adicionado em cada cavidade e incubado por pelo menos 20 minutos a temperatura ambiente no escuro. O substrato sensível a luz MUP (Metil Umbelliferil Fosfato) foi fornecido em 10 mg no kit Millipore's GLP-1 ELISA e hidratado em 1 mL de água desionizada logo antes do uso. Uma diluição de 1:200 foi realizada em diluente de substrato (por
 25 exemplo, 100 μ L de substrato hidratado em 20 mL diluente de substrato). A diluição foi feita fresca a cada momento logo antes do uso. Após 20 minutos, as placas foram lidas a 355 nm/460 rodada. Quando houve proporcão suficiente de sinal para ruído de fundo do ponto mais baixo na curva padrão (isto é, 2 pM) e o ponto padrão mais alto (isto é, 100 pM) com a leitura da unidade de fluorescência relativa máxima (RFU) da placa leitora, não foi necessário
 30 período de incubação adicional. Caso contrário, um tempo de incubação adicional foi necessário.

Quando o sinal foi suficiente, uma solução de parada em uma quantidade de 50 μ L foi adicionada a cada cavidade na mesma ordem que o substrato foi adicionado, seguido por um período de incubação de 5 minutos no escuro a temperatura ambiente para interromper
 35 a atividade da fosfatase. As placas ELISA foram então lidas em uma leitora de placa de fluorescência com um comprimento de onda de excitação/emissão de 355 nm/460 nm. Os resultados são mostrados nas Figuras 16 - 19.

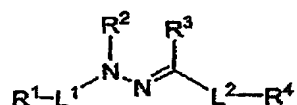
Tendo agora completamente descrito a presente invenção, será entendido por aqueles versados na técnica que a mesma pode ser realizada em uma faixa grande e equivalente de condições, formulações e outros parâmetros sem afetar o âmbito da presente invenção ou qualquer modalidade da mesma. Todas as patentes e publicações aqui mencionadas são amplamente incorporadas aqui por referência em sua totalidade.

5

REIVINDICAÇÕES

1. Método de aumentar liberação de insulina a partir de uma célula, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende colocar em contato a referida célula com uma quantidade eficaz de um ou mais inibidores de TRPM5.

5 2. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o referido inibidor de TRPM5 é um composto de Fórmula I:



I

ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo, em que

R¹ é arila C₆₋₁₄, heteroarila de 5 - 14 membros, cicloalquila C₃₋₁₄, cicloalquenila C₃₋₁₄, cicloeteroalquila de 3 - 14 membros, cicloeteroalquenila de 3 - 14 membros, e alquila C₁₋₆,
10 cada um dos quais opcionalmente substituído;

R² é H, alquila C₁₋₆, arila C₆₋₁₀, ou arila C₆₋₁₀ alquila (C₁₋₆);

R³ é H, alquila C₁₋₆, arila C₆₋₁₀, ou ciano;

R⁴ é alquila C₁₋₆, arila C₆₋₁₄, heteroarila de 5 - 14 membros, cicloalquila C₃₋₁₄, cicloalquenila C₃₋₁₄, cicloeteroalquila de 3 - 14 membros, ou cicloeteroalquenila de 3 - 14 mem-
15 bros, cada um dos quais opcionalmente substituído, ou é ciano;

L¹ é ausente, ou é um ligante contendo 1 - 10 carbonos e/ou heteroátomos e que é opcionalmente substituído;

L² é ausente, ou é um ligante contendo 1 - 10 carbonos e/ou heteroátomos e que é opcionalmente substituído; ou

20 R³, R⁴, e L², junto com o átomo de carbono ao qual L² e R³ são ligados, formam um grupo selecionado a partir de arila C₆₋₁₄, heteroarila de 5 - 14 membros, cicloalquila C₃₋₁₄, cicloalquenila C₃₋₁₄, cicloeteroalquila de 3 - 14 membros, cicloeteroalquenila de 3 - 14 membros, cada um dos quais opcionalmente substituído.

25 3. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R¹ é arila C₆₋₁₀ opcionalmente substituída.

4. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R¹ é heteroarila de 5 - 14 membros opcionalmente substituída.

5. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R¹ é cicloalquila C₃₋₁₀ opcionalmente substituída ou opcionalmente substituído cicloalquenila C₃₋₁₀.
30

6. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R¹ é cicloeteroalquila de 3 - 10 membros opcionalmente substituída ou cicloeteroalquenila de 3 - 10 membros opcionalmente substituída.

7. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 é alquila C_{1-6} opcionalmente substituída.

8. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^2 é H.

5 9. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^2 é alquila C_{1-6} .

10. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^2 é arila C_{6-10} ou arila C_{6-10} alquila (C_{1-6}).

10 11. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^3 é H.

12. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^3 é alquila C_{1-6} .

13. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^3 é arila C_{6-10} .

15 14. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^3 é ciano.

15. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^4 é alquila C_{1-6} opcionalmente substituída.

20 16. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^4 é arila C_{6-10} opcionalmente substituída.

17. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^4 é heteroarila de 5 - 10 membros opcionalmente substituída.

25 18. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^4 é cicloalquila C_{3-10} opcionalmente substituída ou cicloalquenila C_{3-10} opcionalmente substituída.

19. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^4 é cicloeteroalquila de 3 - 10 membros opcionalmente substituída ou cicloeteroalquenila de 3 - 10 membros opcionalmente substituída.

30 20. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que L^1 é ausente.

21. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que L^1 é um ligante contendo 1 - 10 carbonos e/ou heteroátomos e que é opcionalmente substituído.

35 22. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que L^2 é ausente.

23. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que L^2 é um ligante contendo 1 - 10 carbonos e/ou heteroátomos e que é opcionalmente substituído.

tuído.

24. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 é fenila insubstituída.

25. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 é fenila ou naftila, cada uma das quais é substituída por 1, 2, ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em amino, hidróxi, nitro, halogênio, ciano, tiol, alquila C_{1-6} , alquenila C_{2-6} , haloalquila C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} , alquenilóxi C_{3-6} , alquilenodióxi C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} alquila (C_{1-6}), aminoalquila C_{1-6} , aminoalcóxi C_{1-6} , hidróxialquila C_{1-6} , hidróxialcóxi C_{2-6} , mono alquilamino (C_{1-4}), di alquilamino (C_{1-4}), alquilcarbonilamino C_{2-6} , alcóxicarbonilamino C_{2-6} , alcóxicarbonil C_{2-6} , carbóxi, alcóxi (C_{1-6}) alcóxi (C_{2-6}), carbóxialcóxi C_{2-6} , e carbóxialquila C_{2-6} .

26. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 é uma heteroarila contendo nitrogênio.

27. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 é selecionado a partir do grupo que consiste em piridila, pirimidinila, imidazolila, tetrazolila, furanila, tienila, indolila, azaindolila, quinolinila, pirrolila, benzimidazolila, e benzotiazolila, cada uma das quais é opcionalmente substituída.

28. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^4 é fenila insubstituída.

29. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^4 é fenila ou naftila, cada uma das quais é substituída por 1, 2, ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em amino, hidróxi, nitro, halogênio, ciano, tiol, alquila C_{1-6} , alquenila C_{2-6} , halo alquila C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} , alquenilóxi C_{3-6} , alquilenodióxi C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} alquila (C_{1-6}), aminoalquila C_{1-6} , aminoalcóxi C_{1-6} , hidróxialquila C_{1-6} , hidróxialcóxi C_{2-6} , monoalquilamino (C_{1-4}), di alquilamino (C_{1-4}), alquilcarbonilamino C_{2-6} , alcóxicarbonilamino C_{2-6} , alcóxicarbonila C_{2-6} , carbóxi, alcóxi (C_{1-6}) alcóxi(C_{2-6}), carbóxialcóxi C_{2-6} , e carbóxialquila C_{2-6} .

30. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^4 é uma heteroarila contendo nitrogênio.

31. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^4 é selecionado a partir do grupo que consiste em piridila, pirimidinila, imidazolila, tetrazolila, furanila, tienila, indolila, azaindolila, quinolinila, pirrolila, benzimidazolila, e benzotiazolila, cada uma dos quais opcionalmente substituída.

32. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 é arila C_{6-10} opcionalmente substituída; R^2 é H ou alquila C_{1-6} ; R^3 é H ou alquila C_{1-6} ; e R^4 é arila C_{6-10} opcionalmente substituída.

33. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

R^1 é heteroarila de 5 - 10 membros opcionalmente substituída; R^2 é H ou alquila C_{1-6} ; R^3 é H ou alquila C_{1-6} ; e R^4 é arila C_{6-10} opcionalmente substituída .

34. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 é arila C_{6-10} opcionalmente substituída; R^2 é H ou alquila C_{1-6} ; R^3 é H ou alquila C_{1-6} ; e R^4 é heteroarila de 5 - 10 membros opcionalmente substituída.

35. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 é heteroarila de 5 - 10 membros opcionalmente substituída; R^2 é H ou alquila C_{1-6} ; R^3 é H ou alquila C_{1-6} ; e R^4 é heteroarila de 5 - 10 membros opcionalmente substituída.

36. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 é arila C_{6-10} opcionalmente substituída; R^2 é H ou alquila C_{1-6} ; R^3 é H ou alquila C_{1-6} ; e R^4 é cicloalquila C_{3-10} opcionalmente substituída.

37. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 é heteroarila de 5 - 10 membros opcionalmente substituída; R^2 é H ou alquila C_{1-6} ; R^3 é H ou alquila C_{1-6} ; e R^4 e L^2 juntos formam $-N=N-$ arila.

38. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 é heteroarila de 5 - 10 membros opcionalmente substituída; R^4 é arila C_{6-10} opcionalmente substituída, tal como fenila e naftila; e L^1 e L^2 são ausentes.

39. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 é arila C_{6-10} , heteroarila de 5 - 10 membros, cicloalquila C_{3-10} , cicloalquenila C_{3-10} , cicloeteroalquila de 3 - 10 membros, cicloeteroalquenila de 3 - 10 membros, ou alquila C_{1-6} , cada uma das quais é opcionalmente substituída; R^2 é H, alquila C_{1-6} , ou arila C_{6-10} alquila (C_{1-6}); L^1 é ausente, ou é um ligante contendo 1 - 6 carbonos e/ou heteroátomos e que é opcionalmente substituído; e R^3 , R^4 , e L^2 junto com o átomo de carbono formam um grupo selecionado a partir de arila C_{6-10} , heteroarila de 5 - 10 membros, cicloalquila C_{3-10} , cicloalquenila C_{3-10} , cicloeteroalquila de 3 - 10 membros, cicloeteroalquenila de 3 - 10 membros, cada uma das quais é opcionalmente substituída.

40. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 é heteroarila; R^2 é H; R^4 é heteroarila; L^1 é ausente; e L^2 é $N=N$.

41. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 é a bicicloalquila; R^2 é H; R^3 é H; R^4 é arila ou heteroarila; L^1 é ausente; e L^2 é ausente.

42. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 é arila; R^2 é H; R^3 é H; R^4 é arila ou heteroarila; L^1 é um ligante opcionalmente substituído contendo 2 - 4 carbonos ou heteroátomos; e é ausente.

43. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 é cicloalquenila; R^2 é H; R^3 é H; R^4 é arila ou heteroarila; L^1 é um ligante opcionalmente substituído contendo 2 - 4 carbonos ou heteroátomos; e L^2 é ausente.

44. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

o composto de Fórmula I é selecionado a partir do grupo que consiste em:

4-((E)-((Z)-1-(2-(benzo[d]tiazol-2-1)hidrazono)-2-metil-propil) diazenil) benzoato de metila;

5 Ácido (E)- 2-(4-bromo-2-((2-(quinolin-8- il) hidrazono) metil) fenoxi) acético;
(E)-N'-(3,4-dimetoxibenzilideno)- 2-(naftaleno-1- il) acetoidrazida;

(E)-N'-(3,4-dimetoxibenzilideno)- 2-fenilaciclopropano-carboidrazida;

(E)- 3-cicloexenil-4-hidróxi-N'-(4-metoxibenzilideno)-butanoidrazida;

(E)-N'-(3,4-dimetoxibenzilideno)-4-hidroxiexanoidrazida;

10 Ácido 2-((Z)- 2-(fenila-((E)-feniladiazetil) metileno) hidrazinil) benzóico;

(E)-N'-(3,4-dimetoxibenzilideno)-2-(m-tolilóxi) acetoidrazida;

(E)-N'-(4-(alilóxi)- 3-metoxibenzilideno)- 2-(3-bromobenziltio)-acetoidrazida;

(E)-N'-(4-isopropilbenzilideno)biciclo[4.1.0]heptano-7 -carboidrazida;

(Z)-1,3,3-trimetil-2-((E)-2-(2-(4-nitrofenil) hidrazono)-etilideno) indolina;

(E)-N'-(4-(dietilamino)-2-hidróxibenzilideno)-2-fenilaciclopropano carboidrazida;

15 (4-(trifluorometiltio)fenila)carbonoidrazonoil dicianida;

N-((E)-3-((Z)-2-(1,5-dimetil-2-oxoindolin- 3-ilideno) hidrazinil)- 3-oxo-1-fenilprop-1-en-2-il)benzamida;

Ácido (Z)-2-(2-((1-butil-1H-indol-3-il) metileno) hidrazinil) benzóico;

(E)-4-((2-benzil-2-fenilidrazono) metil) piridina;

20 (Z)-N'-((1H-Pirrol-2-il) metileno) triciclo[3.3.1.^{1,3},⁷] decano-3-carboidrazida;

(Z)-1-(2-(4-(etil(2-hidroxietil) amino) fenila) hidrazono)-naftalen-2-(1H)-ona;

(E)-4-((2-(5-cloro- 3-(trifluorometil)piri dini-2-il)-2-2- metil-hidrazono) metil) benzeno-1,3-diol;

(E)- 2-(3,4-dimetilfenilamino)-N'-(4-morfolino-3-nitrobenzilideno) acetoidrazida;

25 (Z)-3-(2-nitro-5-(pirrolidin-1-il) fenil) hidrazono) quinuclidina;

(E)- 2-((2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il) hidrazono) metil)-5-(dietilamino) fenol;

(3,4-dimetoxibenzilideno) hidrazida de ácido 3-carbazol-9-ilpropiónico; e

(3,4-dimetoxibenzilideno) hidrazida de ácido (4,8-dimetilquinolin-2-ilsulfanil) acético.

45. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que
30 a célula é uma célula pancreática não humana.

46. Método, de acordo com a reivindicação 45, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a célula pancreática não humana é uma célula pancreática de vaca, cavalo, ovelha, porco, gato, cachorro, coelho, ou macaco.

47. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que
35 a célula é uma célula pancreática humana.

48. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto de acordo com a fórmula I é administrado como uma composição farmacêutica.

49. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o composto de acordo com a fórmula I é administrado como uma composição veterinária.

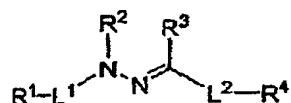
50. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o composto de acordo com a fórmula I é administrado em uma concentração a partir de cerca de 1 % a partir de 10% em base de percentual de peso.

51. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o composto de acordo com a fórmula I é administrado em uma quantidade de cerca de 0,01 mg a 10 mg.

52. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a referida célula é *in vitro*.

53. Método de aumentar a liberação de insulina em um mamífero, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo em necessidade da referida liberação aumentada de insulina uma quantidade eficaz de um ou mais inibidores de TRPM5.

54. Método, de acordo com a reivindicação 53, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o referido inibidor de TRPM5 é um composto de acordo com a fórmula I:



I

ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo, em que

R¹ é arila C₆₋₁₄, heteroarila de 5 - 14 membros, cicloalquila C₃₋₁₄, cicloalquenila C₃₋₁₄, cicloeteroalquila de 3 - 14 membros, cicloeteroalquenila de 3 - 14 membros, e alquila C₁₋₆, cada um dos quais opcionalmente substituído;

R² é H, alquila C₁₋₆, arila C₆₋₁₀, ou arila C₆₋₁₀ alquila (C₁₋₆);

R³ é H, alquila C₁₋₆, arila C₆₋₁₀, ou ciano;

R⁴ é alquila C₁₋₆, arila C₆₋₁₄, heteroarila de 5 - 14 membros, cicloalquila C₃₋₁₄, cicloalquenila C₃₋₁₄, cicloeteroalquila de 3 - 14 membros, ou cicloeteroalquenila de 3 - 14 membros, cada um dos quais opcionalmente substituído, ou é ciano;

L¹ é ausente, ou é um ligante contendo 1 - 10 carbonos e/ou heteroátomos e que é opcionalmente substituído;

L² é ausente, ou é um ligante contendo 1 - 10 carbonos e/ou heteroátomos e que é opcionalmente substituído; ou

R³, R⁴, e L², junto com o átomo de carbono ao qual L² e R³ são ligados, formam um grupo selecionado a partir de arila C₆₋₁₄, heteroarila de 5 - 14 membros, cicloalquila C₃₋₁₄, cicloalquenila C₃₋₁₄, cicloeteroalquila de 3 - 14 membros, cicloeteroalquenila de 3 - 14 membros, cada um dos quais opcionalmente substituído;

em que o referido composto é administrado em uma quantidade suficiente para aumentar a liberação de insulina.

55. Método, de acordo com a reivindicação 54, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto de Fórmula I selecionado a partir do grupo que consiste em:

5 4-((E)-((Z)-1-(2-(benzo[d]tiazol-2-1)hidrazono)-2-metil-propil) diazenil) benzoato de metila;

Ácido (E)- 2-(4-bromo-2-((2-(quinolin-8- il) hidrazono) metil) fenoxi) acético;

(E)-N'-(3,4-dimetoxibenzilideno)- 2-(naftaleno-1- il) acetoidrazida;

(E)-N'-(3,4-dimetoxibenzilideno)- 2-fenilaciclopropano-carboidrazida;

10 (E)- 3-cicloexenil-4-hidróxi-N'-(4-metoxibenzilideno)-butanoidrazida;

(E)-N'-(3,4-dimetoxibenzilideno)-4-hidroxiexanoidrazida;

Ácido 2-((Z)- 2-(fenila-((E)-feniladiazetil) metileno) hidrazinil) benzóico;

(E)-N'-(3,4-dimetoxibenzilideno)-2-(m-tolilóxi) acetoidrazida;

(E)-N'-(4-(alilóxi)- 3-metoxibenzilideno)- 2-(3-bromobenziltio)-acetoidrazida;

15 (E)-N'-(4-isopropilbenzilideno)biciclo[4.1.0]heptano-7 -carboidrazida;

(Z)-1,3,3-trimetil-2-((E)-2-(2-(4-nitrofenil) hidrazono)-etilideno) indolina;

(E)-N'-(4-(dietilamino)-2-hidróxibenzilideno)-2-fenilaciclopropano carboidrazida;

(4-(trifluorometiltio)fenila)carbonoidrazonoil dicianida;

20 N-((E)-3-((Z)-2-(1,5-dimetil-2-oxoindolin- 3-ilideno) hidrazinil)- 3-oxo-1-fenilprop-1-en-2-il)benzamida;

Ácido (Z)-2-(2-((1-butil-1H-indol-3-il) metileno) hidrazinil) benzóico;

(E)-4-((2-benzil-2-fenilidrazono) metil) piridina;

(Z)-N'-(1H-Pirrol-2-il) metileno) tríciclo[3.3.1.^{1,3},⁷] decano-3-carboidrazida;

(Z)-1-(2-(4-(etil(2-hidroxietil) amino) fenila) hidrazono)-naftalen-2-(1H)-ona;

25 (E)-4-((2-(5-cloro- 3-(trifluorometil)piri dini-2-il)-2-2- metil-hidrazono) metil) benzeno-1,3-diol;

(E)- 2-(3,4-dimetilfenilamino)-N'-(4-morfolino-3-nitrobenzilideno) acetoidrazida;

(Z)-3-(2-nitro-5-(pirrolidin-1-il) fenil) hidrazono) quinuclidina;

(E)- 2-((2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il) hidrazono) metil)-5-(dietilamino) fenol;

30 (3,4-dimetoxibenzilideno) hidrazida de ácido 3-carbazol-9-ilpropiónico; e

(3,4-dimetoxibenzilideno) hidrazida de ácido (4,8-dimetilquinolin-2-ilsulfanil) acético.

56. Método, de acordo com a reivindicação 53, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o referido indivíduo é humano.

57. Método, de acordo com a reivindicação 54, **CARACTERIZADO** pelo fato de que
35 o composto é administrado em uma quantidade a partir de cerca de 0,01 mg a cerca de 100 mg.

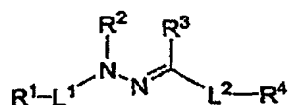
58. Método, de acordo com a reivindicação 54, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

o composto é administrado como um componente de um produto farmacêutico.

59. Método, de acordo com a reivindicação 54, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é presente no produto farmacêutico em uma quantidade a partir de cerca de 0,01 % a 50% em peso.

5 60. Método de tratar diabetes mellitus em um mamífero, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo em necessidade da referida liberação aumentada de insulina uma quantidade eficaz de um ou mais inibidores de TRPM5.

61. Método, de acordo com a reivindicação 60, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o referido inibidor de TRPM5 é um composto de Fórmula I:



I

10 ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo, em que

R^1 é arila C_{6-14} , heteroarila de 5 - 14 membros, cicloalquila C_{3-14} , cicloalquenila C_{3-14} , cicloeteroalquila de 3 - 14 membros, cicloeteroalquenila de 3 - 14 membros, e alquila C_{1-6} , cada um dos quais opcionalmente substituído;

R^2 é H, alquila C_{1-6} , arila C_{6-10} , ou arila C_{6-10} alquila (C_{1-6});

15 R^3 é H, alquila C_{1-6} , arila C_{6-10} , ou ciano;

R^4 é alquila C_{1-6} , arila C_{6-14} , heteroarila de 5 - 14 membros, cicloalquila C_{3-14} , cicloalquenila C_{3-14} , cicloeteroalquila de 3 - 14 membros, ou cicloeteroalquenila de 3 - 14 membros, cada um dos quais opcionalmente substituído, ou é ciano;

20 L^1 é ausente, ou é um ligante contendo 1 - 10 carbonos e/ou heteroátomos e que é opcionalmente substituído;

L^2 é ausente, ou é um ligante contendo 1 - 10 carbonos e/ou heteroátomos e que é opcionalmente substituído; ou

25 R^3 , R^4 , e L^2 , junto com o átomo de carbono ao qual L^2 e R^3 são ligados, formam um grupo selecionado a partir de arila C_{6-14} , heteroarila de 5 - 14 membros, cicloalquila C_{3-14} , cicloalquenila C_{3-14} , cicloeteroalquila de 3 - 14 membros, cicloeteroalquenila de 3 - 14 membros, cada um dos quais opcionalmente substituído;

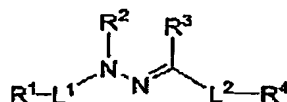
em que o referido composto é administrado em uma quantidade suficiente para aumentar a liberação de insulina.

30 62. Método, de acordo com a reivindicação 61, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto de Fórmula I é selecionado a partir do grupo que consiste em:

4-((E)-((Z)-1-(2-(benzo[d]tiazol-2-1)hidrazono)-2-metil-propil) diazenil) benzoato de metila;

Ácido (E)- 2-(4-bromo-2-((2-(quinolin-8- il) hidrazono) metil) fenoxi) acético;

- (E)-N'-(3,4-dimetoxibenzilideno)- 2-(naftaleno-1- il) acetoidrazida;
 (E)-N'-(3,4-dimetoxibenzilideno)- 2-fenilaciclopropano-carboidrazida;
 (E)- 3-cicloexenil-4-hidróxi-N'-(4-metoxibenzilideno)-butanoidrazida;
 (E)-N'-(3,4-dimetoxibenzilideno)-4-hidroxiexanoidrazida;
 5 Ácido 2-((Z)- 2-(fenila-((E)-feniladiazetil) metileno) hidrazinil) benzóico;
 (E)-N'-(3,4-dimetoxibenzilideno)-2-(m-tolilóxi) acetoidrazida;
 (E)-N'-(4-(alilóxi)- 3-metoxibenzilideno)- 2-(3-bromobenziltio)-acetoidrazida;
 (E)-N'-(4-isopropilbenzilideno)biciclo[4.1.0]heptano-7 -carboidrazida;
 (Z)-1,3,3-trimetil-2-((E)-2-(2-(4-nitrofenil) hidrazono)-etilideno) indolina;
 10 (E)-N'-(4-(dietilamino)-2-hidróxibenzilideno)-2-fenilaciclopropano carboidrazida;
 (4-(trifluorometiltio)fenila)carbonoidrazonoil dicianida;
 N-((E)-3-((Z)-2-(1,5-dimetil-2-oxoindolin- 3-ilideno) hidrazinil)- 3-oxo-1-fenilprop-1-en-2-il)benzamida;
 Ácido (Z)-2-(2-((1-butil-1H-indol-3-il) metileno) hidrazinil) benzóico;
 15 (E)-4-((2-benzil-2-fenilidrazono) metil) piridina;
 (Z)-N'-(1H-Pirrol-2-il) metileno) triciclo[3.3.1.^{1,3},⁷] decano-3-carboidrazida;
 (Z)-1-(2-(4-(etil(2-hidroxietil) amino) fenila) hidrazono)-naftalen-2-(1H)-ona;
 (E)-4-((2-(5-cloro- 3-(trifluorometil)piri dini-2-il)-2-2- metil-hidrazono) metil) benzeno-1,3-diol;
 20 (E)- 2-(3,4-dimetilfenilamino)-N'-(4-morfolino-3-nitrobenzilideno) acetoidrazida;
 (Z)-3-(2-nitro-5-(pirrolidin-1-il) fenil) hidrazono) quinuclidina;
 (E)- 2-((2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il) hidrazono) metil)-5-(dietilamino) fenol;
 (3,4-dimetoxibenzilideno) hidrazida de ácido 3-carbazol-9-ilpropiônico; e
 (3,4-dimetoxibenzilideno) hidrazida de ácido (4,8-dimetilquinolin-2-ilsulfanil) acético.
 25 63. Método, de acordo com a reivindicação 60, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o referido indivíduo é humano.
 64. Método, de acordo com a reivindicação 61, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é administrado em uma quantidade a partir de cerca de 0,01 mg a cerca de 100 mg.
 30 65. Método, de acordo com a reivindicação 61, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é administrado como um componente de um produto farmacêutico.
 66. Método, de acordo com a reivindicação 61, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto está presente no produto farmacêutico em uma quantidade a partir de cerca de 0,01 % a 50% em peso.
 35 67. Método de tratar síndrome de resistência a insulina em um mamífero, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo em necessidade do mesmo um ou mais compostos de Fórmula I:



I

ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo, em que

R¹ é arila C₆₋₁₄, heteroarila de 5 - 14 membros, cicloalquila C₃₋₁₄, cicloalquenila C₃₋₁₄, cicloeteroalquila de 3 - 14 membros, cicloeteroalquenila de 3 - 14 membros, e alquila C₁₋₆, cada um dos quais opcionalmente substituído;

5 R² é H, alquila C₁₋₆, arila C₆₋₁₀, ou arila C₆₋₁₀ alquila (C₁₋₆);

R³ é H, alquila C₁₋₆, arila C₆₋₁₀, ou ciano;

R⁴ é alquila C₁₋₆, arila C₆₋₁₄, heteroarila de 5 - 14 membros, cicloalquila C₃₋₁₄, cicloalquenila C₃₋₁₄, cicloeteroalquila de 3 - 14 membros, ou cicloeteroalquenila de 3 - 14 membros, cada um dos quais opcionalmente substituído, ou é ciano;

10 L¹ é ausente, ou é um ligante contendo 1 - 10 carbonos e/ou heteroátomos e que é opcionalmente substituído;

L² é ausente, ou é um ligante contendo 1 - 10 carbonos e/ou heteroátomos e que é opcionalmente substituído; ou

15 R³, R⁴, e L², junto com o átomo de carbono ao qual L² e R³ são ligados, formam um grupo selecionado a partir de arila C₆₋₁₄, heteroarila de 5 - 14 membros, cicloalquila C₃₋₁₄, cicloalquenila C₃₋₁₄, cicloeteroalquila de 3 - 14 membros, cicloeteroalquenila de 3 - 14 membros, cada um dos quais opcionalmente substituído;

em que o referido composto é administrado em uma quantidade suficiente para aumentar a liberação de insulina.

20 68. Método, de acordo com a reivindicação 67, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto de Fórmula I é selecionado a partir do grupo que consiste em:

4-((E)-((Z)-1-(2-(benzo[d]tiazol-2-1)hidrazono)-2-metil-propil) diazenil) benzoato de metila;

Ácido (E)- 2-(4-bromo-2-((2-(quinolin-8- il) hidrazono) metil) fenoxi) acético;

25 (E)-N'-(3,4-dimetoxibenzilideno)- 2-(naftaleno-1- il) acetoidrazida;

(E)-N'-(3,4-dimetoxibenzilideno)- 2-fenilaciclopropano-carboidrazida;

(E)- 3-cicloexenil-4-hidróxi-N'-(4-metoxibenzilideno)-butanoidrazida;

(E)-N'-(3,4-dimetoxibenzilideno)-4-hidroxiexanoidrazida;

Ácido 2-((Z)- 2-(fenila-((E)-feniladiazetil) metileno) hidrazinil) benzóico;

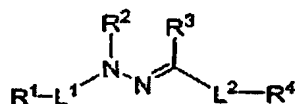
30 (E)-N'-(3,4-dimetoxibenzilideno)-2-(m-tolilóxi) acetoidrazida;

(E)-N'-(4-(alilóxi)- 3-metoxibenzilideno)- 2-(3-bromobenziltio)-acetoidrazida;

(E)-N'-(4-isopropilbenzilideno)biciclo[4.1.0]heptano-7 -carboidrazida;

(Z)-1,3,3-trimetil-2-((E)-2-(2-(4-nitrofenil) hidrazono)-etilideno) indolina;

- (*E*)-*N'*-(4-(dietilamino)-2-hidróxibenzilideno)-2-fenilaciclopropano carboidrazida;
 (4-(trifluorometiltio)fenila)carbonoidrazonoil dicianida;
N-((*E*)-3-((*Z*)-2-(1,5-dimetil-2-oxoindolin-3-ilideno) hidrazinil)-3-oxo-1-fenilprop-1-en-2-il)benzamida;
- 5 Ácido (*Z*)-2-(2-((1-butil-1*H*-indol-3-il) metileno) hidrazinil) benzóico;
 (*E*)-4-((2-benzil-2-fenilidrazono) metil) piridina;
 (*Z*)-*N'*-((1*H*-Pirrol-2-il) metileno) triciclo[3.3.1.^{3,7}] decano-3-carboidrazida;
 (*Z*)-1-(2-(4-(etil(2-hidroxietil) amino) fenila) hidrazono)-naftalen-2-(1*H*)-ona;
 (*E*)-4-((2-(5-cloro-3-(trifluorometil)piri dini-2-il)-2-2- metil-hidrazono) metil) benzeno-
 10 1,3-diol;
- (*E*)-2-(3,4-dimetilfenilamino)-*N'*-(4-morfolino-3-nitrobenzilideno) acetoidrazida;
 (*Z*)-3-(2-nitro-5-(pirrolidin-1-il) fenil) hidrazono) quinuclidina;
 (*E*)-2-((2-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il) hidrazono) metil)-5-(dietilamino) fenol;
 (3,4-dimetoxibenzilideno) hidrazida de ácido 3-carbazol-9-ilpropiónico; e
 15 (3,4-dimetoxibenzilideno) hidrazida de ácido (4,8-dimetilquinolin-2-ilsulfanil) acético.
69. Método, de acordo com a reivindicação 67, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o referido indivíduo é humano.
70. Método, de acordo com a reivindicação 67, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é administrado em uma quantidade a partir de cerca de 0,01 mg a cerca de 100
 20 mg.
71. Método, de acordo com a reivindicação 67, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é administrado como um componente de um produto farmacêutico.
72. Método, de acordo com a reivindicação 67, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto está presente no produto farmacêutico em uma quantidade a partir de cerca de
 25 0,01 % a 50% em peso.
73. Método, de acordo com a reivindicação 67, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto está presente no produto farmacêutico em uma quantidade a partir de cerca de 1 % a 50% em peso.
74. Método de tratar hiperglicemia em um mamífero, **CARACTERIZADO** pelo fato
 30 de que compreende administrar a um indivíduo em necessidade da referida liberação aumentada de insulina uma quantidade eficaz de um ou mais inibidores de TRPM5.
75. Método, de acordo com a reivindicação 74, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o referido inibidor de TRPM5 é um composto de Fórmula I:



ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo, em que

R¹ é arila C₆₋₁₄, heteroarila de 5 - 14 membros, cicloalquila C₃₋₁₄, cicloalquenila C₃₋₁₄, cicloeteroalquila de 3 - 14 membros, cicloeteroalquenila de 3 - 14 membros, e alquila C₁₋₆, cada um dos quais opcionalmente substituído;

5 R² é H, alquila C₁₋₆, arila C₆₋₁₀, ou arila C₆₋₁₀ alquila (C₁₋₆);;

R³ é H, alquila C₁₋₆, arila C₆₋₁₀, ou ciano;

R⁴ é alquila C₁₋₆, arila C₆₋₁₄, heteroarila de 5 - 14 membros, cicloalquila C₃₋₁₄, cicloalquenila C₃₋₁₄, cicloeteroalquila de 3 - 14 membros, ou cicloeteroalquenila de 3 - 14 membros, cada um dos quais opcionalmente substituído, ou é ciano;

10 L¹ é ausente, ou é um ligante contendo 1 - 10 carbonos e/ou heteroátomos e que é opcionalmente substituído;

L² é ausente, ou é um ligante contendo 1 - 10 carbonos e/ou heteroátomos e que é opcionalmente substituído; ou

15 R³, R⁴, e L², junto com o átomo de carbono ao qual L² e R³ são ligados, formam um grupo selecionado a partir de arila C₆₋₁₄, heteroarila de 5 - 14 membros, cicloalquila C₃₋₁₄, cicloalquenila C₃₋₁₄, cicloeteroalquila de 3 - 14 membros, cicloeteroalquenila de 3 - 14 membros, cada um dos quais opcionalmente substituído;

em que o referido composto é administrado em uma quantidade suficiente para aumentar a liberação de insulina.

20 76. Método, de acordo com a reivindicação 75, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto de Fórmula I é selecionado a partir do grupo que consiste em:

4-((E)-((Z)-1-(2-(benzo[d]tiazol-2-1)hidrazono)-2-metil-propil) diazenil) benzoato de metila;

Ácido (E)- 2-(4-bromo-2-((2-(quinolin-8- il) hidrazono) metil) fenoxi) acético;

25 (E)-N'-(3,4-dimetoxibenzilideno)- 2-(naftaleno-1- il) acetoidrazida;

(E)-N'-(3,4-dimetoxibenzilideno)- 2-fenilaciclopropano-carboidrazida;

(E)- 3-cicloexenil-4-hidróxi-N'-(4-metoxibenzilideno)-butanoidrazida;

(E)-N'-(3,4-dimetoxibenzilideno)-4-hidroxiexanoidrazida;

Ácido 2-((Z)- 2-(fenila-((E)-feniladiazetil) metileno) hidrazinil) benzóico;

30 (E)-N'-(3,4-dimetoxibenzilideno)-2-(m-tolilóxi) acetoidrazida;

(E)-N'-(4-(alilóxi)- 3-metoxibenzilideno)- 2-(3-bromobenziltio)-acetoidrazida;

(E)-N'-(4-isopropilbenzilideno)biciclo[4.1.0]heptano-7 -carboidrazida;

(Z)-1,3,3-trimetil-2-((E)-2-(2-(4-nitrofenil) hidrazono)-etilideno) indolina;

(E)-N'-(4-(dietilamino)-2-hidróxibenzilideno)-2-fenilaciclopropano carboidrazida;

35 (4-(trifluorometiltio)fenila)carbonoidrazonoil dicianida;

N-((E)-3-((Z)-2-(1,5-dimetil-2-oxoindolin- 3-ilideno) hidrazinil)- 3-oxo-1-fenilprop-1-en-2-il)benzamida;

Ácido (Z)-2-(2-((1-butil-1H-indol-3-il) metileno) hidrazinil) benzóico;

(E)-4-((2-benzil-2-fenilidrazono) metil) piridina;

(Z)-N'-((1H-Pirrol-2-il) metileno) tríciclo[3.3.1.^{1,3},⁷] decano-3-carboidrazida;

(Z)-1-(2-(4-(etil(2-hidroxietil) amino) fenila) hidrazono)-naftalen-2-(1H)-ona;

5 (E)-4-((2-(5-cloro- 3-(trifluorometil)piri dini-2-il)-2-2- metil-hidrazono) metil) benzeno-1,3-diol;

(E)- 2-(3,4-dimetilfenilamino)-N'-(4-morfolino-3-nitrobenzilideno) acetoidrazida;

(Z)-3-(2-nitro-5-(pirrolidin-1-il) fenil) hidrazono) quinuclidina;

(E)- 2-((2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il) hidrazono) metil)-5-(dietilamino) fenol;

10 (3,4-dimetoxibenzilideno) hidrazida de ácido 3-carbazol-9-ilpropiônico; e

(3,4-dimetoxibenzilideno) hidrazida de ácido (4,8-dimetilquinolin-2-ilsulfanil) acético.

77. Método, de acordo com a reivindicação 74, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o referido indivíduo é humano.

78. Método, de acordo com a reivindicação 75, **CARACTERIZADO** pelo fato de que
15 o composto é administrado em uma quantidade a partir de cerca de 0,01 mg a cerca de 195 mg.

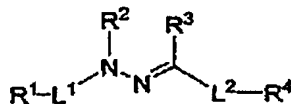
79. Método, de acordo com a reivindicação 75, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é administrado como um componente de um produto farmacêutico.

80. Método, de acordo com a reivindicação 75, **CARACTERIZADO** pelo fato de que
20 o composto está presente no produto farmacêutico em uma quantidade a partir de cerca de 0,01% a 50% em peso.

81. Método, de acordo com a reivindicação 75, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto está presente no produto farmacêutico em uma quantidade a partir de cerca de 1 % a 50% em peso.

82. Método de aumentar liberação de GLP-1 em um mamífero, **CARACTERIZADO**
25 pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo em necessidade da referida liberação aumentada de GLP-1 uma quantidade eficaz de um ou mais inibidores de TRPM5.

83. Método, de acordo com a reivindicação 82, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o referido inibidor de TRPM5 é um composto de Fórmula I:



I

30 ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo, em que

R¹ é arila C₆₋₁₄, heteroarila de 5 - 14 membros, cicloalquila C₃₋₁₄, cicloalquenila C₃₋₁₄, cicloeteroalquila de 3 - 14 membros, cicloeteroalquenila de 3 - 14 membros, e alquila C₁₋₆, cada um dos quais opcionalmente substituído;

R^2 é H, alquila C_{1-6} , arila C_{6-10} , ou arila C_{6-10} alquila (C_{1-6});

R^3 é H, alquila C_{1-6} , arila C_{6-10} , ou ciano;

R^4 é alquila C_{1-6} , arila C_{6-14} , heteroarila de 5 - 14 membros, cicloalquila C_{3-14} , cicloalquenila C_{3-14} , cicloeteroalquila de 3 - 14 membros, ou cicloeteroalquenila de 3 - 14 membros, cada um dos quais opcionalmente substituído, ou é ciano;

L^1 é ausente, ou é um ligante contendo 1 - 10 carbonos e/ou heteroátomos e que é opcionalmente substituído;

L^2 é ausente, ou é um ligante contendo 1 - 10 carbonos e/ou heteroátomos e que é opcionalmente substituído; ou

R^3 , R^4 , e L^2 , junto com o átomo de carbono ao qual L^2 e R^3 são ligados, formam um grupo selecionado a partir de arila C_{6-14} , heteroarila de 5 - 14 membros, cicloalquila C_{3-14} , cicloalquenila C_{3-14} , cicloeteroalquila de 3 - 14 membros, cicloeteroalquenila de 3 - 14 membros, cada um dos quais opcionalmente substituído;

em que o referido composto é administrado em uma quantidade suficiente para aumentar a liberação de GLP-1.

84. Método, de acordo com a reivindicação 83, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 é arila C_{6-10} opcionalmente substituída.

85. Método, de acordo com a reivindicação 83, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 é heteroarila de 5 - 14 membros opcionalmente substituída.

86. Método, de acordo com a reivindicação 83, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 é opcionalmente substituído cicloalquila C_{3-10} ou cicloalquenila C_{3-10} opcionalmente substituída.

87. Método, de acordo com a reivindicação 83, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 é cicloeteroalquila de 3 - 10 membros opcionalmente substituída ou cicloeteroalquenila de 3 - 10 membros opcionalmente substituída.

88. Método, de acordo com a reivindicação 83, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 é alquila C_{1-6} opcionalmente substituída.

89. Método, de acordo com a reivindicação 83, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R^2 é H.

90. Método, de acordo com a reivindicação 83, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R^2 é alquila C_{1-6} .

91. Método, de acordo com a reivindicação 83, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R^2 é arila C_{6-10} ou arila C_{6-10} alquila (C_{1-6}).

92. Método, de acordo com a reivindicação 83, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R^3 é H.

93. Método, de acordo com a reivindicação 83, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R^3 é alquila C_{1-6} .

94. Método, de acordo com a reivindicação 83, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R^3 é arila C_{6-10} .

95. Método, de acordo com a reivindicação 83, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R^3 é ciano.

5 96. Método, de acordo com a reivindicação 83, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R^4 é alquila C_{1-6} opcionalmente substituída.

97. Método, de acordo com a reivindicação 83, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R^4 é C_{6-10} opcionalmente substituído.

10 98. Método, de acordo com a reivindicação 83, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R^4 é heteroarila de 5 - 10 membros opcionalmente substituída.

99. Método, de acordo com a reivindicação 83, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R^4 é cicloalquila C_{3-10} opcionalmente substituída ou cicloalquenila C_{3-10} opcionalmente substituída.

15 100. Método, de acordo com a reivindicação 83, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R^4 é cicloeteroalquila de 3 - 10 membros opcionalmente substituída ou cicloeteroalquenila de 3 - 10 membros opcionalmente substituída.

101. Método, de acordo com a reivindicação 83, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que L^1 é ausente.

20 102. Método, de acordo com a reivindicação 83, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que L^1 é um ligante contendo 1 - 10 carbonos e/ou heteroátomos e que é opcionalmente substituído.

103. Método, de acordo com a reivindicação 83, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que L^2 é ausente.

25 104. Método, de acordo com a reivindicação 83, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que L^2 é um ligante contendo 1 - 10 carbonos e/ou heteroátomos e que é opcionalmente substituído.

105. Método, de acordo com a reivindicação 83, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 é fenila insubstituída.

30 106. Método, de acordo com a reivindicação 83, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 é fenila ou naftila, cada uma das quais é substituída 1, 2, ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em amino, hidróxi, nitro, halogênio, ciano, tiol, alquila C_{1-6} , alquenila C_{2-6} , haloalquila C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} , alquenilóxi C_{3-6} , alquilenodióxi C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} alquila (C_{1-6}), aminoalquila C_{1-6} , aminoalcóxi C_{1-6} , hidróxialquila C_{1-6} , hidróxialcóxi C_{2-6} , mono alquilamino (C_{1-4}), di alquilamino (C_{1-4}), alquilcarbonilamino C_{2-6} , alcóxicarbonilamino C_{2-6} , alcóxicarbonil C_{2-6} , carbóxi, alcóxi (C_{1-6}) alcóxi (C_{2-6}), carbóxialcóxi C_{2-6} , e carbóxialquila C_{2-6} .

107. Método, de acordo com a reivindicação 83, **CHARACTERIZADO** pelo fato de

que R¹ é uma heteroarila contendo nitrogênio.

108. Método, de acordo com a reivindicação 83, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R¹ é selecionado a partir do grupo que consiste em piridila, pirimidinila, imidazolila, tetrazolila, furanila, tienila, indolila, azaindolila, quinolinila, pirrolila, benzimidazolila, e benzotiazolila, cada um dos quais opcionalmente substituído.

109. Método, de acordo com a reivindicação 83, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R⁴ é fenila insubstituída.

110. Método, de acordo com a reivindicação 83, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R⁴ é fenila ou naftila, cada uma das quais é substituída 1, 2, ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em amino, hidróxi, nitro, halogênio, ciano, tiol, alquila C₁₋₆, alquenila C₂₋₆, haloalquila C₁₋₆, alcóxi C₁₋₆, alquenilóxi C₃₋₆, alquilenodióxi C₁₋₆, alcóxi C₁₋₆ alquila (C₁₋₆), aminoalquila C₁₋₆, aminoalcóxi C₁₋₆, hidróxialquila C₁₋₆, hidróxialcóxi C₂₋₆, mono alquilamino (C₁₋₄), di alquilamino (C₁₋₄), alquilcarbonilamino C₂₋₆, alcóxicarbonilamino C₂₋₆, alcóxicarbonil C₂₋₆, carbóxi, alcóxi (C₁₋₆) alcóxi (C₂₋₆), carbóxialcóxi C₂₋₆, e carbóxialquila C₂₋₆.

111. Método, de acordo com a reivindicação 83, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R⁴ é uma heteroarila contendo nitrogênio.

112. Método, de acordo com a reivindicação 83, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R⁴ é selecionado a partir do grupo que consiste em piridila, pirimidinila, imidazolila, tetrazolila, furanila, tienila, indolila, azaindolila, quinolinila, pirrolila, benzimidazolila, e benzotiazolila, cada um dos quais opcionalmente substituído.

113. Método, de acordo com a reivindicação 83, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R¹ é arila C₆₋₁₀ opcionalmente substituída; R² é H ou alquila C₁₋₆; R³ é H ou alquila C₁₋₆; e R⁴ é arila C₆₋₁₀ opcionalmente substituída.

114. Método, de acordo com a reivindicação 83, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R¹ é heteroarila de 5 - 10 membros opcionalmente substituída; R² é H ou alquila C₁₋₆; R³ é H ou alquila C₁₋₆; e R⁴ é arila C₆₋₁₀ opcionalmente substituída.

115. Método, de acordo com a reivindicação 83, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R¹ é arila C₆₋₁₀ opcionalmente substituída; R² é H ou alquila C₁₋₆; R³ é H ou alquila C₁₋₆; e R⁴ é heteroarila de 5 - 10 membros opcionalmente substituída.

116. Método, de acordo com a reivindicação 83, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R¹ é heteroarila de 5 - 10 membros opcionalmente substituída; R² é H ou alquila C₁₋₆; R³ é H ou alquila C₁₋₆; e R⁴ é heteroarila de 5 - 10 membros opcionalmente substituída.

117. Método, de acordo com a reivindicação 83, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R¹ é arila C₆₋₁₀ opcionalmente substituída; R² é H ou alquila C₁₋₆; R³ é H ou alquila C₁₋₆; e R⁴ é cicloalquila C₃₋₁₀ opcionalmente substituída.

118. Método, de acordo com a reivindicação 83, **CARACTERIZADO** pelo fato de

que R¹ é heteroarila de 5 - 10 membros opcionalmente substituída; R² é H ou alquila C₁₋₆; R³ é H ou alquila C₁₋₆; e R⁴ e L² juntos formam -N=N-arila.

119. Método, de acordo com a reivindicação 83, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R¹ é heteroarila de 5 - 10 membros opcionalmente substituída; R⁴ é arila C₆₋₁₀ opcionalmente substituída, tal como fenila e naftila; e L¹ e L² são ausentes.

120. Método, de acordo com a reivindicação 83, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R¹ é arila C₆₋₁₀, heteroarila de 5 - 10 membros, cicloalquila C₃₋₁₀, cicloalquenila C₃₋₁₀, cicloeteroalquila de 3 - 10 membros, cicloeteroalquenila de 3 - 10 membros, ou alquila C₁₋₆, cada um dos quais opcionalmente substituído; R² é H, alquila C₁₋₆, ou arila C₆₋₁₀ alquila (C₁₋₆); L¹ é ausente, ou é um ligante contendo 1 - 6 carbonos e/ou heteroátomos e que é opcionalmente substituído; e R³, R⁴ e L² junto com o átomo de carbono formam um grupo selecionado a partir de arila C₆₋₁₀, heteroarila de 5 - 10 membros, cicloalquila C₃₋₁₀, cicloalquenila C₃₋₁₀, cicloeteroalquila de 3 - 10 membros, cicloeteroalquenila de 3 - 10 membros, cada um dos quais opcionalmente substituído.

121. Método, de acordo com a reivindicação 83, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R¹ é heteroarila; R² é H; R⁴ é heteroarila; L¹ é ausente; e L² é N=N.

122. Método, de acordo com a reivindicação 83, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R¹ é uma bicicloalquila; R² é H; R³ é H; R⁴ é arila ou heteroarila; L¹ é ausente; e L² é ausente.

123. Método, de acordo com a reivindicação 83, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R¹ é arila; R² é H; R³ é H; R⁴ é arila ou heteroarila; L¹ é um ligante opcionalmente substituído contendo 2 - 4 carbonos ou heteroátomos; e L² é ausente.

124. Método, de acordo com a reivindicação 83, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R¹ é cicloalquenila; R² é H; R³ é H; R⁴ é arila ou heteroarila; L¹ é um ligante opcionalmente substituído contendo 2 - 4 carbonos ou heteroátomos; e L² é ausente.

125. Método, de acordo com a reivindicação 83, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto de Fórmula 1 é selecionado a partir do grupo que consiste em:

4-((E)-((Z)-1-(2-(benzo[d]tiazol-2-1)hidrazono)-2-metil-propil) diazenil) benzoato de metila;

Ácido (E)- 2-(4-bromo-2-((2-(quinolin-8- il) hidrazono) metil) fenoxi) acético;
 (E)-N'-(3,4-dimetoxibenzilideno)- 2-(naftaleno-1- il) acetoidrazida;
 (E)-N'-(3,4-dimetoxibenzilideno)- 2-fenilaciclopropano-carboidrazida;
 (E)- 3-cicloexenil-4-hidróxi-N'-(4-metoxibenzilideno)-butanoidrazida;
 (E)-N'-(3,4-dimetoxibenzilideno)-4-hidroxiexanoidrazida;
 Ácido 2-((Z)- 2-(fenila-((E)-feniladiazetil) metileno) hidrazinil) benzóico;
 (E)-N'-(3,4-dimetoxibenzilideno)-2-(m-tolilóxi) acetoidrazida;
 (E)-N'-(4-(alilóxi)- 3-metoxibenzilideno)- 2-(3-bromobenziltio)-acetoidrazida;

(E)-N'-(4-isopropilbenzilideno)biciclo[4.1.0]heptano-7 -carboidrazida;

(Z)-1,3,3-trimetil-2-((E)-2-(2-(4-nitrofenil) hidrazono)-etilideno) indolina;

(E)-N'-(4-(dietilamino)-2-hidróxibenzilideno)-2-fenilaciclopropano carboidrazida;

(4-(trifluorometiltio)fenila)carbonoidrazonoil dicianida;

5 N-((E)-3-((Z)-2-(1,5-dimetil-2-oxoindolin- 3-ilideno) hidrazinil)- 3-oxo-1-fenilprop-1-en-2-il)benzamida;

Ácido (Z)-2-(2-((1-butil-1H-indol-3-il) metileno) hidrazinil) benzóico;

(E)-4-((2-benzil-2-fenilhidrazono) metil) piridina;

(Z)-N'-((1H-Pirrol-2-il) metileno) triciclo[3.3.1.1^{3,7}] decano-3-carboidrazida;

10 (Z)-1-(2-(4-(etil(2-hidroxi)etil) amino) fenila) hidrazono)-naftalen-2-(1H)-ona;

(E)-4-((2-(5-cloro- 3-(trifluorometil)piri dini-2-il)-2-2- metil-hidrazono) metil) benzeno-1,3-diol;

(E)- 2-(3,4-dimetilfenilamino)-N'-(4-morfolino-3-nitrobenzilideno) acetoidrazida;

(Z)-3-(2-nitro-5-(pirrolidin-1-il) fenil) hidrazono) quinuclidina;

15 (E)- 2-((2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il) hidrazono) metil)-5-(dietilamino) fenol;

(3,4-dimetoxibenzilideno) hidrazida de ácido 3-carbazol-9-ilpropiônico; e

(3,4-dimetoxibenzilideno) hidrazida de ácido (4,8-dimetilquinolin-2-ilsulfanil) acético.

126. Método, de acordo com a reivindicação 82, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o referido indivíduo é humano.

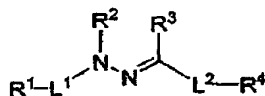
20 127. Método, de acordo com a reivindicação 83, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é administrado em uma quantidade a partir de cerca de 0,01 mg a cerca de 100 mg.

128. Método, de acordo com a reivindicação 83, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é administrado como um componente de um produto farmacêutico.

25 129. Método, de acordo com a reivindicação 83, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto está presente no produto farmacêutico em uma quantidade a partir de cerca de 0,01 % a partir de 50% em peso.

30 130. Método de aumentar a liberação de GLP-1 a partir de uma célula, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende colocar em contato a referida célula com uma quantidade eficaz de um ou mais inibidores de TRPM5.

131. Método, de acordo com a reivindicação 130, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o referido inibidor de TRPM5 é um composto de Fórmula I:



I

ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo, em que

R¹ é arila C₆₋₁₄, heteroarila de 5 - 14 membros, cicloalquila C₃₋₁₄, cicloalquenila C₃₋₁₄, cicloeteroalquila de 3 - 14 membros, cicloeteroalquenila de 3 - 14 membros, e alquila C₁₋₆, cada um dos quais opcionalmente substituído;

R² é H, alquila C₁₋₆, arila C₆₋₁₀, ou arila C₆₋₁₀ alquila (C₁₋₆);

5 R³ é H, alquila C₁₋₆, arila C₆₋₁₀, ou ciano;

R⁴ é alquila C₁₋₆, arila C₆₋₁₄, heteroarila de 5 - 14 membros, cicloalquila C₃₋₁₄, cicloalquenila C₃₋₁₄, cicloeteroalquila de 3 - 14 membros, ou cicloeteroalquenila de 3 - 14 membros, cada um dos quais opcionalmente substituído, ou é ciano;

10 L¹ é ausente, ou é um ligante contendo 1 - 10 carbonos e/ou heteroátomos e que é opcionalmente substituído;

L² é ausente, ou é um ligante contendo 1 - 10 carbonos e/ou heteroátomos e que é opcionalmente substituído; ou

15 R³, R⁴, e L², junto com o átomo de carbono ao qual L² e R³ são ligados, formam um grupo selecionado a partir de arila C₆₋₁₄, heteroarila de 5 - 14 membros, cicloalquila C₃₋₁₄, cicloalquenila C₃₋₁₄, cicloeteroalquila de 3 - 14 membros, cicloeteroalquenila de 3 - 14 membros, cada um dos quais opcionalmente substituído;

em que o referido composto é administrado em uma quantidade suficiente para aumentar a liberação de GLP-1.

20 132. Método, de acordo com a reivindicação 131, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto de Fórmula I é selecionado a partir do grupo que consiste em:

4-((E)-((Z)-1-(2-(benzo[d]tiazol-2-1)hidrazono)-2-metil-propil) diazenil) benzoato de metila;

Ácido (E)- 2-(4-bromo-2-((2-(quinolin-8- il) hidrazono) metil) fenoxi) acético;

(E)-N'-(3,4-dimetoxibenzilideno)- 2-(naftaleno-1- il) acetoidrazida;

25 (E)-N'-(3,4-dimetoxibenzilideno)- 2-fenilaciclopropano-carboidrazida;

(E)- 3-cicloexenil-4-hidróxi-N'-(4-metoxibenzilideno)-butanoidrazida;

(E)-N'-(3,4-dimetoxibenzilideno)-4-hidroxiexanoidrazida;

Ácido 2-((Z)- 2-(fenila-((E)-feniladiazetil) metileno) hidrazinil) benzóico;

(E)-N'-(3,4-dimetoxibenzilideno)-2-(m-tolilóxi) acetoidrazida;

30 (E)-N'-(4-(alilóxi)- 3-metoxibenzilideno)- 2-(3-bromobenziltio)-acetoidrazida;

(E)-N'-(4-isopropilbenzilideno)biciclo[4.1.0]heptano-7 -carboidrazida;

(Z)-1,3,3-trimetil-2-((E)-2-(2-(4-nitrofenil) hidrazono)-etilideno) indolina;

(E)-N'-(4-(dietilamino)-2-hidróxi-benzilideno)-2-fenilaciclopropano carboidrazida;

(4-(trifluorometiltio)fenila)carbonoidrazonoil dicianida;

35 N-((E)-3-((Z)-2-(1,5-dimetil-2-oxoindolin- 3-ilideno) hidrazinil)- 3-oxo-1-fenilprop-1-en-2-il)benzamida;

Ácido (Z)-2-(2-((1-butil-1H-indol-3-il) metileno) hidrazinil) benzóico;

(E)-4-((2-benzil-2-fenilidrazono) metil) piridina;
 (Z)-N'-((1H-Pirrol-2-il) metileno) triciclo[3.3.1.^{1,3},⁷] decano-3-carboidrazida;
 (Z)-1-(2-(4-(etil(2-hidroxietil) amino) fenila) hidrazono)-naftalen-2-(1H)-ona;
 (E)-4-((2-(5-cloro- 3-(trifluorometil)piri dini-2-il)-2-2- metil-hidrazono) metil) benzeno-

5 1,3-diol;

(E)- 2-(3,4-dimetilfenilamino)-N'-(4-morfolino-3-nitrobenzilideno) acetoidrazida;

(Z)-3-(2-nitro-5-(pirrolidin-1-il) fenil) hidrazono) quinuclidina;

(E)- 2-((2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il) hidrazono) metil)-5-(dietilamino) fenol;

(3,4-dimetoxibenzilideno) hidrazida de ácido 3-carbazol-9-ilpropionico; e

10 (3,4-dimetoxibenzilideno) hidrazida de ácido (4,8-dimetilquinolin-2-ilsulfanil) acético.

133. Método, de acordo com a reivindicação 130, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a referida célula é uma célula enteroendócrina não humana do intestino.

134. Método, de acordo com a reivindicação 133, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a célula enteroendócrina não humana é uma célula enteroendócrina de vaca, cavalo,
 15 ovelha, porco, gato, cachorro, coelho, ou macaco.

135. Método, de acordo com a reivindicação 130, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a célula é uma célula enteroendócrina humana.

136. Método, de acordo com a reivindicação 131, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto de acordo com a fórmula I é administrado como um farmacêutico ou uma
 20 composição veterinária.

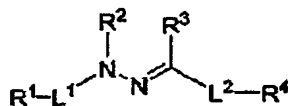
137. Método, de acordo com a reivindicação 131, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto de acordo com a fórmula I é administrado em uma concentração a partir de cerca de 1 % a partir de 10% em base de percentual de peso.

138. Método, de acordo com a reivindicação 131, **CARACTERIZADO** pelo fato de
 25 que o composto de acordo com a fórmula I é administrado em uma quantidade de cerca de 0,01 mg a partir de 10 mg.

139. Método, de acordo com a reivindicação 130, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a referida célula é *in vitro*.

140. Método de reduzir secreção e esvaziamento gástrico em um mamífero,
 30 **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo em necessidade da referida função gástrica reduzida uma quantidade eficaz de um ou mais inibidores de TRPM5.

141. Método, de acordo com a reivindicação 140, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o referido inibidor de TRPM5 é um composto de acordo com a fórmula I:



I

ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo, em que

R¹ é arila C₆₋₁₄, heteroarila de 5 - 14 membros, cicloalquila C₃₋₁₄, cicloalquenila C₃₋₁₄, cicloeteroalquila de 3 - 14 membros, cicloeteroalquenila de 3 - 14 membros, e alquila C₁₋₆, cada um dos quais opcionalmente substituído;

5 R² é H, alquila C₁₋₆, arila C₆₋₁₀, ou arila C₆₋₁₀ alquila (C₁₋₆);

R³ é H, alquila C₁₋₆, arila C₆₋₁₀, ou ciano;

R⁴ é alquila C₁₋₆, arila C₆₋₁₄, heteroarila de 5 - 14 membros, cicloalquila C₃₋₁₄, cicloalquenila C₃₋₁₄, cicloeteroalquila de 3 - 14 membros, ou cicloeteroalquenila de 3 - 14 membros, cada um dos quais opcionalmente substituído, ou é ciano;

10 L¹ é ausente, ou é um ligante contendo 1 - 10 carbonos e/ou heteroátomos e que é opcionalmente substituído;

L² é ausente, ou é um ligante contendo 1 - 10 carbonos e/ou heteroátomos e que é opcionalmente substituído; ou

15 R³, R⁴, e L², junto com o átomo de carbono ao qual L² e R³ são ligados, formam um grupo selecionado a partir de arila C₆₋₁₄, heteroarila de 5 - 14 membros, cicloalquila C₃₋₁₄, cicloalquenila C₃₋₁₄, cicloeteroalquila de 3 - 14 membros, cicloeteroalquenila de 3 - 14 membros, cada um dos quais opcionalmente substituído;

em que o referido composto é administrado em uma quantidade suficiente para aumentar a liberação de GLP-1.

20 142. Método, de acordo com a reivindicação 141, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto de Fórmula I é selecionado a partir do grupo que consiste em:

4-((E)-((Z)-1-(2-(benzo[d]tiazol-2-1)hidrazono)-2-metil-propil) diazenil) benzoato de metila;

Ácido (E)- 2-(4-bromo-2-((2-(quinolin-8- il) hidrazono) metil) fenoxi) acético;

25 (E)-N'-(3,4-dimetoxibenzilideno)- 2-(naftaleno-1- il) acetoidrazida;

(E)-N'-(3,4-dimetoxibenzilideno)- 2-fenilaciclopropano-carboidrazida;

(E)- 3-cicloexenil-4-hidróxi-N'-(4-metoxibenzilideno)-butanoidrazida;

(E)-N'-(3,4-dimetoxibenzilideno)-4-hidroxixanoidrazida;

Ácido 2-((Z)- 2-(fenila-((E)-feniladiazetil) metileno) hidrazinil) benzóico;

30 (E)-N'-(3,4-dimetoxibenzilideno)-2-(m-tolilóxi) acetoidrazida;

(E)-N'-(4-(alilóxi)- 3-metoxibenzilideno)- 2-(3-bromobenziltio)-acetoidrazida;

(E)-N'-(4-isopropilbenzilideno)biciclo[4.1.0]heptano-7 -carboidrazida;

(Z)-1,3,3-trimetil-2-((E)-2-(2-(4-nitrofenil) hidrazono)-etilideno) indolina;

(E)-N'-(4-(dietilamino)-2-hidróxibenzilideno)-2-fenilaciclopropano carboidrazida;

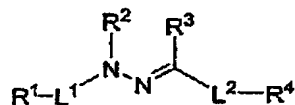
35 (4-(trifluorometiltio)fenila)carbonoidrazonoil dicianida;

N-((E)-3-((Z)-2-(1,5-dimetil-2-oxoindolin- 3-ilideno) hidrazinil)- 3-oxo-1-fenilprop-1-en-2-il)benzamida;

- Ácido (Z)-2-(2-((1-butil-1H-indol-3-il) metileno) hidrazinil) benzóico;
 (E)-4-((2-benzil-2-fenilidrazono) metil) piridina;
 (Z)-N'-((1H-Pirrol-2-il) metileno) tríciclo[3.3.1.^{1,3},⁷] decano-3-carboidrazida;
 (Z)-1-(2-(4-(etil(2-hidroxietil) amino) fenila) hidrazono)-naftalen-2-(1H)-ona;
 5 (E)-4-((2-(5-cloro- 3-(trifluorometil)piri dini-2-il)-2-2- metil-hidrazono) metil) benzeno-
 1,3-diol;
 (E)- 2-(3,4-dimetilfenilamino)-N'-(4-morfolino-3-nitrobenzilideno) acetoidrazida;
 (Z)-3-(2-nitro-5-(pirrolidin-1-il) fenil) hidrazono) quinuclidina;
 (E)- 2-((2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il) hidrazono) metil)-5-(dietilamino) fenol;
 10 (3,4-dimetoxibenzilideno) hidrazida de ácido 3-carbazol-9-ilpropiónico; e
 (3,4-dimetoxibenzilideno) hidrazida de ácido (4,8-dimetilquinolin-2-ilsulfanil) acético.

143. Método de inibir a ingesta alimentar em um mamífero, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo em necessidade da referida inibição de ingesta alimentar uma quantidade eficaz de um ou mais inibidores de TRPM5.

15 144. Método, de acordo com a reivindicação 143, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o referido inibidor de TRPM5 é um composto de acordo com a fórmula I:



I

ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo, em que

R¹ é arila C₆₋₁₄, heteroarila de 5 - 14 membros, cicloalquila C₃₋₁₄, cicloalquenila C₃₋₁₄, cicloeteroalquila de 3 - 14 membros, cicloeteroalquenila de 3 - 14 membros, e alquila C₁₋₆,
 20 cada um dos quais opcionalmente substituído;

R² é H, alquila C₁₋₆, arila C₆₋₁₀, ou arila C₆₋₁₀ alquila (C₁₋₆);

R³ é H, alquila C₁₋₆, arila C₆₋₁₀, ou ciano;

R⁴ é alquila C₁₋₆, arila C₆₋₁₄, heteroarila de 5 - 14 membros, cicloalquila C₃₋₁₄, cicloalquenila C₃₋₁₄, cicloeteroalquila de 3 - 14 membros, ou cicloeteroalquenila de 3 - 14 mem-
 25 bros, cada um dos quais opcionalmente substituído, ou é ciano;

L¹ é ausente, ou é um ligante contendo 1 - 10 carbonos e/ou heteroátomos e que é opcionalmente substituído;

L² é ausente, ou é um ligante contendo 1 - 10 carbonos e/ou heteroátomos e que é opcionalmente substituído; ou

30 R³, R⁴, e L², junto com o átomo de carbono ao qual L² e R³ são ligados, formam um grupo selecionado a partir de arila C₆₋₁₄, heteroarila de 5 - 14 membros, cicloalquila C₃₋₁₄, cicloalquenila C₃₋₁₄, cicloeteroalquila de 3 - 14 membros, cicloeteroalquenila de 3 - 14 mem-
 bros, cada um dos quais opcionalmente substituído;

em que o referido composto é administrado em uma quantidade suficiente para aumentar a liberação de GLP-1.

145. Método, de acordo com a reivindicação 144, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto de Fórmula I é selecionado a partir do grupo que consiste em:

5 4-((E)-((Z)-1-(2-(benzo[d]tiazol-2-1)hidrazono)-2-metil-propil) diazenil) benzoato de metila;

Ácido (E)- 2-(4-bromo-2-((2-(quinolin-8- il) hidrazono) metil) fenoxi) acético;

(E)-N'-(3,4-dimetoxibenzilideno)- 2-(naftaleno-1- il) acetoidrazida;

(E)-N'-(3,4-dimetoxibenzilideno)- 2-fenilaciclopropano-carboidrazida;

10 (E)- 3-cicloexenil-4-hidróxi-N'-(4-metoxibenzilideno)-butanoidrazida;

(E)-N'-(3,4-dimetoxibenzilideno)-4-hidroxiexanoidrazida;

Ácido 2-((Z)- 2-(fenila-((E)-feniladiazetil) metileno) hidrazinil) benzóico;

(E)-N'-(3,4-dimetoxibenzilideno)-2-(m-tolilóxi) acetoidrazida;

(E)-N'-(4-(alilóxi)- 3-metoxibenzilideno)- 2-(3-bromobenziltio)-acetoidrazida;

15 (E)-N'-(4-isopropilbenzilideno)biciclo[4.1.0]heptano-7 -carboidrazida;

(Z)-1,3,3-trimetil-2-((E)-2-(2-(4-nitrofenil) hidrazono)-etilideno) indolina;

(E)-N'-(4-(dietilamino)-2-hidróxibenzilideno)-2-fenilaciclopropano carboidrazida;

(4-(trifluorometiltio)fenila)carbonoidrazonoil dicianida;

20 N-((E)-3-((Z)-2-(1,5-dimetil-2-oxoindolin- 3-ilideno) hidrazinil)- 3-oxo-1-fenilprop-1-en-2-il)benzamida;

Ácido (Z)-2-(2-((1-butil-1H-indol-3-il) metileno) hidrazinil) benzóico;

(E)-4-((2-benzil-2-fenilidrazono) metil) piridina;

(Z)-N'-(1H-Pirrol-2-il) metileno) tríciclo[3.3.1.^{1,3},⁷] decano-3-carboidrazida;

(Z)-1-(2-(4-(etil(2-hidroxietil) amino) fenila) hidrazono)-naftalen-2-(1H)-ona;

25 (E)-4-((2-(5-cloro- 3-(trifluorometil)piri dini-2-il)-2-2- metil-hidrazono) metil) benzeno-1,3-diol;

(E)- 2-(3,4-dimetilfenilamino)-N'-(4-morfolino-3-nitrobenzilideno) acetoidrazida;

(Z)-3-(2-nitro-5-(pirrolidin-1-il) fenil) hidrazono) quinuclidina;

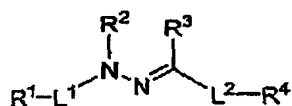
(E)- 2-((2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il) hidrazono) metil)-5-(dietilamino) fenol;

30 (3,4-dimetoxibenzilideno) hidrazida de ácido 3-carbazol-9-ilpropiónico; e

(3,4-dimetoxibenzilideno) hidrazida de ácido (4,8-dimetilquinolin-2-ilsulfanil) acético.

146. Método de reduzir a secreção de glucagon em um mamífero, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo em necessidade da referida redução de secreção de glucagon uma quantidade eficaz de um ou mais inibidores de TRPM5.

147. Método, de acordo com a reivindicação 146, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o referido inibidor de TRPM5 é um composto de acordo com a fórmula I:



I

ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo, em que

R¹ é arila C₆₋₁₄, heteroarila de 5 - 14 membros, cicloalquila C₃₋₁₄, cicloalquenila C₃₋₁₄, cicloeteroalquila de 3 - 14 membros, cicloeteroalquenila de 3 - 14 membros, e alquila C₁₋₆, cada um dos quais opcionalmente substituído;

5 R² é H, alquila C₁₋₆, arila C₆₋₁₀, ou arila C₆₋₁₀ alquila (C₁₋₆);

R³ é H, alquila C₁₋₆, arila C₆₋₁₀, ou ciano;

R⁴ é alquila C₁₋₆, arila C₆₋₁₄, heteroarila de 5 - 14 membros, cicloalquila C₃₋₁₄, cicloalquenila C₃₋₁₄, cicloeteroalquila de 3 - 14 membros, ou cicloeteroalquenila de 3 - 14 membros, cada um dos quais opcionalmente substituído, ou é ciano;

10 L¹ é ausente, ou é um ligante contendo 1 - 10 carbonos e/ou heteroátomos e que é opcionalmente substituído;

L² é ausente, ou é um ligante contendo 1 - 10 carbonos e/ou heteroátomos e que é opcionalmente substituído; ou

15 R³, R⁴, e L², junto com o átomo de carbono ao qual L² e R³ são ligados, formam um grupo selecionado a partir de arila C₆₋₁₄, heteroarila de 5 - 14 membros, cicloalquila C₃₋₁₄, cicloalquenila C₃₋₁₄, cicloeteroalquila de 3 - 14 membros, cicloeteroalquenila de 3 - 14 membros, cada um dos quais opcionalmente substituído;

em que o referido composto é administrado em uma quantidade suficiente para aumentar a liberação de GLP-1.

20 148. Método, de acordo com a reivindicação 147, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto de Fórmula I é selecionado a partir do grupo que consiste em:

4-((E)-((Z)-1-(2-(benzo[d]tiazol-2-1)hidrazono)-2-metil-propil) diazenil) benzoato de metila;

Ácido (E)- 2-(4-bromo-2-((2-(quinolin-8- il) hidrazono) metil) fenoxi) acético;

25 (E)-N'-(3,4-dimetoxibenzilideno)- 2-(naftaleno-1- il) acetoidrazida;

(E)-N'-(3,4-dimetoxibenzilideno)- 2-fenilaciclopropano-carboidrazida;

(E)- 3-cicloexenil-4-hidróxi-N'-(4-metoxibenzilideno)-butanoidrazida;

(E)-N'-(3,4-dimetoxibenzilideno)-4-hidroxiexanoidrazida;

Ácido 2-((Z)- 2-(fenila-((E)-feniladiazetil) metileno) hidrazinil) benzóico;

30 (E)-N'-(3,4-dimetoxibenzilideno)-2-(m-tolilóxi) acetoidrazida;

(E)-N'-(4-(alilóxi)- 3-metoxibenzilideno)- 2-(3-bromobenziltio)-acetoidrazida;

(E)-N'-(4-isopropilbenzilideno)biciclo[4.1.0]heptano-7 -carboidrazida;

(Z)-1,3,3-trimetil-2-((E)-2-(2-(4-nitrofenil) hidrazono)-etilideno) indolina;

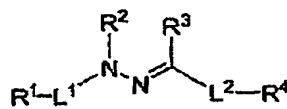
(*E*)-*N'*-(4-(dietilamino)-2-hidróxibenzilideno)-2-fenilaciclopropano carboidrazida;
 (4-(trifluorometiltio)fenila)carbonoidrazonoil dicianida;
N-((*E*)-3-((*Z*)-2-(1,5-dimetil-2-oxoindolin-3-ilideno) hidrazinil)-3-oxo-1-fenilprop-1-en-2-il)benzamida;

5 Ácido (*Z*)-2-(2-((1-butil-1*H*-indol-3-il) metileno) hidrazinil) benzóico;
 (*E*)-4-((2-benzil-2-fenilidrazono) metil) piridina;
 (*Z*)-*N'*-((1*H*-Pirrol-2-il) metileno) tríciclo[3.3.1.¹₃,⁷] decano-3-carboidrazida;
 (*Z*)-1-(2-(4-(etil(2-hidroxietil) amino) fenila) hidrazono)-naftalen-2-(1*H*)-ona;
 (*E*)-4-((2-(5-cloro-3-(trifluorometil)piridini-2-il)-2-metil-hidrazono) metil) benzeno-
 10 1,3-diol;

(*E*)-2-(3,4-dimetilfenilamino)-*N'*-(4-morfolino-3-nitrobenzilideno) acetoidrazida;
 (*Z*)-3-(2-nitro-5-(pirrolidin-1-il) fenil) hidrazono) quinuclidina;
 (*E*)-2-((2-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il) hidrazono) metil)-5-(dietilamino) fenol;
 (3,4-dimetoxibenzilideno) hidrazida de ácido 3-carbazol-9-ilpropiónico; e
 15 (3,4-dimetoxibenzilideno) hidrazida de ácido (4,8-dimetilquinolin-2-il)sulfanil) acético.

149. Método de aumentar a sensibilidade de insulina em um mamífero, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo em necessidade do referido aumento de sensibilidade de insulina uma quantidade eficaz de um ou mais inibidores de TRPM5.

20 150. Método, de acordo com a reivindicação 149, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o referido inibidor de TRPM5 é um composto de acordo com a fórmula I:



I

ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo, em que

R^1 é arila C_{6-14} , heteroarila de 5 - 14 membros, cicloalquila C_{3-14} , cicloalquenila C_{3-14} , cicloeteroalquila de 3 - 14 membros, cicloeteroalquenila de 3 - 14 membros, e alquila C_{1-6} ,
 25 cada um dos quais opcionalmente substituído;

R^2 é H, alquila C_{1-6} , arila C_{6-10} , ou arila C_{6-10} alquila (C_{1-6});

R^3 é H, alquila C_{1-6} , arila C_{6-10} , ou ciano;

R^4 é alquila C_{1-6} , arila C_{6-14} , heteroarila de 5 - 14 membros, cicloalquila C_{3-14} , cicloalquenila C_{3-14} , cicloeteroalquila de 3 - 14 membros, ou cicloeteroalquenila de 3 - 14 mem-
 30 bros, cada um dos quais opcionalmente substituído, ou é ciano;

L^1 é ausente, ou é um ligante contendo 1 - 10 carbonos e/ou heteroátomos e que é opcionalmente substituído;

L^2 é ausente, ou é um ligante contendo 1 - 10 carbonos e/ou heteroátomos e que é opcionalmente substituído; ou

R^3 , R^4 , e L^2 , junto com o átomo de carbono ao qual L^2 e R^3 são ligados, formam um grupo selecionado a partir de arila C_{6-14} , heteroarila de 5 - 14 membros, cicloalquila C_{3-14} , cicloalquenila C_{3-14} , cicloeteroalquila de 3 - 14 membros, cicloeteroalquenila de 3 - 14 membros, cada um dos quais opcionalmente substituído;

5 em que o referido composto é administrado em uma quantidade suficiente para aumentar a liberação de GLP-1.

151. Método, de acordo com a reivindicação 150, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto de Fórmula I é selecionado a partir do grupo que consiste em:

10 4-((E)-((Z)-1-(2-(benzo[d]tiazol-2-yl)hidrazono)-2-metil-propil) diazenil) benzoato de metila;

Ácido (E)- 2-(4-bromo-2-((2-(quinolin-8-yl) hidrazono) metil) fenoxi) acético;

(E)-N'-(3,4-dimetoxibenzilideno)- 2-(naftaleno-1-yl) acetoidrazida;

(E)-N'-(3,4-dimetoxibenzilideno)- 2-fenilaciclopropano-carboidrazida;

(E)- 3-cicloexenil-4-hidróxi-N'-(4-metoxibenzilideno)-butanoidrazida;

15 (E)-N'-(3,4-dimetoxibenzilideno)-4-hidroxiexanoidrazida;

Ácido 2-((Z)- 2-(fenila-((E)-feniladiazetil) metileno) hidrazinil) benzóico;

(E)-N'-(3,4-dimetoxibenzilideno)-2-(m-tolilóxi) acetoidrazida;

(E)-N'-(4-(alilóxi)- 3-metoxibenzilideno)- 2-(3-bromobenziltio)-acetoidrazida;

(E)-N'-(4-isopropilbenzilideno)biciclo[4.1.0]heptano-7-carboidrazida;

20 (Z)-1,3,3-trimetil-2-((E)-2-(2-(4-nitrofenil) hidrazono)-etilideno) indolina;

(E)-N'-(4-(dietilamino)-2-hidróxibenzilideno)-2-fenilaciclopropano carboidrazida;

(4-(trifluorometiltio)fenila)carbonoidrazonoil dicianida;

N-((E)-3-((Z)-2-(1,5-dimetil-2-oxoindolin-3-ylideno) hidrazinil)- 3-oxo-1-fenilprop-1-en-2-yl)benzamida;

25 Ácido (Z)-2-(2-((1-butil-1H-indol-3-yl) metileno) hidrazinil) benzóico;

(E)-4-((2-benzil-2-fenilhidrazono) metil) piridina;

(Z)-N'-(1H-Pirrol-2-yl) metileno) tríciclo[3.3.1.^{1,3},⁷] decano-3-carboidrazida;

(Z)-1-(2-(4-(etil(2-hidroxietil) amino) fenila) hidrazono)-naftalen-2-(1H)-ona;

30 (E)-4-((2-(5-cloro- 3-(trifluorometil)piri dini-2-yl)-2- metil-hidrazono) metil) benzeno-1,3-diol;

(E)- 2-(3,4-dimetilfenilamino)-N'-(4-morfolino-3-nitrobenzilideno) acetoidrazida;

(Z)-3-(2-nitro-5-(pirrolidin-1-yl) fenil) hidrazono) quinuclidina;

(E)- 2-((2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl) hidrazono) metil)-5-(dietilamino) fenol;

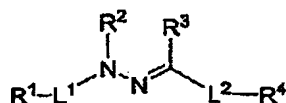
(3,4-dimetoxibenzilideno) hidrazida de ácido 3-carbazol-9-ilpropiónico; e

35 (3,4-dimetoxibenzilideno) hidrazida de ácido (4,8-dimetilquinolin-2-ylsulfanil) acético.

152. Método de aumentar a expressão genética da insulina em um indivíduo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar ao referido indivíduo em ne-

cessidade do referido aumento de expressão genética de insulina uma quantidade eficaz de um ou mais inibidores de TRPM5.

153. Método, de acordo com a reivindicação 152, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o referido inibidor de TRPM5 é um composto de acordo com a fórmula I:



I

5 ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo, em que

R¹ é arila C₆₋₁₄, heteroarila de 5 - 14 membros, cicloalquila C₃₋₁₄, cicloalquenila C₃₋₁₄, cicloeteroalquila de 3 - 14 membros, cicloeteroalquenila de 3 - 14 membros, e alquila C₁₋₆, cada um dos quais opcionalmente substituído;

R² é H, alquila C₁₋₆, arila C₆₋₁₀, ou arila C₆₋₁₀ alquila (C₁₋₆);

10 R³ é H, alquila C₁₋₆, arila C₆₋₁₀, ou ciano;

R⁴ é alquila C₁₋₆, arila C₆₋₁₄, heteroarila de 5 - 14 membros, cicloalquila C₃₋₁₄, cicloalquenila C₃₋₁₄, cicloeteroalquila de 3 - 14 membros, ou cicloeteroalquenila de 3 - 14 membros, cada um dos quais opcionalmente substituído, ou é ciano;

L¹ é ausente, ou é um ligante contendo 1 - 10 carbonos e/ou heteroátomos e que é
15 opcionalmente substituído;

L² é ausente, ou é um ligante contendo 1 - 10 carbonos e/ou heteroátomos e que é
opcionalmente substituído; ou

R³, R⁴, e L², junto com o átomo de carbono ao qual L² e R³ são ligados, formam um
grupo selecionado a partir de arila C₆₋₁₄, heteroarila de 5 - 14 membros, cicloalquila C₃₋₁₄,
20 cicloalquenila C₃₋₁₄, cicloeteroalquila de 3 - 14 membros, cicloeteroalquenila de 3 - 14 mem-
bros, cada um dos quais opcionalmente substituído;

em que o referido composto é administrado em uma quantidade suficiente para
aumentar a liberação de GLP-1.

25 154. Método, de acordo com a reivindicação 153, **CARACTERIZADO** pelo fato de
que o composto de Fórmula I é selecionado a partir do grupo que consiste em:

4-((E)-((Z)-1-(2-(benzo[d]tiazol-2-1)hidrazono)-2-metil-propil) diazenil) benzoato de
metila;

Ácido (E)- 2-(4-bromo-2-((2-(quinolin-8- il) hidrazono) metil) fenoxi) acético;

(E)-N'-(3,4-dimetoxibenzilideno)- 2-(naftaleno-1- il) acetoidrazida;

30 (E)-N'-(3,4-dimetoxibenzilideno)- 2-fenilaciclopropano-carboidrazida;

(E)- 3-cicloexenil-4-hidróxi-N'-(4-metoxibenzilideno)-butanoidrazida;

(E)-N'-(3,4-dimetoxibenzilideno)-4-hidroxiexanoidrazida;

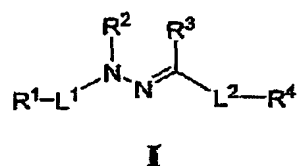
Ácido 2-((Z)- 2-(fenila-((E)-feniladiazetil) metileno) hidrazinil) benzóico;

(E)-N'-(3,4-dimetoxibenzilideno)-2-(m-tolilóxi) acetoidrazida;

- (*E*)-*N'*-(4-(alilóxi)- 3-metoxibenzilideno)- 2-(3-bromobenziltio)-acetoidrazida;
 (*E*)-*N'*-(4-isopropilbenzilideno)biciclo[4.1.0]heptano-7 -carboidrazida;
 (*Z*)-1,3,3-trimetil-2-((*E*)-2-(2-(4-nitrofenil) hidrazono)-etilideno) indolina;
 (*E*)-*N'*-(4-(dietilamino)-2-hidróxibenzilideno)-2-fenilaciclopropano carboidrazida;
 5 (4-(trifluorometiltio)fenila)carbonoidrazonoil dicianida;
N-((*E*)-3-((*Z*)-2-(1,5-dimetil-2-oxoindolin- 3-ilideno) hidrazinil)- 3-oxo-1-fenilprop-1-en-2-il)benzamida;
 Ácido (*Z*)-2-(2-((1-butil-1*H*-indol-3-il) metileno) hidrazinil) benzóico;
 (*E*)-4-((2-benzil-2-fenilidrazono) metil) piridina;
 10 (*Z*)-*N'*-((1*H*-Pirrol-2-il) metileno) triciclo[3.3.1.¹₃,⁷] decano-3-carboidrazida;
 (*Z*)-1-(2-(4-(etil(2-hidroxietyl) amino) fenila) hidrazono)-naftalen-2-(1*H*)-ona;
 (*E*)-4-((2-(5-cloro- 3-(trifluorometil)piri dini-2-il)-2-2- metil-hidrazono) metil) benzeno-1,3-diol;
 (*E*)- 2-(3,4-dimetilfenilamino)-*N'*-(4-morfolino-3-nitrobenzilideno) acetoidrazida;
 15 (*Z*)-3-(2-nitro-5-(pirrolidin-1-il) fenil) hidrazono) quinuclidina;
 (*E*)- 2-((2-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il) hidrazono) metil)-5-(dietilamino) fenol;
 (3,4-dimetoxibenzilideno) hidrazida de ácido 3-carbazol-9-ilpropiônico; e
 (3,4-dimetoxibenzilideno) hidrazida de ácido (4,8-dimetilquinolin-2-ilsulfanil) acético.

155. Método de tratar ou evitar obesidade em um indivíduo, **CARACTERIZADO** pe-
 20 lo fato de que compreende administrar ao referido indivíduo em necessidade do referido tratamento de obesidade uma quantidade eficaz de um ou mais inibidores de TRPM5.

156. Método, de acordo com a reivindicação 155, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o referido inibidor de TRPM5 é um composto de acordo com a fórmula I:



ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo, em que

25 R^1 é arila C_{6-14} , heteroarila de 5 - 14 membros, cicloalquila C_{3-14} , cicloalquenila C_{3-14} , cicloeteroalquila de 3 - 14 membros, cicloeteroalquenila de 3 - 14 membros, e alquila C_{1-6} , cada um dos quais opcionalmente substituído;

R^2 é H, alquila C_{1-6} , arila C_{6-10} , ou arila C_{6-10} alquila (C_{1-6});

R^3 é H, alquila C_{1-6} , arila C_{6-10} , ou ciano;

30 R^4 é alquila C_{1-6} , arila C_{6-14} , heteroarila de 5 - 14 membros, cicloalquila C_{3-14} , cicloalquenila C_{3-14} , cicloeteroalquila de 3 - 14 membros, ou cicloeteroalquenila de 3 - 14 membros, cada um dos quais opcionalmente substituído, ou é ciano;

L^1 é ausente, ou é um ligante contendo 1 - 10 carbonos e/ou heteroátomos e que é opcionalmente substituído;

L^2 é ausente, ou é um ligante contendo 1 - 10 carbonos e/ou heteroátomos e que é opcionalmente substituído; ou

R^3 , R^4 , e L^2 , junto com o átomo de carbono ao qual L^2 e R^3 são ligados, formam um grupo selecionado a partir de arila C_{6-14} , heteroarila de 5 - 14 membros, cicloalquila C_{3-14} ,
5 cicloalquenila C_{3-14} , cicloeteroalquila de 3 - 14 membros, cicloeteroalquenila de 3 - 14 membros, cada um dos quais opcionalmente substituído;

em que o referido composto é administrado em uma quantidade suficiente para aumentar a liberação de GLP-1.

157. Método, de acordo com a reivindicação 156, **CARACTERIZADO** pelo fato de
10 que o composto de Fórmula I é selecionado a partir do grupo que consiste em:

4-((E)-((Z)-1-(2-(benzo[d]tiazol-2-1)hidrazono)-2-metil-propil) diazenil) benzoato de metila;

Ácido (E)- 2-(4-bromo-2-((2-(quinolin-8- il) hidrazono) metil) fenoxi) acético;

(E)-N'-(3,4-dimetoxibenzilideno)- 2-(naftaleno-1- il) acetoidrazida;

15 (E)-N'-(3,4-dimetoxibenzilideno)- 2-fenilaciclopropano-carboidrazida;

(E)- 3-cicloexenil-4-hidróxi-N'-(4-metoxibenzilideno)-butanoidrazida;

(E)-N'-(3,4-dimetoxibenzilideno)-4-hidroxiexanoidrazida;

Ácido 2-((Z)- 2-(fenila-((E)-feniladiazetil) metileno) hidrazinil) benzóico;

(E)-N'-(3,4-dimetoxibenzilideno)-2-(m-tolilóxi) acetoidrazida;

20 (E)-N'-(4-(alilóxi)- 3-metoxibenzilideno)- 2-(3-bromobenziltio)-acetoidrazida;

(E)-N'-(4-isopropilbenzilideno)biciclo[4.1.0]heptano-7-carboidrazida;

(Z)-1,3,3-trimetil-2-((E)-2-(2-(4-nitrofenil) hidrazono)-etilideno) indolina;

(E)-N'-(4-(dietilamino)-2-hidróxibenzilideno)-2-fenilaciclopropano carboidrazida;

(4-(trifluorometiltio)fenila)carbonoidrazonoil dicianida;

25 N-((E)-3-((Z)-2-(1,5-dimetil-2-oxoindolin-3-ilideno) hidrazinil)- 3-oxo-1-fenilprop-1-en-2-il)benzamida;

Ácido (Z)-2-(2-((1-butil-1H-indol-3-il) metileno) hidrazinil) benzóico;

(E)-4-((2-benzil-2-fenilidrazono) metil) piridina;

(Z)-N'-((1H-Pirrol-2-il) metileno) triciclo[3.3.1.^{1,3},⁷] decano-3-carboidrazida;

30 (Z)-1-(2-(4-(etil(2-hidroxietil) amino) fenila) hidrazono)-naftalen-2-(1H)-ona;

(E)-4-((2-(5-cloro- 3-(trifluorometil)piridini-2-il)-2- metil-hidrazono) metil) benzeno-1,3-diol;

(E)- 2-(3,4-dimetilfenilamino)-N'-(4-morfolino-3-nitrobenzilideno) acetoidrazida;

(Z)-3-(2-nitro-5-(pirrolidin-1-il) fenil) hidrazono) quinuclidina;

35 (E)- 2-((2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il) hidrazono) metil)-5-(dietilamino) fenol;

(3,4-dimetoxibenzilideno) hidrazida de ácido 3-carbazol-9-ilpropiónico; e

(3,4-dimetoxibenzilideno) hidrazida de ácido (4,8-dimetilquinolin-2-il)sulfanil) acético.

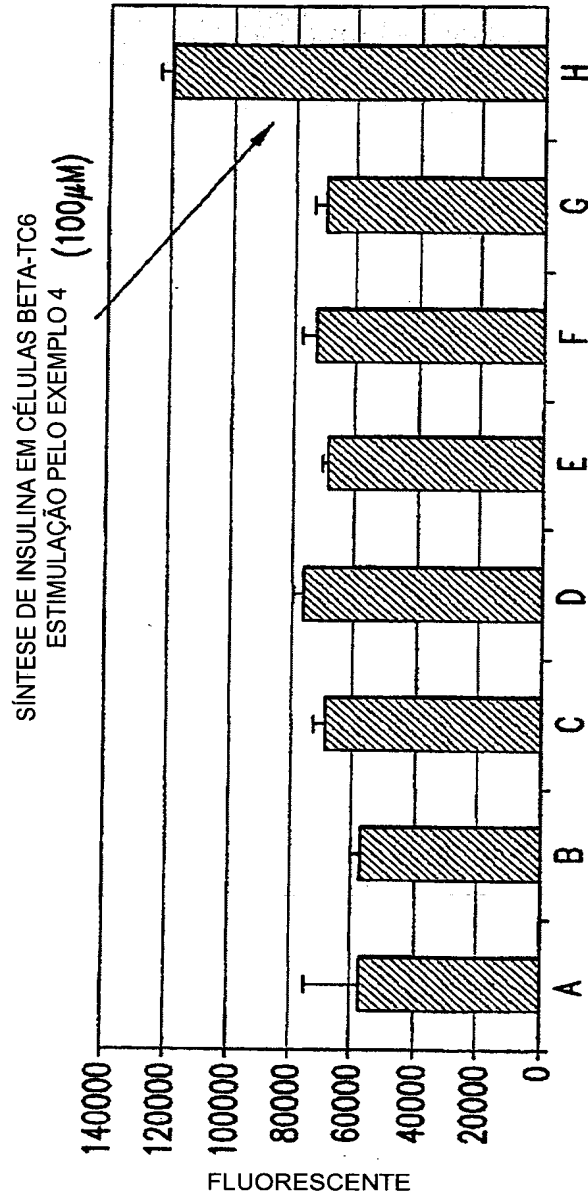


FIG.1A

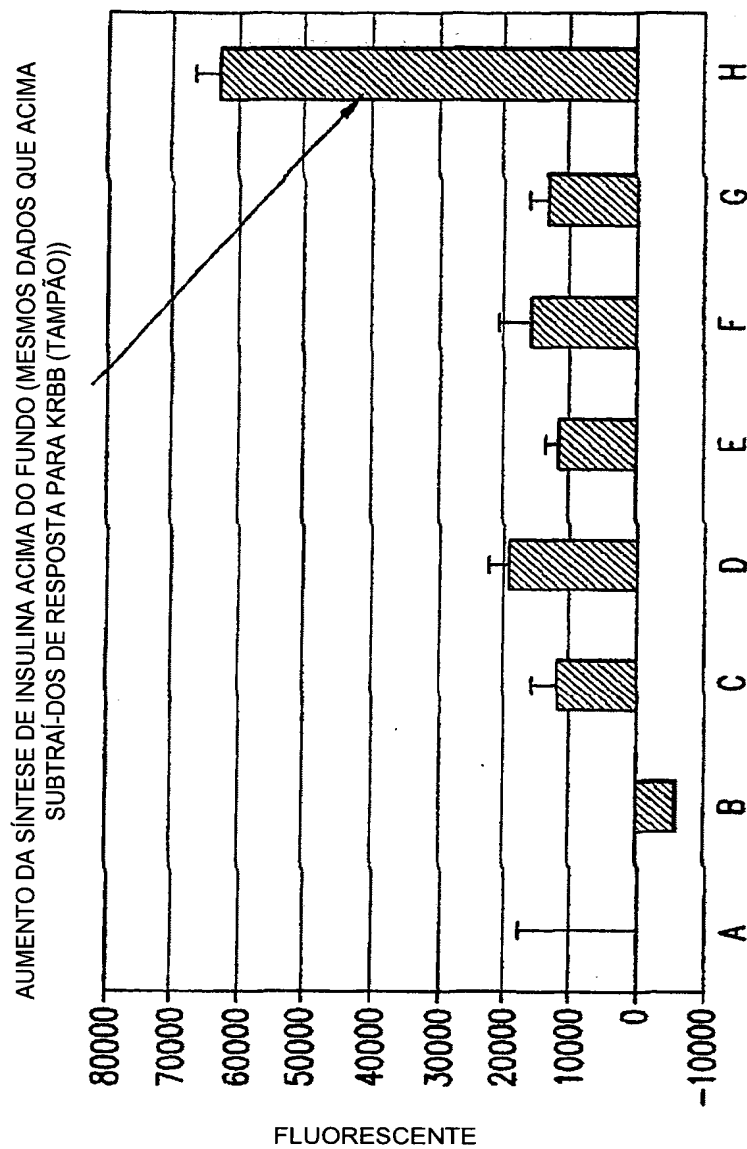


FIG.1B

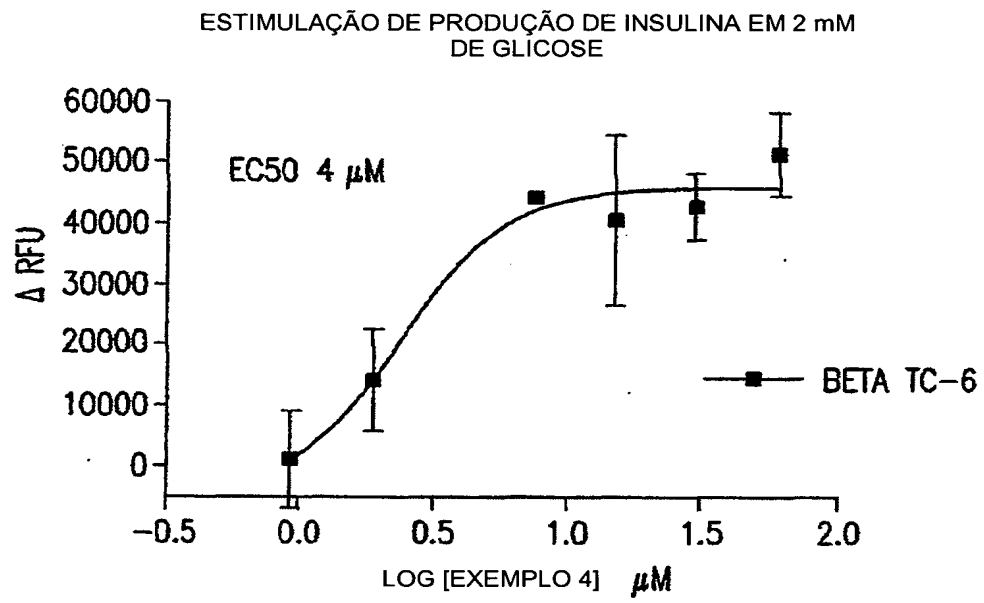


FIG.2

GLICOSE DEPENDENTE DE DOSE DO EXEMPLO 3 COM
 RELAÇÃO À TOLBUTAMIDA

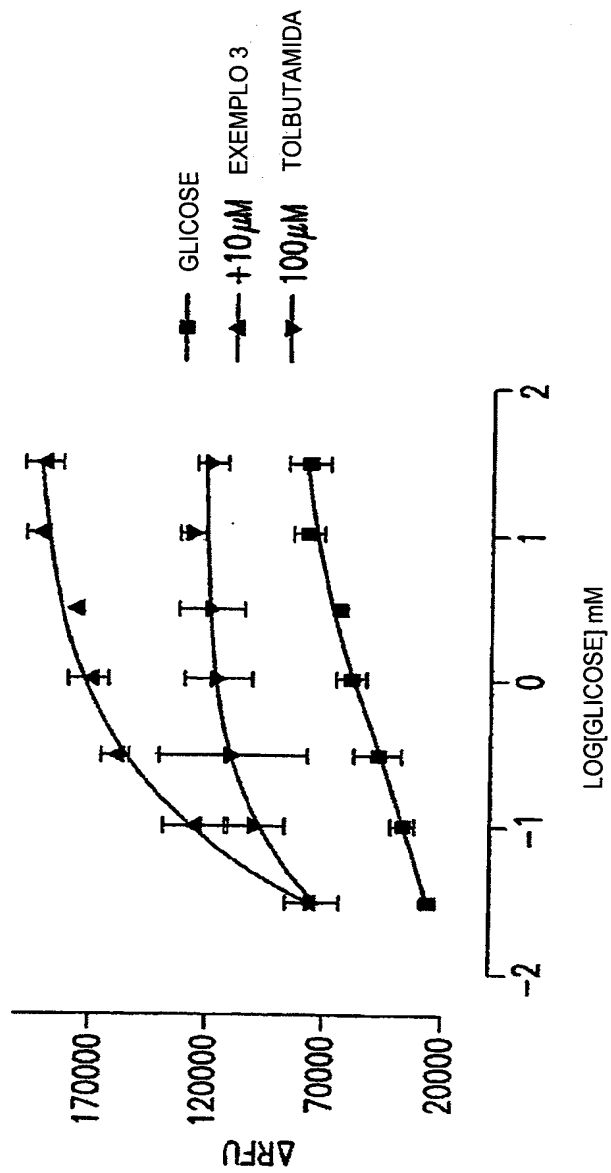
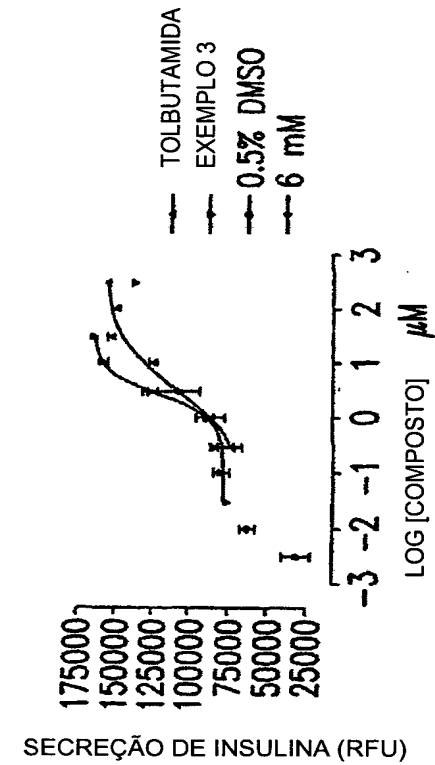


FIG.3

VALIDAÇÃO DA LINHAGEM DE INSULINOMA DE CÉLULA
BETA DE RATO COM MODILADORES KATP,
TOLBUTAMIDA (BLOQUEADOR) E DIAZÓXIDO

O INIBIDOR DE TRPM5 DO EXEMPLO 3 E O BLOQUEADOR DE
CANAL DE K-ATP TOLBUTAMIDA
AMBOS ESTIMULAM A SECREÇÃO DE INSULINA A PARTIR DAS
CÉLULAS TC6 BETA



DEMONSTRAÇÃO DA ESTIMULAÇÃO DE SECREÇÃO DE
INSULINA PELO INIBIDOR DE TRPM5 DO EXEMPLO 3 E PELO
ABRIDOR DIAZÓXIDO A KATP

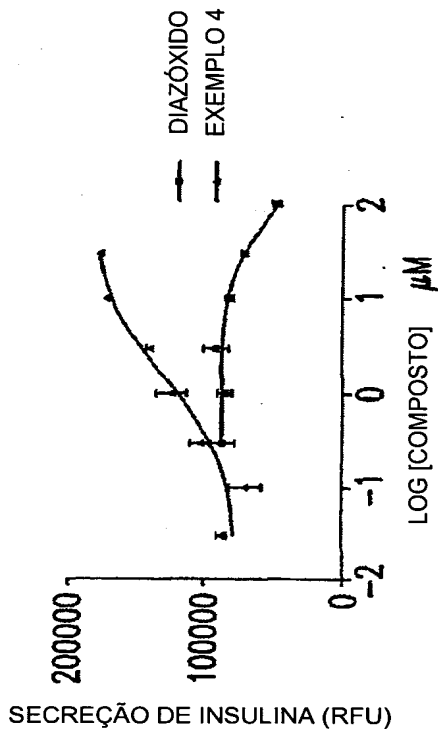


FIG.4

FALTA DE EFICÁCIA DOS PROMOTORES EM SECREÇÃO
DE INSULINA

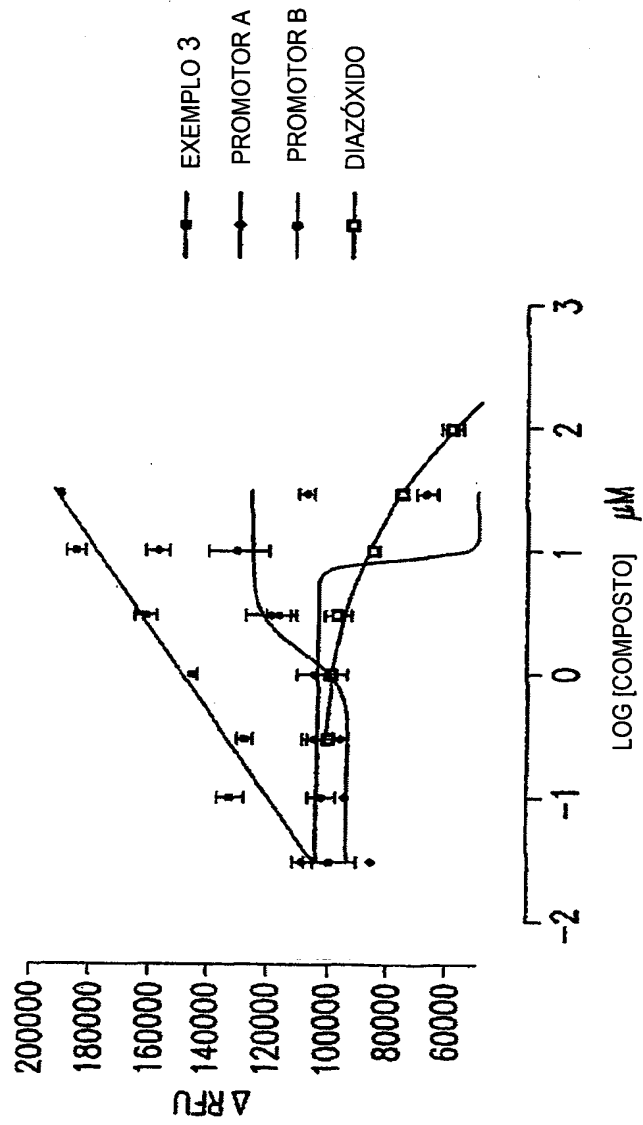


FIG.5

EFEITOS ADITIVOS DO EXEMPLO 4 E
TOLBUTAMIDA

ESTIMULAÇÃO DE PRODUÇÃO DE INSULINA

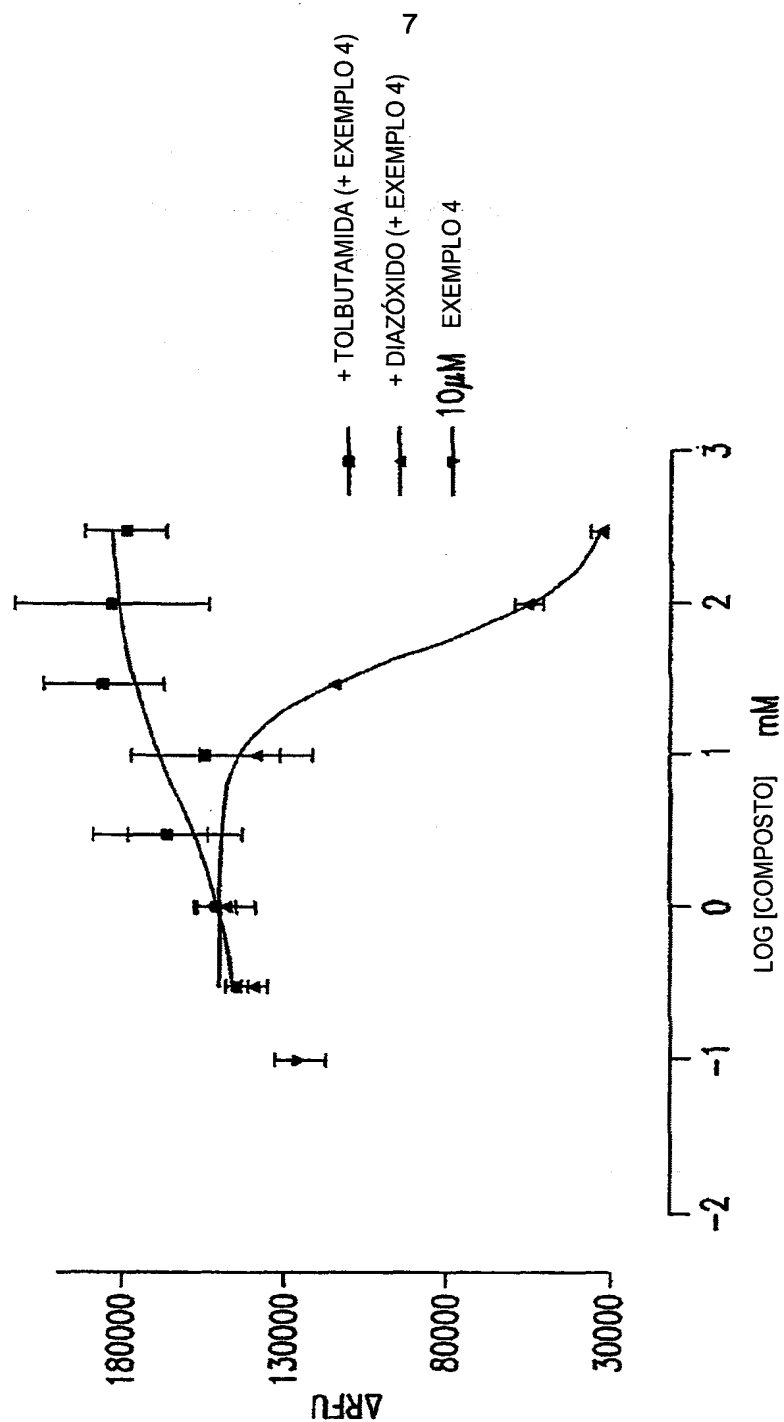


FIG.6

EXEMPLO 4 AUMENTA INSULINA DE MANEIRA DEPENDENTE DE GLICOSE
DIFERENTE DA TOLBUTAMIDA

AMBOS OS COMPOSTOS EM NÍVEIS PRÓXIMOS DO MÁXIMO DE
ESTIMULAÇÃO DE INSULINA

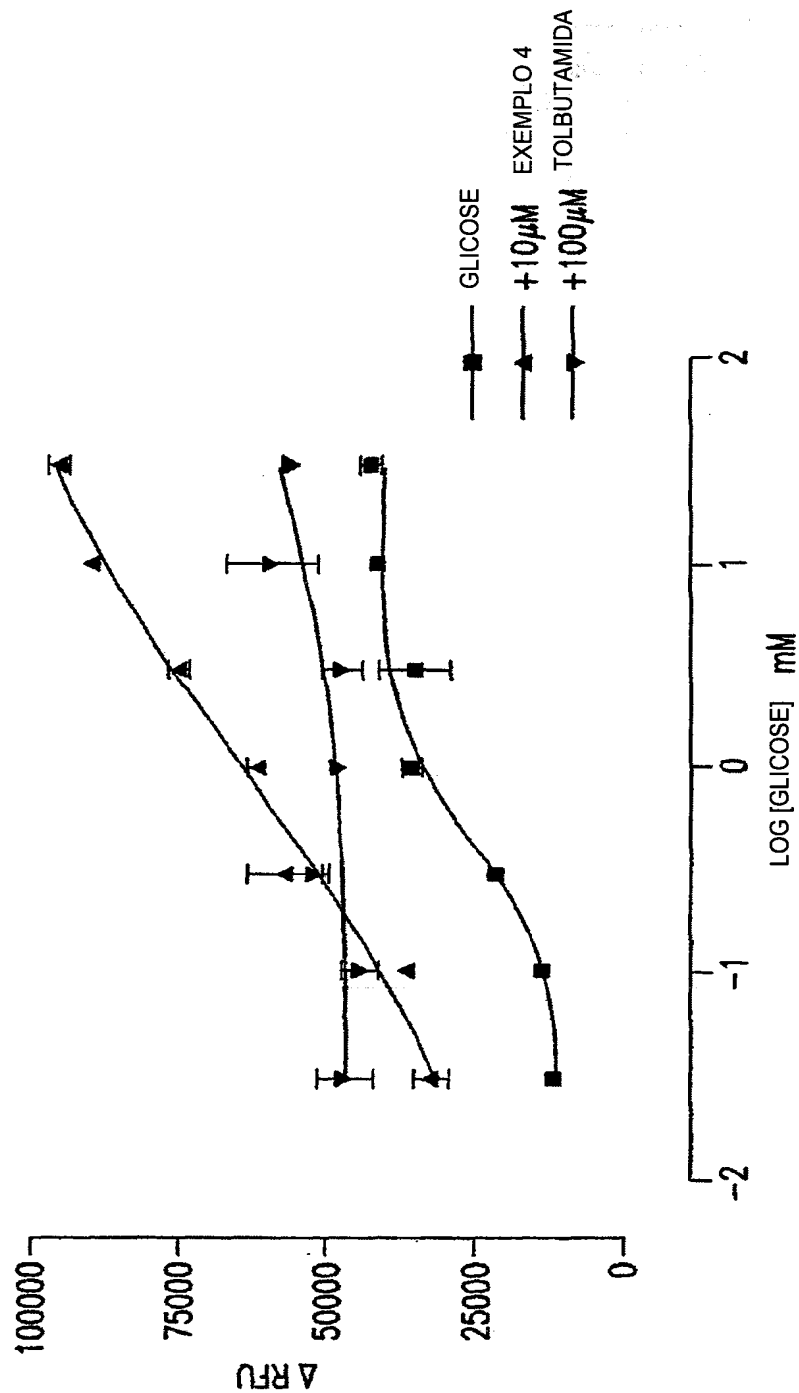


FIG.7

RESPOSTA DE DOSE DE GLIBENCLAMIDA

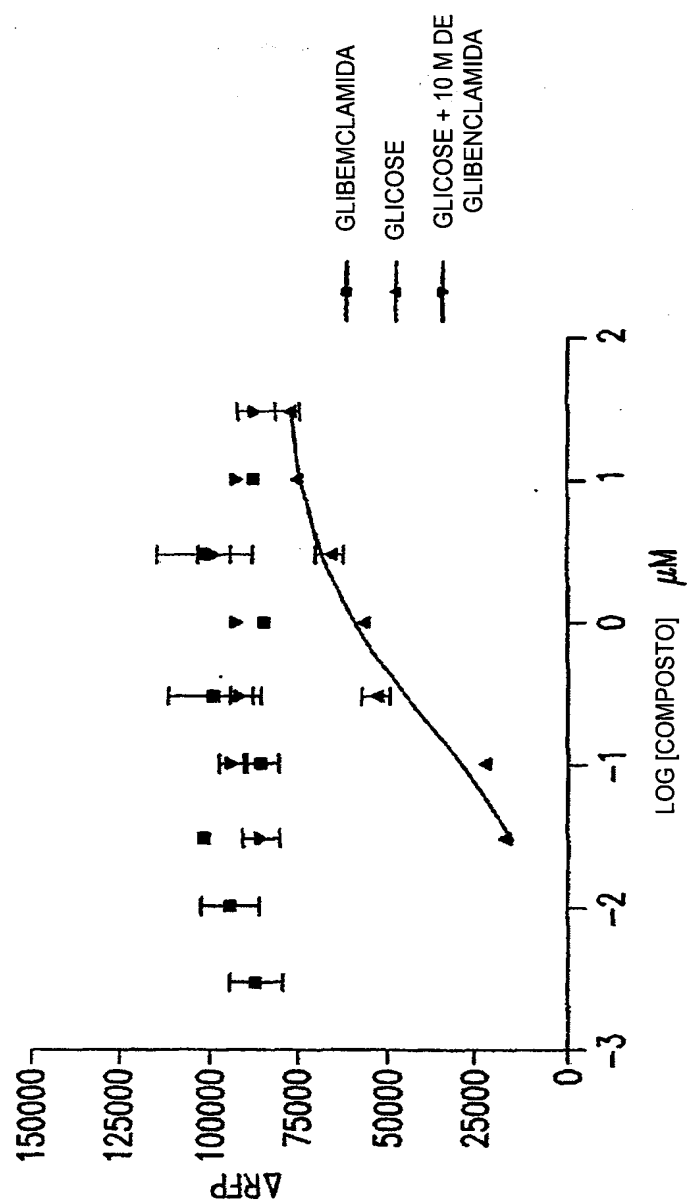


FIG.8

RESPOSTA DE DOSE DE DIVERSOS COMPOSTOS NA PRESENÇA
DE 100 μM DE TOLBUTAMIDA

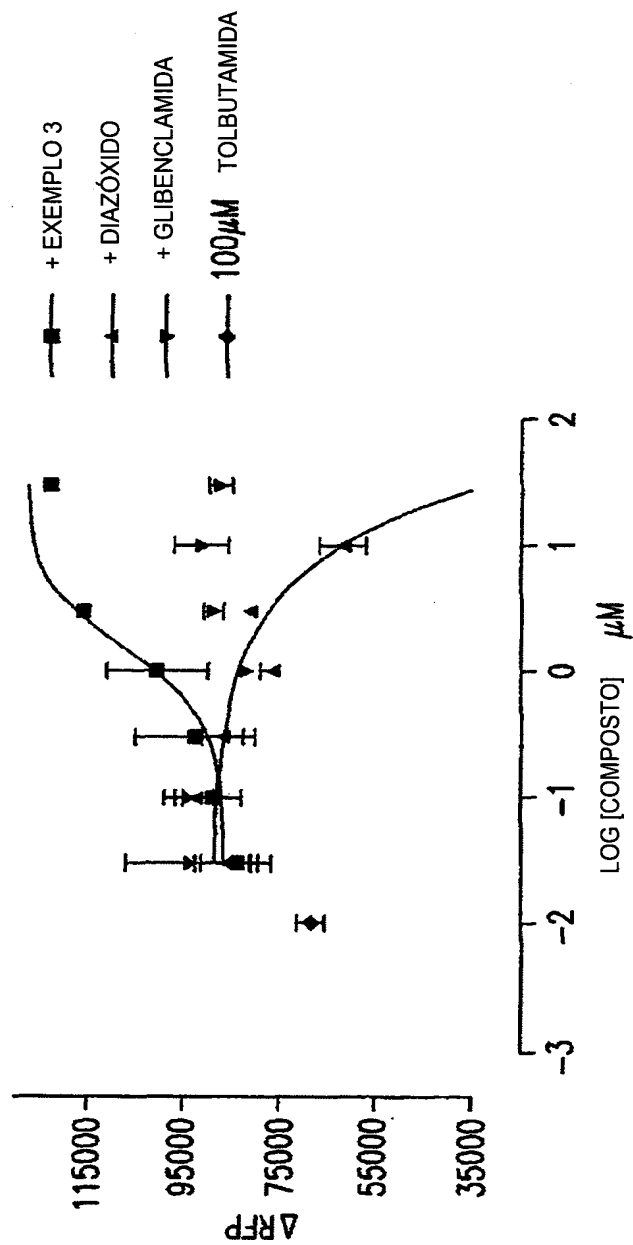


FIG.9

RESPOSTA DE DOSE DOS DIVERSOS COMPOSTOS NA PRESENÇA DE 300 μ M DE DIAZÓXIDO

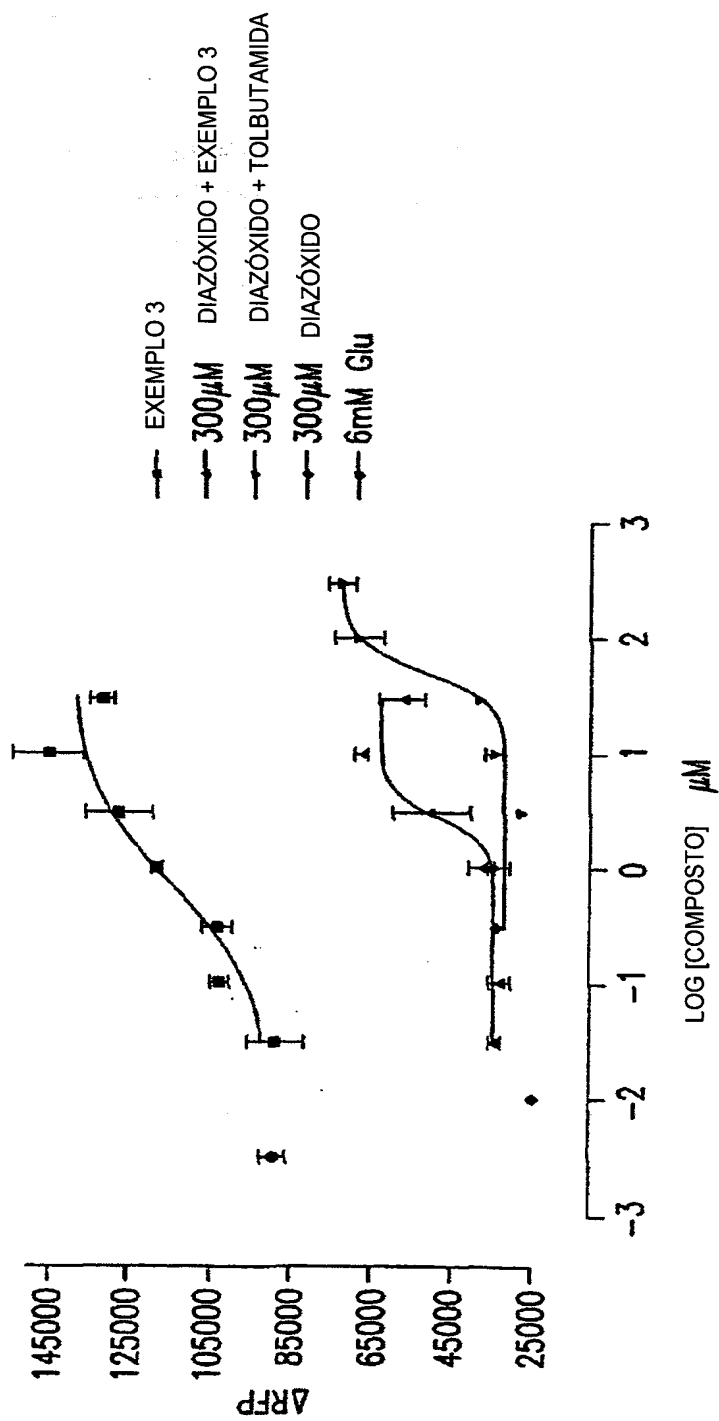
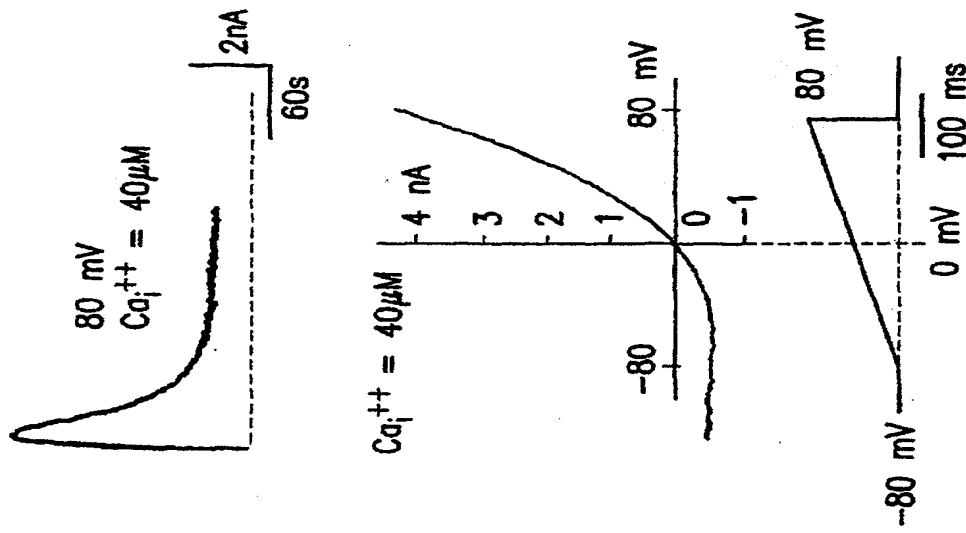


FIG.10

TRPM5 CLONADAS EM CÉLULAS HEK



CÉLULAS BETA TC-6

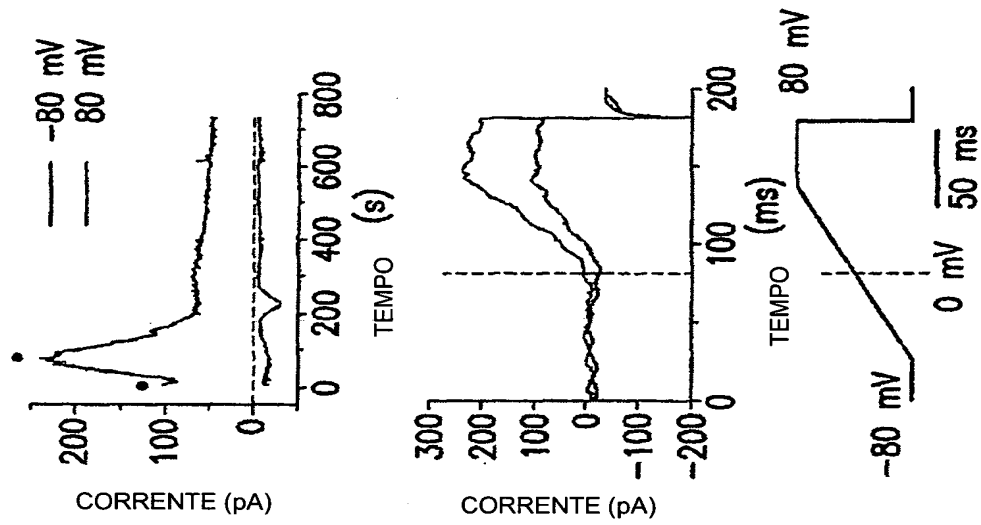


FIG.11

A CORRENTE ATIVADA A Ca^{++} EM CÉLULAS BETA TC6 MOSTRA A
DEPENDÊNCIA DE TEMPERATURA SIMILAR ÀQUELA OBSERVADA
COM O CANAL DE TRPM5 COMO REPORTADO POR TALAVERA ET
AL., NATURE 2005

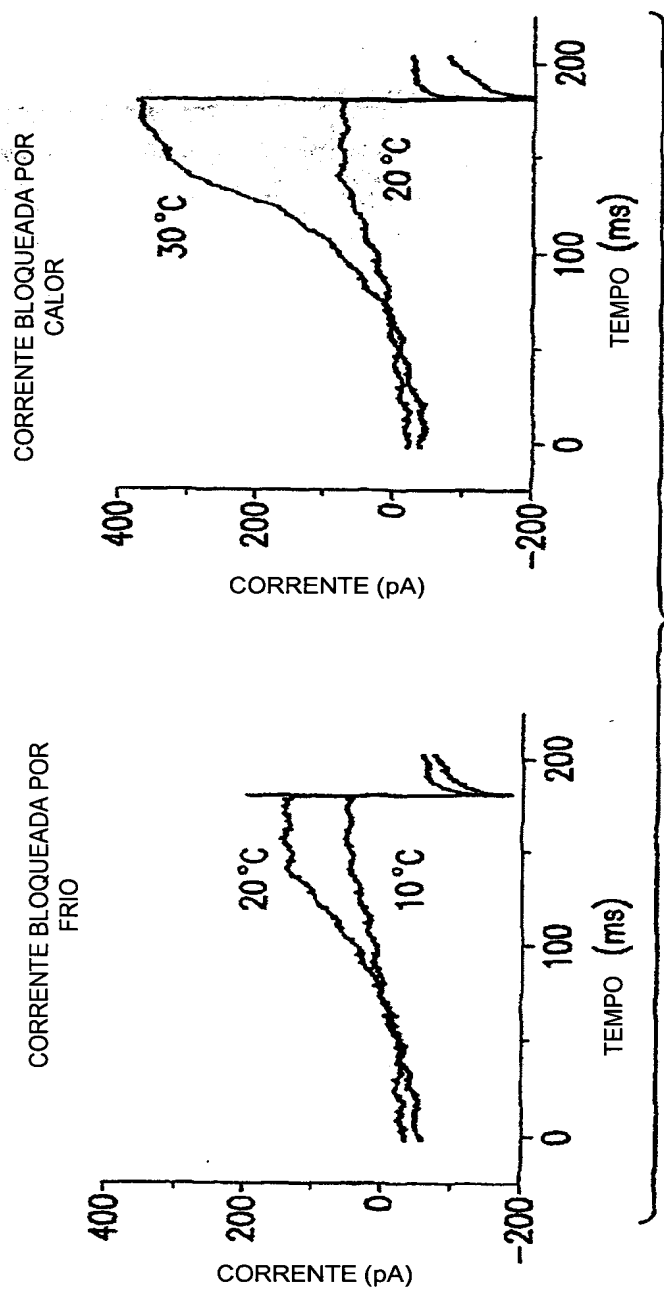


FIG.12

O INIBIDOR DE CANAL DE ÍON TRPM5, EXEMPLO 4,
BLOQUEIA A CORRENTE ATIVADA A Ca^{++} EM CÉLULAS
BETA TC6

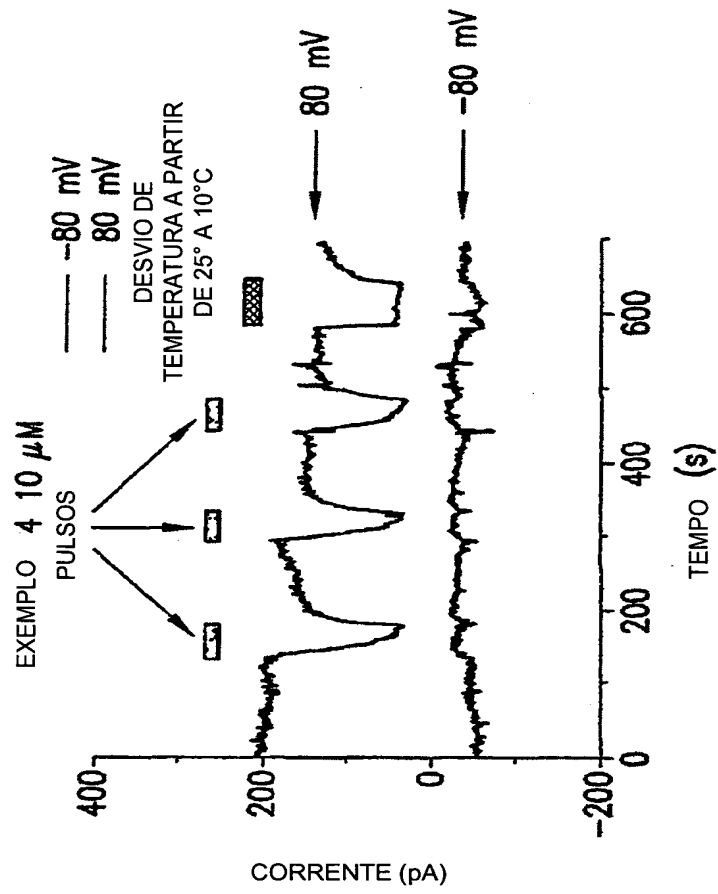


FIG.13

MTRPM5 ESTÁ PRESENTE EM CÉLULAS BETA TC6 DE
RATO POR ANÁLISE RT-PCR

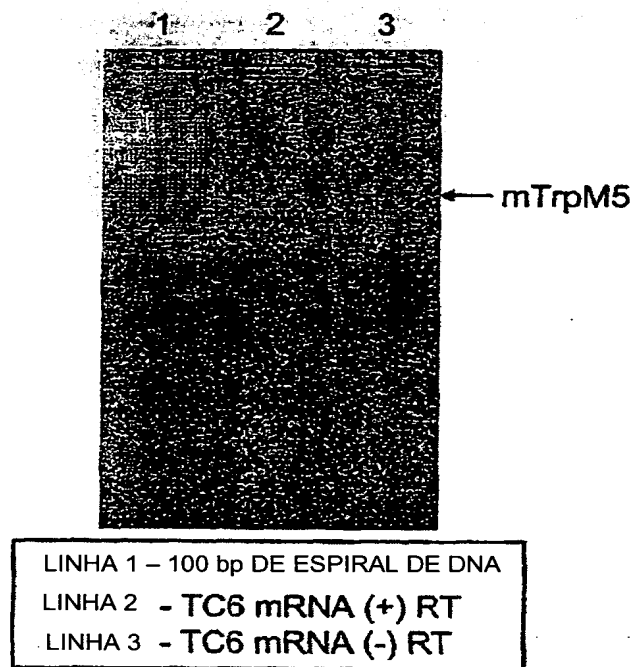


FIG.14

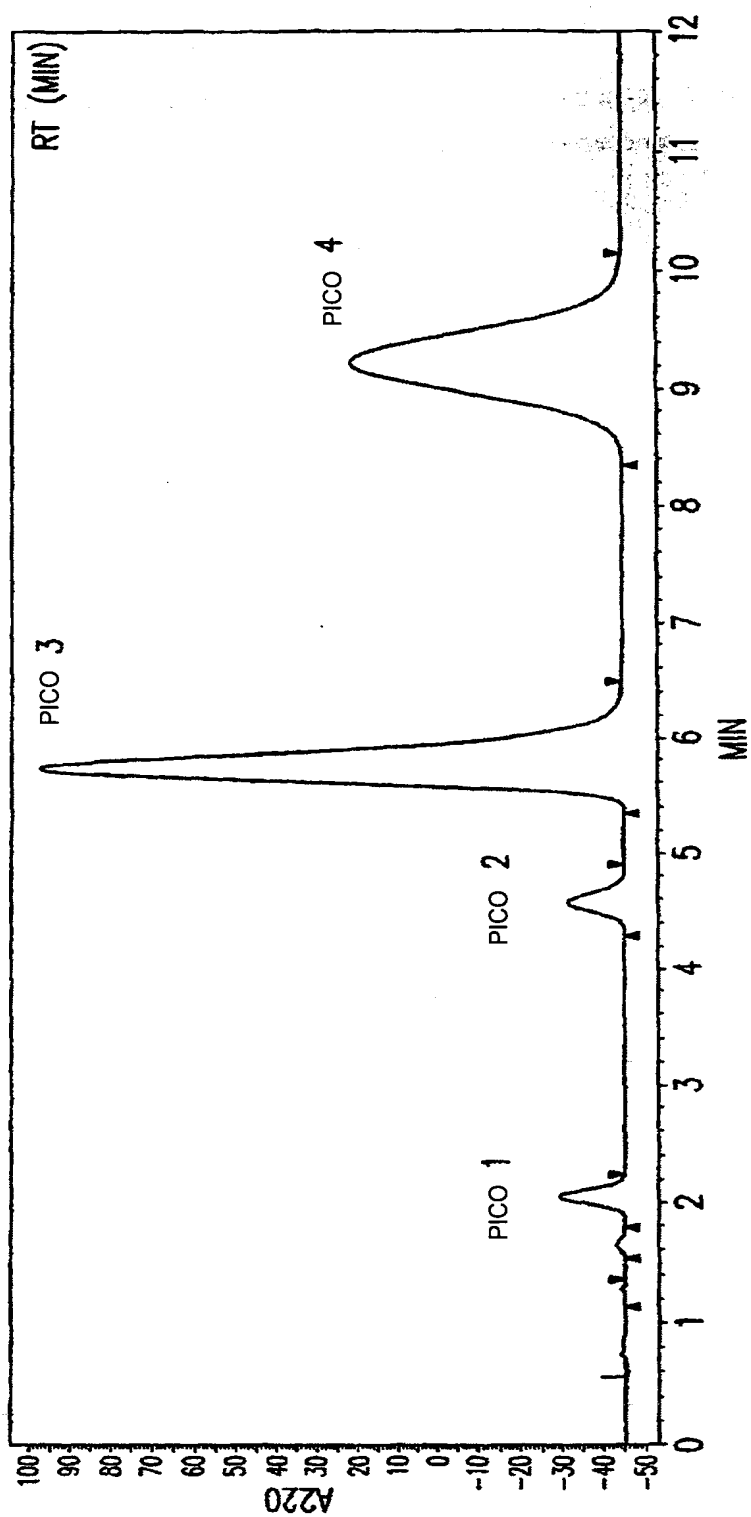


FIG.15

LIBERAÇÃO DE GLP-1 EM CÉLULAS GLUTAG EM RESPOSTA À
GLICOSE E MODULADORES DE TRPM5

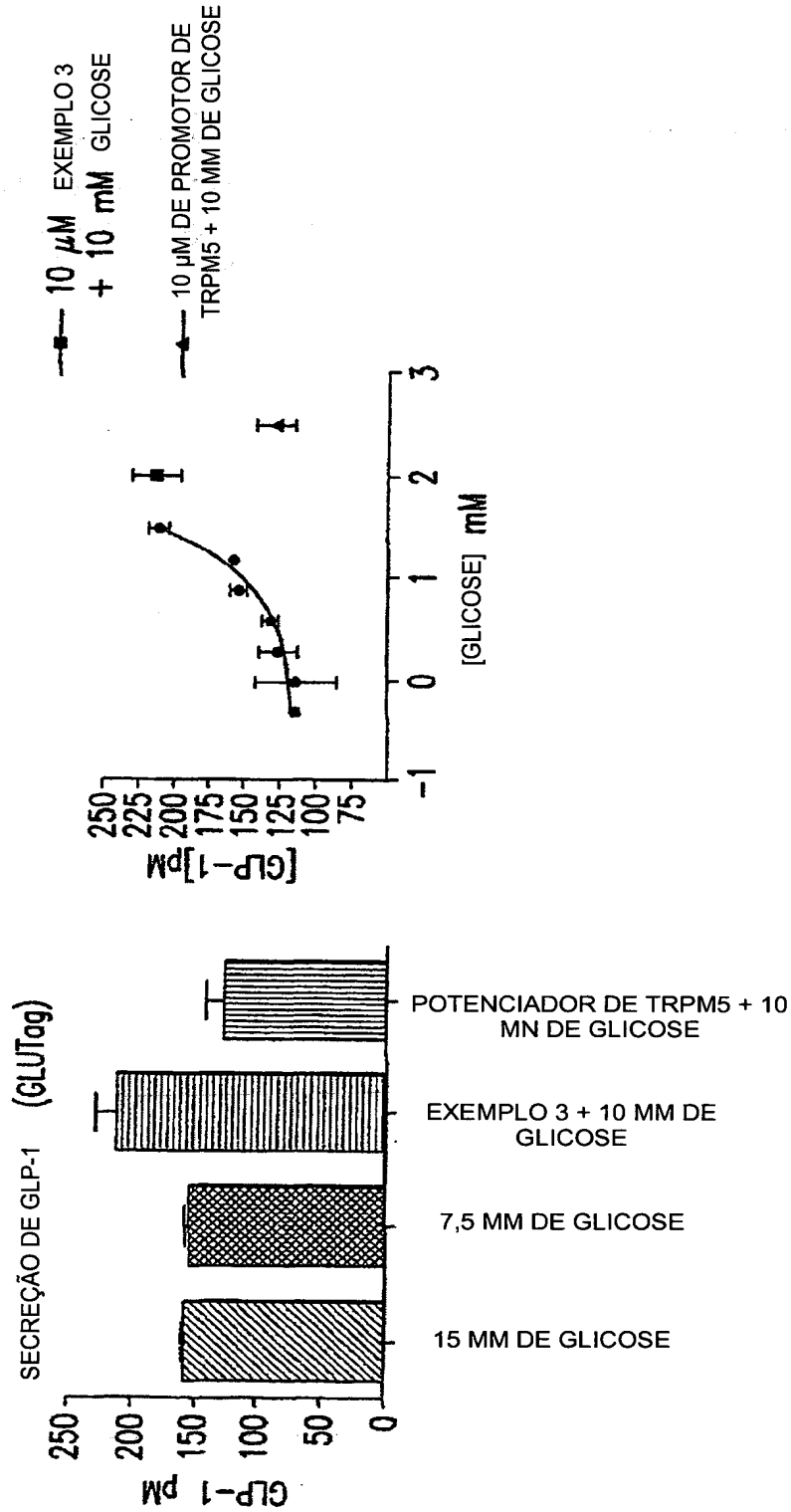


FIG.16

LIBERAÇÃO DE GLP-1 EM CÉLULAS GLUTAG EM RESPOSTA
A EXEMPLO 3 E EXEMPLO 23 COM 12,5 mM DE GLICOSE

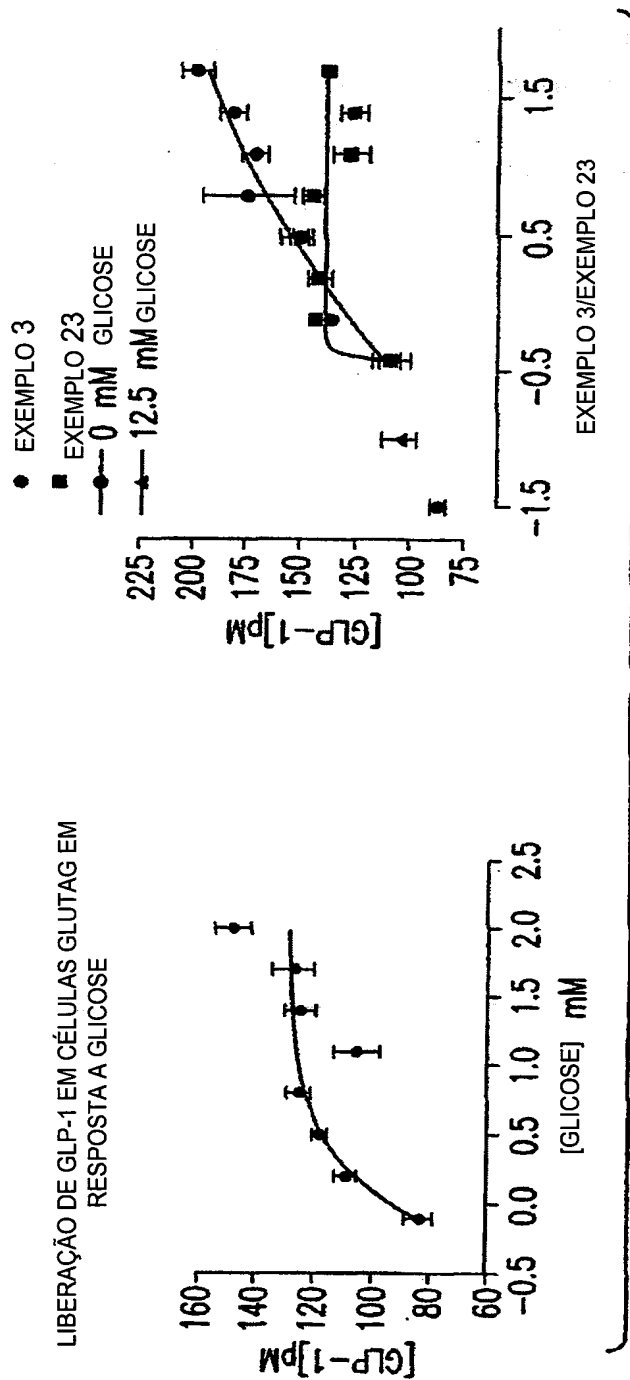


FIG.17

LIBERAÇÃO DE GLP-1 EM CÉLULAS GLUTAG EM RESPOSTA
A EXEMPLO 3 E EXEMPLO 23 COM 3,3 MM DE GLICOSE

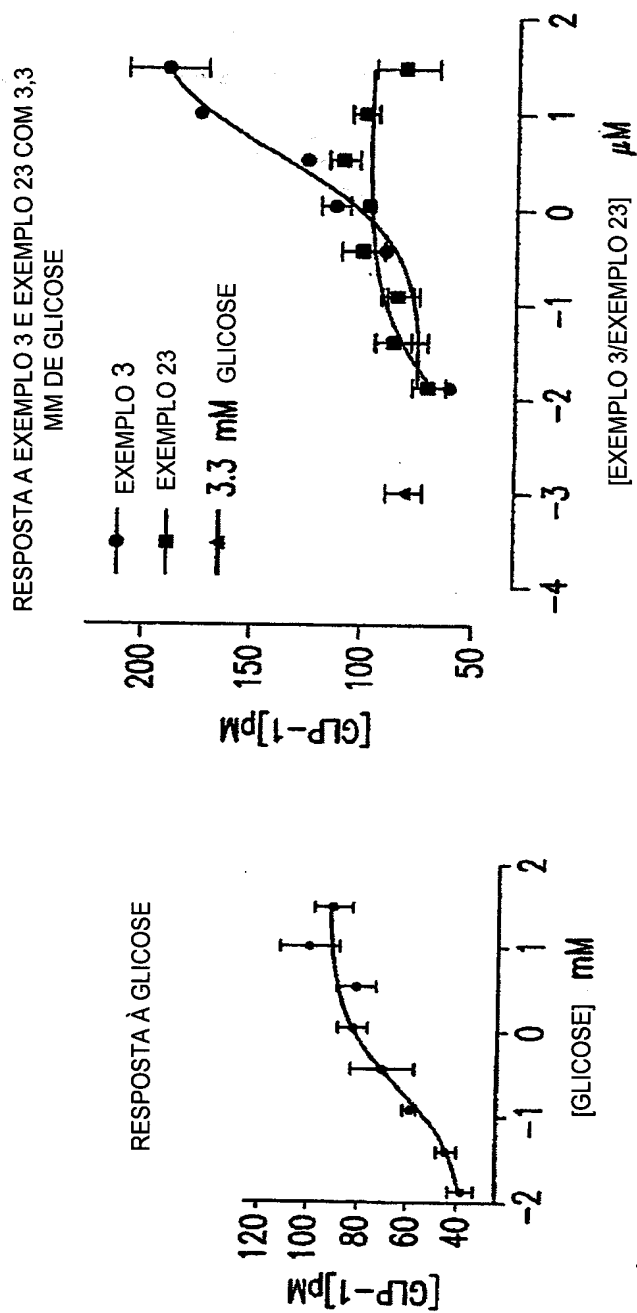
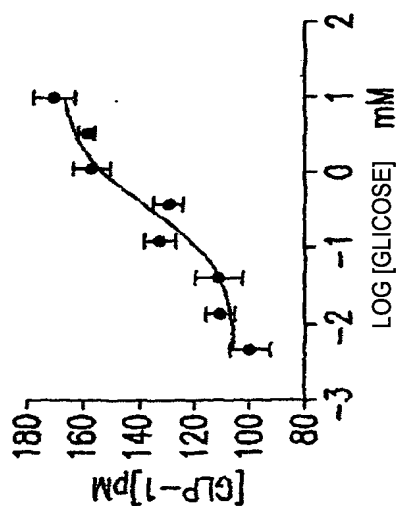
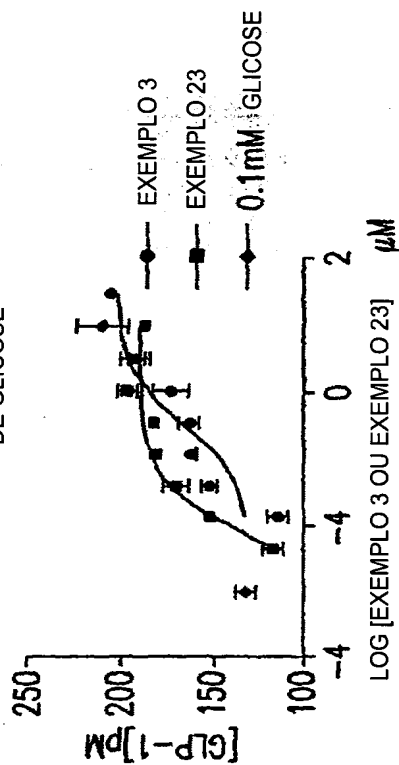


FIG.18

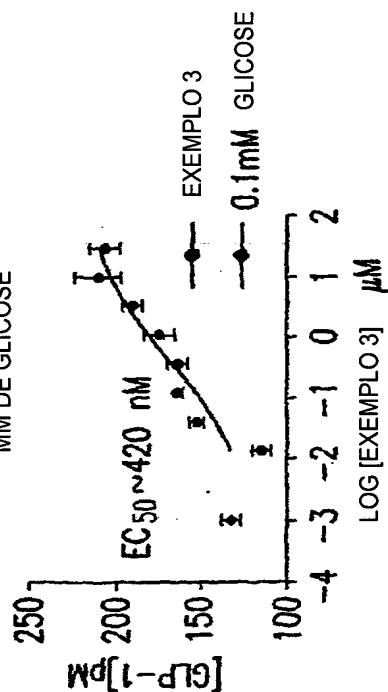
CURVA DE RESPOSTA DE GLICOSE



RESPOSTA AO EXEMPLO 3 & EXEMPLO 23 COM 0,1 MM DE GLICOSE



RESPOSTA AO EXEMPLO 3 COM 0,1 MM DE GLICOSE



RESPOSTA AO EXEMPLO 23 COM 0,1 MM DE GLICOSE

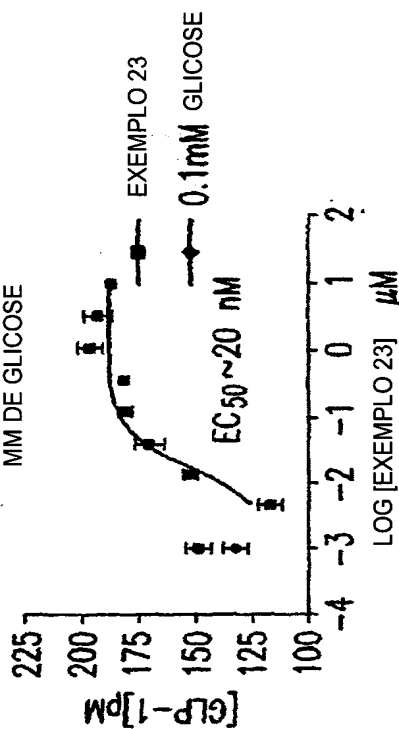


FIG.19

RESUMO

“USO DE INIBIDOR DE TRPM5 PARA REGULAR INSULINA E A LIBERAÇÃO DE GLP-1”

5 A presente invenção está direcionada a métodos de aumentar a liberação de insulina, liberação de GLP-1, e a sensibilidade de insulina, métodos de aumentar a expressão genética de insulina, métodos de reduzir a secreção e esvaziamento gástrico e secreção de glucagons, e métodos de inibir a ingesta alimentar, e métodos de tratar diabetes melitus, síndrome de resistência à insulina, hiperglicemia e obesidade compreendendo administrar a um individuo uma quantidade eficaz de um inibidor de TRPM5.