



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

(21) **PI0616457-9 A2**

(22) Data de Depósito: 26/09/2006
(43) Data da Publicação: 21/06/2011
(RPI 2111)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 413/12 2006.01
A61K 31/4245 2006.01

(54) Título: **DERIVADOS DE FENIL-1,2 OXADIAZOLONA COM GRUPO FENILA, BEM COMO SEU USO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO OS MESMOS E SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO**

(30) Prioridade Unionista: 29/09/2005 EP 05 021235.6

(73) Titular(es): SANOFI-AVENTIS

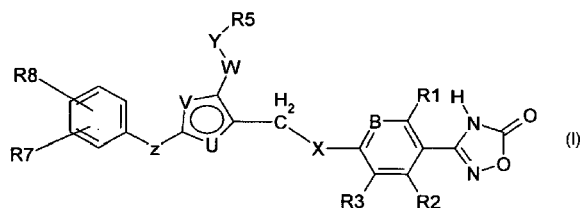
(72) Inventor(es): CORINNE TERRIER, HANS MATTER, HERVÉ MINOUX, JAN LEE, KAREN CHANDROSS, MAIKE GLIEN, MATTHIAS URMANN, PATRICK BERNADELLI, STEFANIE KEIL, WOLFGANG WENDLER

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006009298 de 26/09/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/039172 de 12/04/2007

(57) Resumo: DERIVADOS DE FENIL-1,2,OXADIAZOLONA COM GRUPO FENILA, BEM COMO SEU USO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO OS MESMOS E SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO. A invenção refere-se a derivados de fenil-1,2,4-oxadiazolona com grupo fenila e a seus sais fisiologicamente aceitáveis e derivados fisiologicamente funcionais apresentando atividade agonista de PPARdelta. Encontram-se descritos compostos de fórmula I, nos quais os radicais são como definidos, e seus sais fisiologicamente aceitáveis e processos para suas preparações. Os compostos são adequados para o tratamento e/ou a prevenção de distúrbios de metabolismo de ácidos graxos e distúrbios de utilização da glicose assim como de distúrbios em que está envolvida a resistência à insulina e distúrbios desmielinizantes e outros distúrbios neurodegenerativos do sistema nervoso central e do sistema nervoso periférico.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "DERIVADOS DE FENIL-1,2,OXADIAZOLONA COM GRUPO FENILA, BEM COMO SEU USO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO OS MESMOS E SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO".

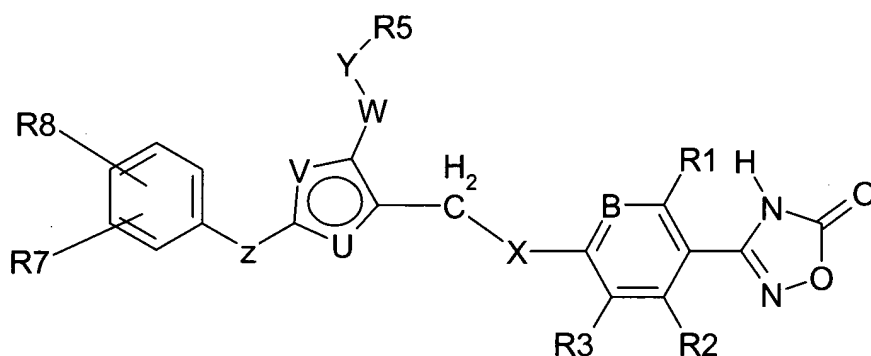
5 A presente invenção refere-se a derivados de fenil-1,2,4-oxadiazolona com grupo fenila e a seus sais fisiologicamente aceitáveis e derivados fisiologicamente funcionais apresentando atividade agonista de PPARdelta.

 Agonistas de PPARdelta já foram descritos na técnica anterior
10 (por exemplo WO 01/00603, WO 02/092590, WO2004/080943, WO2005/054213 e WO2005/097786). Compostos compreendendo uma porção oxadiazolona como inibidores do fator Xa foram descritos no documento DE 101 12 768 A1, agentes hipoglicêmicos orais no documento WO 96/13264. Através do documento WO 97/40017 compostos com um grupo
15 fenila ligado a heterociclos são conhecidos como moduladores de moléculas com unidades de reconhecimento de fosfotirosina. Derivados de benzeno como inibidores da esqualeno sintase e da farnesiltransferase protéica estão descritos no documento WO96/34851.

 A invenção baseia-se no objetivo de fornecer compostos, que
20 permitem a modulação terapeuticamente útil do metabolismo de lipídios e/ou carboidratos e são por conseguinte adequados para a prevenção e/ou o tratamento de doenças tais como diabetes tipo 2 e aterosclerose e das diversas sequelas das mesmas. Uma outra finalidade da invenção é tratar distúrbios desmielinizantes e outros distúrbios neurodegenerativos do sistema
25 nervoso central e do sistema nervoso periférico.

 Foi descoberta uma série de compostos que modulam a atividade dos receptores PPA. Os compostos são adequados em particular para ativar o PPARdelta ou PPARdelta e PPARalfa, sendo no entanto possível que a grau da ativação relativa varie dependendo dos compostos.

30 Os compostos da presente invenção são descritos pela fórmula I:



fórmula I

em que

B é C(R4) ou N;

- 5 R1 é H, halogênio, (C1-C8) alquila, (C0-C4) alquilenio-O-
(C0-C4) alquilenio-H, (C0-C2) alquilenio-O-(C0-C2) alquilenio-(C3-C6) cicloal-
quila, SCH3, CN, em que alquila e alquilenio são não-substituídos ou mono,
di- ou trissubstituídos com F;

R2, R3, R4 sejam independentemente

- 10 H, halogênio, (C1-C8) alquila, (C0-C4) alquilenio-O-
(C0-C4) alquilenio-H, SCH3, CN, em que alquila e alquilenio são não-
substituídos ou mono, di- ou trissubstituídos com F;

X é O, S, S(O), S(O)2, O-CH2, S-CH2, CH2-O, CH2-S;

um de U e V é N o outro é S ou O;

- 15 W seja uma ligação, (C1-C8) alquilenio, (C2-C8) alqueni-
leno, (C0-C6) alquilenio-(C3-C6) cicloalquilenio, (C3-C6) cicloalquilenio-(C1-
C6) alquilenio, em que alquilenio e alquilenio e cicloalquilenio são não-
substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos com OH e F;

Y seja uma ligação, O, S, S(O), S(O)2, N(R6) e

- 20 R5 é H, (C1-C8) alquila, (C0-C4) alquilenio-(C3-C13) cicloalquila,
(C0-C4) alquilenio-(C6-C14) arila, (C2-C8) alqueni-
la, (C0-C4) alquilenio-(C3-C15) heterocicloalqueni-
la, (C0-C4) alquilenio-(C5-C15) heteroarila, (C0-C4) alquilenio-CO-(C1-C4) alqui-
la, (C0-C4) alquilenio-CO-(C0-C4) alquilenio-(C3-C13)cicloalquila, (C0-C4)
alquilenio-CO-(C0-C4) alquilenio-(C6-C10)arila, (C0-C4) alquilenio- CO-(C0-

C4) alquilenos- (C3-C15) heterocicloalquila, (C0-C4) alquilenos- CO-(C0-C4)
 alquilenos- (C3-C15) heterocicloalquenila, (C0-C4) alquilenos- CO-(C0-C4)
 alquilenos- (C5-C15) heteroarila, SO₂-(C1-C4)alquila, SO₂-(C0-C4) alquilenos-
 (C3-C13)cicloalquila, SO₂-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10) arila, SO₂-(C0-C4)
 5 alquilenos-(C3-C15) heterocicloalquila, SO₂-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15) hete-
 rocicloalquenila, SO₂-(C0-C4) alquilenos-(C5-C15) heteroarila, CO-O-(C0-C4)
 alquilenos-(C6-C10) arila, CO-O-(C1-C4) alquila, CO-O-(C0-C4) alquilenos-
 (C3-C13)cicloalquila, CO-O-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15)heterocicloalquila,
 CO-O-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15)heterocicloalquenila, CO-O-(C0-C4) alqui-
 10 lenos-(C5-C15)heteroarila, CO-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos-
 (C6-C10) arila, CO-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos-H, CO-N((C0-
 C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos- (C3-C13)cicloalquila, CO-N((C0-C4) al-
 quilenos-H)-(C0-C4) alquilenos- (C3-C15) heterocicloalquila, CO-N((C0-C4)
 alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos- (C3-C15) heterocicloalquenila, CO-N((C0-
 15 C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos- (C5-C15) heteroarila, SO₂-N((C0-
 C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C6-C10)arila, SO₂-N((C0-C4)alquilenos-
 H)- (C0-C4)alquilenos-H, SO₂-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C3-
 C13)cicloalquila, SO₂-N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C3-
 C15)heterocicloalquila, SO₂-N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C3-
 20 C15)heterocicloalquenila, SO₂-N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C5-
 C15)heteroarila em que alquila e alquilenos são não-substituídos ou mono-,
 di- ou trissubstituídos com F, S-(C1-C4) alquila, SO-(C1-C4) alquila, SO₂-
 (C1-C4) alquila, CO-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos-H, N((C0-C4)
 alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos-H, CO-O(C1-C4) alquila, (C1-C4) alquila e O-
 25 (C0-C4) alquilenos-H e em que cicloalquila, arila, heterocicloalquila, heteroci-
 cloalquenila e heteroarila são não-substituídas ou mono-, di- ou trissubstituí-
 das com F, Cl, Br, CF₃, (C1-C4) alquila e (C0-C4)-alquilenos-O-(C0-C4) alqui-
 lenos-H,

com a condição de que,

30 se Y seja S, S(O) ou S(O)₂ então

R₅ seja diferente de SO₂-(C1-C4)alquila, SO₂-(C0-
 C4)alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, SO₂-(C0-C4)alquilenos-(C6C10)arila,

- SO₂-(C0-C4) alquilenno-(C3-C15)heterocicloalquila, SO₂-(C0-C4)alquilenno-(C3-C15)heterocicloalquenila, SO₂-(C0-C4)alquilenno-(C5-C15)heteroarila, SO₂-N((C0-C4)alquilenno-H)-(C0-C4)alquilenno-(C6-C10)arila, SO₂-N((C0-C4)alquilenno-H)-(C0-C4)alquilenno-H, SO₂-N((C0-C4)alquilenno-H)-(C0-C4)alquilenno-(C3-C13)cicloalquila, SO₂-N((C0-C4)alquilenno-H)-(C0-C4)alquilenno-(C3-C15)heterocicloalquila, SO₂-N((C0-C4)alquilenno-H)-(C0-C4)alquilenno-(C3-C15)heterocicloalquenila, SO₂-N((C0-C4)alquilenno-H)-(C0-C4)alquilenno-(C5-C15)heteroarila;
- com a condição de que,
- se Y seja uma ligação ou O então
- Z seja diferente de uma ligação;
- ou
- Y seja uma ligação,
- com a condição de que
- R5 seja CN, (C1-C8) alquila mono-, di- ou trissubstituída com F, CO-(C1-C4) alquila, CO-N((C0-C4) alquilenno-H)-(C0-C4) alquilenno-H, SO₂-N((C0-C4) alquilenno-H)-(C0-C4) alquilenno-H, N((C0-C4) alquilenno-H)-CO-(C0-C4) alquilenno-H, (C1-C6) alquilenno-(C3-C13) cicloalquila, (C3-C15) heterocicloalquila, (C3-C15) heterocicloalquenila, (C5-C15) heteroarila;
- ou
- Y seja O,
- com a condição de que
- R5 seja (C1-C8) alquila mono-, di- ou trissubstituída com F, CO-(C1-C4) alquila, CO-O-(C0-C4) alquilenno-(C6-C10) arila, CO-O-(C0-C4) alquilenno-(C3-C13)cicloalquila, CO-O-(C0-C4) alquilenno-(C3-C15)heterocicloalquila, CO-O-(C0-C4) alquilenno-(C3-C15)heterocicloalquenila, CO-O-(C0-C4) alquilenno-(C5-C15)heteroarila, CO-N((C0-C4) alquilenno-H)-(C0-C4) alquilenno-H, CO-N((C0-C4) alquilenno-H)-(C0-C4) alquilenno-(C6-C10) arila, CO-N((C0-C4)alquilenno-H)-(C0-C4) alquilenno-(C3-C13)cicloalquila, CO-N((C0-C4)alquilenno-H)-(C0-C4)alquilenno-(C3-C15)heterocicloalquila, CO-N((C0-C4)alquilenno-H)-(C0-C4)alquilenno-(C3-C15)heterocicloalquenila, CO-N((C0-C4)alquilenno-H)-(C0-C4) alquilenno-(C3-C13)cicloal-

quila, CO-N((C0-C4)alquilenno-H)-(C0-C4)alquilenno-(C5-C15)heteroarila, (C0-C4) alquilenno-(C3-C13) cicloalquila, (C0-C4) alquilenno-(C3-C15) heterocicloalquila, (C0-C4) alquilenno-(C3-C15) heterocicloalquenila, (C0-C4) alquilenno-(C5-C15) heteroarila, (C0-C4) alquilenno-N((C0-C4) alquilenno-H)-(C0-C4) alquilenno-H, (C0-C4) alquilenno-N((C0-C4) alquilenno-H)-(C0-C4) alquilenno-(C3-C13)cicloalquila, (C0-C4) alquilenno-N((C0-C4) alquilenno-H)-(C0-C4) alquilenno-(C6-C10)arila, (C0-C4) alquilenno-N((C0-C4) alquilenno-H)-(C0-C4) alquilenno-(C3-C15)heterocicloalquila, (C0-C4) alquilenno-N((C0-C4) alquilenno-H)-(C0-C4) alquilenno-(C3-C15)heterocicloalquenila, (C0-C4) alquilenno-N((C0-C4) alquilenno-H)-(C0-C4) alquilenno-(C5-C15)heteroarila;

R6 é H, (C1-C8) alquila, (C2-C8) alquenila, (C0-C4) alquilenno-(C3-C6) cicloalquila, em que alquila e alquen são não-substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos com F e O-(C0-C4)-alquilenno-H;

R5 e R6 junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados (Y = N(R6)) formam uma (C3-C15)-heterocicloalquila, uma (C3-C15)-heterocicloalquenila ou uma (C5-C15)-heteroarila que pode conter adicionalmente 1 a 3 heteroátomos N, O, S em que ainda os heteroátomos podem ser oxidados e que é não-substituído ou mono-, di- ou trissubstituído com halogênio, CN, CF₃, (C1-C4) alquila, (C0-C4) alquilenno-(C3-C6) cicloalquila, (C0-C4) alquilenno-O-(C0-C4) alquilenno-H, (C0-C4) alquilenno-O-(C0-C4) alquilenno-(C3-C6) cicloalquila, (C0-C4) alquilenno-O-(C0-C4) alquilenno-(C6-C10)arila, (C0-C4)alquilenno-O-(C0-C4)alquilenno-(C3-C15) heterocicloalquila, (C0-C4)alquilenno-O-(C0-C4)alquilenno-(C3-C15) heterocicloalquenila, (C0-C4)alquilenno-O-(C0-C4)alquilenno-(C5-C15) heteroarila, (C0-C4) alquilenno-S-(C1-C4) alquila, (C0-C4) alquilenno-SO-(C1-C4) alquila, (C0-C4) alquilenno-SO₂-(C1-C4) alquila, (C0-C4) alquilenno-CO-(C1-C4) alquila, (C0-C4) alquilenno-CO-(C6-C10)arila, (C0-C4) alquilenno-CO-(C3-C15)heterocicloalquila, (C0-C4) alquilenno-CO-(C3-C15)heterocicloalquenila, (C0-C4) alquilenno-CO-(C5-C15)heteroarila, (C0-C4) alquilenno-CO-N((C0-C4) alquilenno-H)-(C0-C4) alquilenno-H, (C0-C4)alquilenno-CO-N((C0-C4)alquilenno-H)-(C0-C4)alquilenno-(C3-C6)cicloalquila, (C0-C4)alquilenno-CO-N((C0-C4)alquilenno-H)-(C0-C4)alquilenno-(C6-C10)arila, (C0-C4)alquilenno-CO-N((C0-C4)alquilenno-H)-

(C0-C4)alquilenos-(C3-C15)heterocicloalquila, (C0-C4)alquilenos-CO-N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C3-C15)heterocicloalquenila, (C0-C4)alquilenos-CO-N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C5-C15) heteroarila, (C0-C4)alquilenos-N((C0-C4)alquilenos-H)-CO-(C1-C4)alquila, (C0-C4)alquilenos-N((C0-C4)alquilenos-H)-CO-(C0-C4)alquilenos-(C3-C6)cicloalquila, (C0-C4)alquilenos-N((C0-C4)alquilenos-H)-CO-(C0-C4)alquilenos-(C6-C10)arila, (C0-C4)alquilenos-N((C0-C4)alquilenos-H)-CO-(C0-C4)alquilenos-(C3-C15)heterocicloalquila, (C0-C4)alquilenos-N((C0-C4)alquilenos-H)-CO-(C0-C4)alquilenos-(C3-C15)heterocicloalquenila, (C0-C4)alquilenos-N((C0-C4)alquilenos-H)-CO-(C0-C4)alquilenos-(C5-C15)heteroarila, (C0-C4)alquilenos-(C6-C14)arila e (C0-C4)alquilenos-(C3-C15)heterocicloalquila, (C0-C4)alquilenos-(C3-C15)heterocicloalquenila, (C0-C4)alquilenos-(C5-C15)heteroarila sendo que heteroarila, heterocicloalquila e heterocicloalquenila podem ser mono- ou dissubstituídas com um resíduo oxo e em que alquila pode ser não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída com F;

Z seja uma ligação, (C1-C8)alquilenos, (C2-C8)alquenilenos, (C2-C8)alquilidenos, (C1-C6)alquilenos-O-(C1-C6)alquilenos;

R7, R8 são independentemente selecionados do grupo que consiste em H, halogênio, (C1-C8)alquila, (C0-C4)alquilenos-O-(C0-C4)alquilenos-H, SCF₃, SF₅, S(O)₂CF₃, (C0-C4)alquilenos-O-(C6-C12)arila, (C0-C4)alquilenos (C6-C12)arila, NO₂, em que alquila e alquilenos são não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituídos com F e arila é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída com halogênio, (C1-C4)alquila ou O-(C1-C4)alquila;

em todas as suas formas estereoisoméricas, formas enantioméricas e misturas em qualquer proporção, e seus sais fisiologicamente aceitáveis e formas tautoméricas.

Uma outra modalidade de acordo com a invenção são compostos de fórmula I, em que

R₂, R₃ são independentemente

H, halogênio, (C1-C8)alquila, (C0-C4)alquilenos-O-(C0-C4)alquilenos-H, SCH₃, CN, em que alquila e alquilenos são não-substituídos ou

mono, di- ou trissubstituídos com F;

R4 é H, (C1-C8) alquila, (C0-C4) alquilen-O-(C0-C4) alquilen-O-H em que alquila e alquilen são não-substituídos ou mono, di- ou trissubstituídos com F.

- 5 Uma outra modalidade de acordo com a invenção são compostos de fórmula I, em que

B é C(R4) e

R4 é H.

- 10 Uma outra modalidade de acordo com a invenção são compostos de fórmula I, em que

B é C(R4) e

R4 é H;

- 15 R1 é H, halogênio, (C1-C8) alquila, (C0-C4) alquilen-O-(C0-C4) alquilen-O-H, SCH₃, CN, em que alquila e alquilen são não-substituídos ou mono-, bi- ou trissubstituídos com F;

R₂, R₃, R₄ são independentemente

H, halogênio, (C1-C8) alquila, (C0-C4) alquilen-O-(C0-C4) alquilen-O-H, SCH₃, CN, em que alquila e alquilen são não-substituídos ou mono-, bi- ou trissubstituídos com F;

- 20 X é O, S, S(O), S(O)₂, O-CH₂, S-CH₂, CH₂-O, CH₂-S;
um de U e V é N o outro é S ou O;

- 25 W seja uma ligação, (C1-C8) alquilen, (C2-C8) alquilen, (C0-C6) alquilen-(C3-C6) cicloalquilen, (C3-C6) cicloalquilen-(C1-C6) alquilen, em que alquilen e alquilen e cicloalquilen são não-substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos com OH e F;

Y é N(R₆);

- 30 R₅ é H, (C1-C8) alquila, (C0-C4) alquilen-(C3-C13) cicloalquila, (C0-C4) alquilen-(C6-C14) arila, (C2-C8) alquilen, (C0-C4) alquilen-(C3-C15) heterocicloalquila, (C0-C4) alquilen-(C3-C15) heterocicloalquilen, (C0-C4) alquilen-(C5-C15) heteroarila, (C0-C4) alquilen-CO-(C1-C4) alquila, (C0-C4) alquilen-CO-(C0-C4) alquilen-(C3-C13) cicloalquila, (C0-C4) alquilen-CO-(C0-C4) alquilen-(C6-C10) arila,

(C0-C4) alquilenos- CO-(C0-C4) alquilenos- (C3-C15) heterocicloalquila, (C0-C4) alquilenos- CO-(C0-C4) alquilenos- (C3-C15) heterocicloalquenila, (C0-C4) alquilenos- CO-(C0-C4) alquilenos- (C5-C15) heteroarila, SO₂-(C1-C4)alquila, SO₂-(C0-C4) alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, SO₂-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10) arila, SO₂-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15) heterocicloalquila, SO₂-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15) heterocicloalquenila, SO₂-(C0-C4) alquilenos-(C5-C15) heteroarila, CO-O-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10) arila, CO-O-(C1-C4) alquila, CO-O-(C0-C4) alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, CO-O-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15)heterocicloalquila, CO-O-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15)heterocicloalquenila, CO-O-(C0-C4) alquilenos-(C5-C15)heteroarila, CO-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos- (C6-C10) arila, CO-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos-H, CO-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos- (C3-C13)cicloalquila, CO-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos- (C3-C15) heterocicloalquila, CO-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos- (C3-C15) heterocicloalquenila, CO-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos- (C5-C15) heteroarila, SO₂-N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C6-C10)arila, SO₂-N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-H, SO₂-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, SO₂-N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C3-C15)heterocicloalquila, SO₂-N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C3-C15)heterocicloalquenila, SO₂-N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C5-C15)heteroarila em que alquila e alquilenos são não-substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos com F, S-(C1-C4) alquila, SO-(C1-C4) alquila, SO₂-(C1-C4) alquila, CO-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos-H, N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos-H, CO-O(C1-C4) alquila, (C1-C4) alquila e O-(C0-C4) alquilenos-H e em que cicloalquila, arila e heterocicloalquila, heterocicloalquenila e heteroarila são não-substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos com F, Cl, Br, CF₃, (C1-C4) alquila e (C0-C4)-alquilen-O-(C0-C4) alquilenos-H;

R₆ é H, (C1-C8) alquila, (C2-C8) alquenila, (C0-C4) alquilenos-(C3-C6) cicloalquila, em que alquila e alquen são não-substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos com F e O-(C0-C4)-alquilenos-H;

R₅ e R₆ junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão li-

gados ($Y = N(R6)$) podem formar uma (C3-C15)-heterocicloalquila, uma (C3-C15)-heterocicloalquenila ou uma (C5-C15)-heteroarila que pode conter adicionalmente 1 a 3 heteroátomos N, O, S e que é não-substituído ou mono-, di- ou trissubstituído com halogênio, CN, CF₃, (C1-C4) alquila, (C0-C4) alquilenos-(C3-C6) cicloalquila, (C0-C4) alquilenos-O-(C0-C4) alquilenos-H, (C0-C4) alquilenos-O-(C0-C4) alquilenos-(C3-C6) cicloalquila, (C0-C4) alquilenos-O-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10)arila, (C0-C4)alquilenos-O-(C0-C4)alquilenos-(C3-C15) heterocicloalquila, (C0-C4)alquilenos-O-(C0-C4)alquilenos-(C3-C15) heterocicloalquenila, (C0-C4)alquilenos-O-(C0-C4)alquilenos-(C5-C15) heteroarila, (C0-C4) alquilenos-S-(C1-C4) alquila, (C0-C4) alquilenos-SO-(C1-C4) alquila, (C0-C4) alquilenos-SO₂-(C1-C4) alquila, (C0-C4) alquilenos-CO-(C1-C4) alquila, (C0-C4) alquilenos-CO-(C6-C10)arila, (C0-C4) alquilenos-CO-(C3-C15)heterocicloalquila, (C0-C4) alquilenos-CO-(C3-C15)heterocicloalquenila, (C0-C4) alquilenos-CO-(C5-C15)heteroarila, (C0-C4) alquilenos-CO-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos-H, (C0-C4)alquilenos-CO-N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C3-C6)cicloalquila, (C0-C4)alquilenos-CO-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C6-C10)arila, (C0-C4)alquilenos-CO-N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C3-C15)heterocicloalquila, (C0-C4)alquilenos-CO-N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C3-C15)heterocicloalquenila, (C0-C4)alquilenos-CO-N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C5-C15)heteroarila, (C0-C4) alquilenos-N((C0-C4) alquilenos-H)-CO-(C1-C4) alquila, (C0-C4) alquilenos-N((C0-C4) alquilenos-H)-CO-(C0-C4) alquilenos-(C3-C6) cicloalquila, (C0-C4) alquilenos-N((C0-C4) alquilenos-H)-CO-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10)arila, (C0-C4)alquilenos-N((C0-C4) alquilenos-H)-CO-(C0-C4)alquilenos-(C3-C15)heterocicloalquila, (C0-C4)alquilenos-N((C0-C4) alquilenos-H)-CO-(C0-C4)alquilenos-(C3-C15)heterocicloalquenila, (C0-C4)alquilenos-N((C0-C4) alquilenos-H)-CO-(C0-C4)alquilenos-(C5-C15)heteroarila, (C0-C4) alquilenos-(C6-C14) arila e (C0-C4) alquilenos-(C3-C15) heterocicloalquila, (C0-C4) alquilenos-(C3-C15) heterocicloalquenila, (C0-C4) alquilenos-(C5-C15) heteroarila sendo que heteroarila, heterocicloalquila e heterocicloalquenila podem ser mono- ou dissubstituídos com um resíduo oxo e em que alquila pode ser não-substituído ou mono-, di- ou trissubstituído com F;

Z seja uma ligação, (C1-C8) alquilenos, (C2-C8) alquilenos, (C2-C8) alquilideno, (C1-C6) alquilenos-O-(C1-C6) alquilenos;

R7, R8 são independentemente selecionados do grupo que consiste em H, halogênio, (C1-C8) alquila, (C0-C4) alquilenos-O-(C0-C4) alquilenos-H, SCF₃, SF₅, S(O)₂CF₃, (C0-C4) alquilenos-O-(C6-C12) arila, (C0-C4) alquilenos (C6-C12) arila, NO₂, em que alquila e alquilenos são não-substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos com F e arila é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituídas com halogênio, (C1-C4) alquila ou O-(C1-C4) alquila.

Uma outra modalidade de acordo com a invenção são compostos de fórmula I, em que

B é C(R4) e

R4 é H.

R1 é H, halogênio, (C1-C8) alquila, (C0-C4) alquilenos-O-(C0-C4) alquilenos-H, SCH₃, CN, em que alquila e alquilenos são não-substituídos ou mono-, bi- ou trissubstituídos com F;

R2, R3, R4 são independentemente

H, halogênio, (C1-C8) alquila, (C0-C4) alquilenos-O-(C0-C4) alquilenos-H, SCH₃, CN, em que alquila e alquilenos são não-substituídos ou mono-, bi- ou trissubstituídos com F;

X é O, S, S(O), S(O)₂, O-CH₂, S-CH₂, CH₂-O, CH₂-S;

um de U e V é N o outro é S ou O;

W seja uma ligação, (C1-C8) alquilenos, (C2-C8) alquilenos, (C0-C6) alquilenos-(C3-C6) cicloalquilenos, (C3-C6) cicloalquilenos-(C1-C6) alquilenos, em que alquilenos e alquilenos e cicloalquilenos são não-substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos com OH e F;

Y seja uma ligação, O, S, S(O), S(O)₂ e

R5 é H, (C1-C8) alquila, (C0-C4) alquilenos-(C3-C13) cicloalquila, (C0-C4) alquilenos-(C6-C14) arila, (C2-C8) alquilenos, (C0-C4) alquilenos-(C3-C15) heterocicloalquila, (C0-C4) alquilenos-(C3-C15) heterocicloalquilenos, (C0-C4) alquilenos-(C5-C15) heteroarila, (C0-C4) alquilenos-CO-(C1-C4)alquila, (C0-C4) alquilenos-CO-(C0-C4) alquilenos-(C3-C13)cicloalquila,

- (C0-C4) alquilenos-CO-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10)arila, (C0-C4) alquilenos-CO-(C0-C4) alquilenos- (C3-C15) heterocicloalquila, (C0-C4) alquilenos- CO-(C0-C4) alquilenos- (C3-C15) heterocicloalquenila, (C0-C4) alquilenos- CO-(C0-C4) alquilenos- (C5-C15) heteroarila, SO₂-(C1-C4)alquila, SO₂-(C0-C4)
- 5 alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, SO₂-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10) arila, SO₂-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15) heterocicloalquila, SO₂-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15) heterocicloalquenila, SO₂-(C0-C4) alquilenos-(C5-C15) heteroarila, CO-O-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10) arila, CO-O-(C1-C4) alquila, CO-O-(C0-C4)
- 10 alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, CO-O-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15)heterocicloalquila, CO-O-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15)heterocicloalquenila, CO-O-(C0-C4) alquilenos-(C5-C15)heteroarila, CO-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos- (C6-C10) arila, CO-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos-H, CO-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos- (C3-C13)cicloalquila, CO-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos- (C3-C15) heterocicloalquila, CO-
- 15 N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos- (C3-C15) heterocicloalquenila, CO-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos- (C5-C15) heteroarila, SO₂-N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C6-C10)arila, SO₂-N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-H, SO₂-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-
- 20 (C3-C13)cicloalquila, SO₂-N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C3-C15) heterocicloalquila, SO₂-N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C3-C15) heterocicloalquenila, SO₂-N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C5-C15)heteroarila em que alquila e alquilenos são não-substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos com F, S-(C1-C4) alquila, SO-(C1-C4) alquila, SO₂-(C1-C4) alquila, CO-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos-H, N((C0-C4)
- 25 alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos-H, CO-O(C1-C4) alquila, (C1-C4) alquila e O-(C0-C4) alquilenos-H e em que cicloalquila, arila e heterocicloalquila, heterocicloalquenila e heteroarila são não-substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos com F, Cl, Br, CF₃, (C1-C4) alquila e (C0-C4)-alquilenos-O-(C0-C4) alquilenos-H;
- 30 com a condição de que,
se Y seja S, S(O) ou S(O)₂ então
R₅ seja diferente de SO₂-(C1-C4)alquila, SO₂-(C0-

- C4)alquilen-(C3-C13)cicloalquila, SO₂-(C0-C4)alquilen-(C6-C10)arila,
 SO₂-(C0-C4)alquilen-(C3-C15)heterocicloalquila, SO₂-(C0-C4)alquilen-
 (C3-C15)heterocicloalquenila, SO₂-(C0-C4)alquilen-(C5-C15)heteroarila,
 SO₂-N((C0-C4)alquilen-H)-(C0-C4)alquilen-(C6-C10)arila, SO₂-N((C0-
 5 C4)alquilen-H)-(C0-C4)alquilen-H, SO₂-N((C0-C4)alquilen-H)-(C0-C4)
 alquilen-(C3-C13)cicloalquila, SO₂-N((C0-C4)alquilen-H)-(C0-C4)alquile-
 no-(C3-C15)heterocicloalquila, SO₂-N((C0-C4)alquilen-H)-(C0-C4)alquile-
 no-(C3-C15)heterocicloalquenila, SO₂-N((C0-C4)alquilen-H)-(C0-C4)alqui-
 leno-(C5-C15)heteroarila;
- 10 com a condição de que, se Y for uma ligação ou O en-
 tão
- Z seja diferente de uma ligação;
- ou
- Y seja uma ligação,
- 15 com a condição de que
- R5 seja CN, (C1-C8) alquila mono-, di- ou trissubstituí-
 da com F, CO-(C1-C4) alquila, CO-N((C0-C4) alquilen-H)-(C0-C4) alquile-
 no-H, SO₂-N((C0-C4) alquilen-H)-(C0-C4) alquilen-H, N((C0-C4) alquile-
 no-H)-CO-(C0-C4) alquilen-H, (C1-C6) alquilen- (C3-C13) cicloalquila,
 20 (C3-C15) heterocicloalquila, (C3-C15) heterocicloalquenila, (C5-C15) hete-
 roarila;
- ou
- Y é O,
- com a condição de que
- 25 R5 é (C1-C8) alquila mono-, di- ou trissubstituída com
 F, CO-(C1-C4) alquila, CO-O-(C0-C4) alquilen-(C6-C10) arila, CO-O-(C0-
 C4) alquilen-(C3-C13)cicloalquila, CO-O-(C0-C4) alquilen-(C3-C15)hetero-
 cicloalquila, CO-O-(C0-C4) alquilen-(C3-C15)heterocicloalquenila, CO-O-
 (C0-C4) alquilen-(C5-C15)heteroarila, CO-N((C0-C4) alquilen-H)-(C0-C4)
- 30 alquilen-H, CO-N((C0-C4) alquilen-H)-(C0-C4) alquilen-(C6-C10) arila,
 CO-N((C0-C4)alquilen-H)-(C0-C4) alquilen-(C3-C13)cicloalquila, CO-
 N((C0-C4)alquilen-H)-(C0-C4)alquilen-(C3-C15)heterocicloalquila, CO-

N((C0-C4)alquilenno-H)-(C0-C4) alquilenno-(C3-C13)cicloalquila, CO-N((C0-C4)alquilenno-H)-(C0-C4)alquilenno-(C3-C15)heterocicloalquilenno, CO-N((C0-C4)alquilenno-H)-(C0-C4) alquilenno-(C3-C13)cicloalquila, CO-N((C0-C4) alquilenno-H)-(C0-C4)alquilenno-(C5-C15)heteroarila, (C0-C4) alquilenno-(C3-C13)cicloalquila, (C0-C4) alquilenno-(C3-C15) heterocicloalquila, (C0-C4) alquilenno-(C3-C15) heterocicloalquilenno, (C0-C4) alquilenno-(C5-C15) heteroarila, (C0-C4) alquilenno-N((C0-C4) alquilenno-H)-(C0-C4) alquilenno-H, (C0-C4) alquilenno-N((C0-C4) alquilenno-H)-(C0-C4) alquilenno-(C3-C13)cicloalquila, (C0-C4) alquilenno-N((C0-C4) alquilenno-H)-(C0-C4) alquilenno-(C6-C10)arila, (C0-C4) alquilenno-N((C0-C4) alquilenno-H)-(C0-C4) alquilenno-(C3-C15)heterocicloalquila, (C0-C4) alquilenno-N((C0-C4) alquilenno-H)-(C0-C4) alquilenno-(C3-C15)heterocicloalquilenno, (C0-C4) alquilenno-N((C0-C4) alquilenno-H)-(C0-C4) alquilenno-(C5-C15)heteroarila;

Z seja uma ligação, (C1-C8) alquilenno, (C2-C8) alquilenno, (C2-C8) alquilenno, (C1-C6) alquilenno-O-(C1-C6) alquilenno;

R7, R8 são independentemente selecionados do grupo que consiste em H, halogênio, (C1-C8) alquila, (C0-C4) alquilenno-O-(C0-C4) alquilenno-H, SCF₃, SF₅, S(O)₂CF₃, (C0-C4) alquilenno-O-(C6-C12) arila, (C0-C4) alquilenno (C6-C12) arila, NO₂, em que alquila e alquilenno são não-substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos com F e arila é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída com halogênio, (C1-C4) alquila ou O-(C1-C4) alquila.

Uma outra modalidade de acordo com a invenção são compostos de fórmula I em que

R1 seja halogênio, (C1-C4) alquila, (C0-C4) alquilenno-O-(C0-C2) alquilenno-H, O-(C0-C2) alquilenno-(C3-C6) cicloalquila, em que alquila e alquilenno são não-substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos com F.

Uma outra modalidade de acordo com a invenção são compostos de fórmula I em que

W é (C1-C3) alquilenno;

Y é N(R6) e

R5 e R6 junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão li-

gados ($Y = N(R6)$) formam uma (C3-C7)-heterocicloalquila, uma (C4-C7)-heterocicloalquenila ou uma (C5-C8)-heteroarila que pode conter adicionalmente 1 a 2 heteroátomos N, O, S e que é não-substituído ou mono- ou disubstituído com F, CF₃, (C1-C3) alquila, (C0-C3) alquilen-O-(C0-C3) alquilen-H, SO₂-(C1-C3) alquila, CO-(C1-C3) alquila, CO-NH₂, NH-CO-(C1-C3) alquila, fenila, (C5-C6) heteroarila, (C3-C7) heterocicloalquila e (C4-C7) heterocicloalquenila, sendo que heterocicloalquila, heterocicloalquenila e heteroarila podem ser mono- ou disubstituídos com um resíduo oxo.

Uma outra modalidade de acordo com a invenção são compostos de fórmula I em que

W é (C1-C3) alquilenO;

Y é N(R6) e

R5 é H, (C1-C4) alquila, (C0-C3) alquilenO-(C3-C7) cicloalquila, (C0-C3) alquilenO-fenila, (C0-C3) alquilenO-(C3-C7) heterocicloalquila, (C0-C4) alquilenO-(C4-C7) heterocicloalquenila, (C0-C3) alquilenO-(C5-C6) heteroarila, CO-(C0-C3) alquila, CO-O-fenila, em que alquila e alquilenO podem ser mono-, di- ou trissubstituídos com F, S-(C1-C3) alquila, SO-(C1-C3) alquila, SO₂-(C1-C3) alquila, N((C0-C3) alquilenO-H)-(C0-C3) alquilenO-H, CO-O(C1-C3) alquila e O-(C0-C3) alquilenO-H e em que cicloalquila, fenila, heterocicloalquila, heterocicloalquenila e heteroarila são mono-, di- ou trissubstituídos com F e (C0-C4)-alquilenO-(C0-C4) alquilenO-H;

R6 é H, (C1-C3) alquila ou (C0-C3) alquilenO-(C3-C6) cicloalquila, em que alquila é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída com O-(C0-C4)-alquilenO-H; ou

Y for S, S(O), S(O)₂ e

R5 seja (C1-C3) alquila ou (C0-C3) alquilenO-(C3-C6) cicloalquila, em que alquila é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída com F; ou

Y é O e

R5 seja (C1-C4) alquila mono-, di- ou trissubstituída com F, CO-(C1-C3) alquila, (C0-C3) alquilenO-(C3-C6) cicloalquila, (C0-C3) alquilenO-(C3-C7) heterocicloalquila, (C0-C3) alquilenO-(C5-C8) heteroarila; ou

Z seja $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2-$, $-\text{CH=CH}-$.

Uma outra modalidade de acordo com a invenção são compostos de fórmula I em que

5 R1 é F, Cl, (C1-C4) alquila, O-(C1-C4) alquila, em que alquila e alquilenos são não-substituídos ou mono-, bi- ou trissubstituídos com F;

Uma outra modalidade de acordo com a invenção são compostos de fórmula I em que

R1 é F, Cl, CH_3 ou OCH_3 .

10 Uma outra modalidade de acordo com a invenção são compostos de fórmula I em que

V é N e U é O; ou

V é N e U é S.

Uma outra modalidade de acordo com a invenção são compostos de fórmula I em que

15 X é O ou O-CH_2 .

Uma outra modalidade de acordo com a invenção são compostos de fórmula I em que

X é O.

20 Uma outra modalidade de acordo com a invenção são compostos de fórmula I em que

X é OCH_2 .

Uma outra modalidade de acordo com a invenção são compostos de fórmula I em que

W seja uma ligação ou $-\text{CH}_2-$.

25 Uma outra modalidade de acordo com a invenção são compostos de fórmula I em que

R7 está na posição para.

Uma outra modalidade de acordo com a invenção são compostos de fórmula I em que

30 R8 é H.

Uma outra modalidade de acordo com a invenção são compostos de fórmula I em que

R1 é F ou OCH₃.

Uma outra modalidade de acordo com a invenção são compostos de fórmula I em que

R1 é Cl ou CH₃.

5 Uma outra modalidade de acordo com a invenção são compostos de fórmula I em que

R1 é Cl.

Uma outra modalidade de acordo com a invenção são compostos de fórmula I em que

10 R1 é halogênio, (C1-C4) alquila, (C0-C4) alquilen-O-(C0-C2) alquilen-O-H, O-(C0-C2) alquilen-(C3-C6) cicloalquila, em que alquila e alquilen são não-substituídos ou mono, di- ou trissubstituídos com F;

W é (C1-C3) alquilen;

Y é N(R6) e

15 R5 e R6 junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados (Y = N(R6)) formam uma (C3-C7)-heterocicloalquila, uma (C4-C7)-heterocicloalquenila ou uma (C5-C8)-heteroarila que pode conter adicionalmente 1 a 2 heteroátomos N, O, S e que é não-substituído ou mono- ou disubstituído com F, CF₃, (C1-C3) alquila, (C0-C3) alquilen-O-(C0-C3) alquilen-O-H, SO₂-(C1-C3) alquila, CO-(C1-C3) alquila, CO-NH₂, NH-CO-(C1-C3) alquila, fenila, (C5-C6) heteroarila, (C3-C7) heterocicloalquila e (C4-C7) heterocicloalquenila, sendo que heterocicloalquila, heterocicloalquenila e heteroarila podem ser mono- ou dissubstituídos com um resíduo oxo;

25 Uma outra modalidade de acordo com a invenção são compostos de fórmula I em que

R1 é halogênio, (C1-C4) alquila, (C0-C4) alquilen-O-(C0-C2) alquilen-O-H, O-(C0-C2) alquilen-(C3-C6) cicloalquila, em que alquila e alquilen são não-substituídos ou mono, di- ou trissubstituídos com F;

W é (C1-C3) alquilen;

30 Y é N(R6) e

R5 é H, (C1-C4) alquila, (C0-C3) alquilen-(C3-C7) cicloalquila, (C0-C3) alquilen-fenila, (C0-C3) alquilen-(C3-C7) heterocicloalqui-

- la, (C0-C4) alquilen-(C4-C7) heterocicloalquenila, (C0-C3) alquilen-(C5-C6) heteroarila, CO-(C0-C3) alquila, CO-O-fenila, em que alquila e alquilen podem ser mono-, di- ou trissubstituídos com F, S-(C1-C3) alquila, SO-(C1-C3) alquila, SO₂-(C1-C3) alquila, N((C0-C3) alquilen-H)-(C0-C3) alquilen-
- 5 H, CO-O(C1-C3) alquila e O-(C0-C3) alquilen-H e em que cicloalquila, fenila, heterocicloalquila, heterocicloalquenila e heteroarila são mono-, di- ou trissubstituídos com F e (C0-C4)-alquilen-O-(C0-C4) alquilen-H;
- R6 é H, (C1-C3) alquila ou (C0-C3) alquilen-(C3-C6) cicloalquila, em que alquila é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída
- 10 com O-(C0-C4)-alquilen-H;
- Y é S, S(O), S(O)₂ e
- R5 seja (C1-C3) alquila ou (C0-C3) alquilen-(C3-C6) cicloalquila, em que alquila é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída com F;
- Y é O e
- 15 R5 seja (C1-C4) alquila mono-, di- ou trissubstituída com F, CO-(C1-C3) alquila, (C0-C3) alquilen-(C3-C6) cicloalquila, (C0-C3) alquilen-(C3-C7) heterocicloalquila, (C0-C3) alquilen-(C5-C8) heteroarila; ou
- Z seja -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -CH=CH-.
- Uma outra modalidade de acordo com a invenção são compos-
- 20 tos de fórmula I em que
- R1 é halogênio, (C1-C4) alquila, (C0-C4) alquilen-O-(C0-C2) alquilen-H, O-(C0-C2) alquilen-(C3-C6) cicloalquila, em que alquila e alquilen são não-substituídos ou mono, di- ou trissubstituídos com F;
- W é (C1-C3) alquilen;
- 25 Y é N(R6) e
- R5 e R6 junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados (Y = N(R6)) formam uma (C3-C7)-heterocicloalquila, uma (C4-C7)-heterocicloalquenila ou uma (C5-C8)-heteroarila que pode conter adicionalmente 1 a 2 heteroátomos N, O, S e que é não-substituído ou mono- ou dis-
- 30 substituído com F, CF₃, (C1-C3) alquila, (C0-C3) alquilen-O-(C0-C3) alquilen-H, SO₂-(C1-C3) alquila, CO-(C1-C3) alquila, CO-NH₂, NH-CO-(C1-C3) alquila, fenila, (C5-C6) heteroarila, (C3-C7) heterocicloalquila e (C4-C7) he-

terocicloalquenila, sendo que heterocicloalquila, heterocicloalquenila e heteroarila podem ser mono- ou dissustituídos com um resíduo oxo;

W é (C1-C3) alquilenos;

Y é N(R6) e

5 R5 é H, (C1-C4) alquila, (C0-C3) alquilenos-(C3-C7) cicloalquila, (C0-C3) alquilenos-fenila, (C0-C3) alquilenos-(C3-C7) heterocicloalquila, (C0-C4) alquilenos-(C4-C7) heterocicloalquenila, (C0-C3) alquilenos-(C5-C6) heteroarila, CO-(C0-C3) alquila, CO-O-fenila, em que alquila e alquilenos podem ser mono-, di- ou trissustituídos com F, S-(C1-C3) alquila, SO-(C1-C3) alquila, SO₂-(C1-C3) alquila, N((C0-C3) alquilenos-H)-(C0-C3) alquilenos-H, CO-O(C1-C3) alquila e O-(C0-C3) alquilenos-H e em que cicloalquila, fenila, heterocicloalquila, heterocicloalquenila e heteroarila são mono-, di- ou trissustituídos com F e (C0-C4)-alquilenos-O-(C0-C4) alquilenos-H;

15 R6 é H, (C1-C3) alquila ou (C0-C3) alquilenos-(C3-C6) cicloalquila, em que alquila é não-sustituída ou mono-, di- ou trissustituída com O-(C0-C4)-alquilenos-H;

Y é S, S(O), S(O)₂ e

R5 seja (C1-C3) alquila ou (C0-C3) alquilenos-(C3-C6) cicloalquila, em que alquila é não-sustituída ou mono-, di- ou trissustituída com F;

20 Y é O e

R5 seja (C1-C4) alquila mono-, di- ou trissustituídas com F, CO-(C1-C3) alquila, (C0-C3) alquilenos-(C3-C6) cicloalquila, (C0-C3) alquilenos-(C3-C7) heterocicloalquila, (C0-C3) alquilenos-(C5-C8) heteroarila; ou

Z seja -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -CH=CH-.

25 Uma outra modalidade de acordo com a invenção são compostos de fórmula I em que um ou mais substituintes têm os seguintes significados:

B é C(R4) e

R4 é H.

30 R1 é halogênio, (C1-C8) alquila, (C0-C4) alquilenos-O-(C1-C4) alquilenos-H, (C0-C2) alquilenos-O-(C0-C2) alquilenos-(C3-C6) cicloalquila, em que alquila e alquilenos são não-sustituídos ou mono-, bi- ou trissustitu-

- idos com F;
- 5 R2 é H;
 R3 é H, F, Br;
 R4 é H;
 X é O, O-CH₂;
 U é S, O e
 V é N
 ou
 U é N e
 10 V é O;
 W seja uma ligação, (C1-C4) alquilenos;
 Y é N(R6) e
 R5 é selecionado do grupo que consiste em (C1-C8) alquilenos, (C0-C4) alquilenos-(C3-C13) cicloalquilenos, (C0-C4) alquilenos-(C6-C12) arilenos, (C0-C4) alquilenos-(C3-C15) heterocicloalquilenos, (C0-C4) alquilenos-(C3-C15) heterocicloalquilenos, (C0-C4) alquilenos-(C5-C15) heteroarilenos, CO-(C0-C4) alquilenos, CO-O-(C6-C10) arilenos, em que alquilenos e alquilenos podem ser mono-, di- ou trissubstituídos com F, S-(C1-C4) alquilenos, SO-(C1-C4) alquilenos, N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos-H, CO-O(C1-C4) alquilenos e O-(C0-C4) alquilenos-H e em que cicloalquilenos, arilenos, heterocicloalquilenos, heterocicloalquilenos e heteroarilenos são mono-, di- ou trissubstituídos com F e (C0-C4) alquilenos-O-(C0-C4) alquilenos-H;
- 15 Y seja uma ligação e
 R5 é (C1-C6) alquilenos mono-, di- ou trissubstituídos com F;
 Y é O e
 20 R5 é (C1-C8) alquilenos mono-, di- ou trissubstituídos com F, CO-(C1-C4) alquilenos, (C0-C4) alquilenos-(C3-C6) cicloalquilenos, (C0-C4) alquilenos-(C3-C15) heterocicloalquilenos, (C0-C4) alquilenos-(C3-C15) heterocicloalquilenos, (C0-C4) alquilenos-(C5-C15) heteroarilenos; ou
 25 Z é -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -CH=CH-.
 R6 é H, (C1-C8) alquilenos ou (C0-C4) alquilenos-(C3-C6) cicloalquilenos, em que alquilenos é não-substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos
- 30

com O-(C0-C4)-alquilenos-H;

R5 e R6 junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados ($Y = N(R6)$) podem formar uma (C3-C8)-heterocicloalquila, uma (C3-C10)-heterocicloalquenila ou uma (C5-C8)-heteroarila que pode conter adicionalmente 1 a 3 heteroátomos N, O, S e que é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída com F, CF₃, (C1-C4) alquila, (C0-C4) alquilenos-O-(C0-C4) alquilenos-H, SO₂-(C1-C4) alquila, CO-(C1-C4) alquila, CO-NH₂, NH-CO-(C1-C4) alquila, fenila, (C5-C6) heteroarila, (C3-C7) heterocicloalquila e (C3-C7) heterocicloalquenila, sendo que heterocicloalquila, heterocicloalquenila e heteroarila podem ser mono- ou dissubstituídos com um resíduo oxo;

Z seja uma ligação, (C1-C2) alquilenos, (C2) alquenilenos, (C1-C2) alquilenos-O-(C1-C2) alquilenos;

R7 é H, O-(C1-C4) alquila, CF₃;

R8 é H.

Uma outra modalidade de acordo com a invenção são compostos de fórmula I em que um ou mais substituintes têm os seguintes significados:

B é C(R4) e

R4 é H.

R1 é F, Cl, (C1-C4) alquila, (C0-C4) alquilenos-O-(C1-C4) alquilenos-H, (C0-C2) alquilenos-O-(C0-C2) alquilenos-(C3-C6) cicloalquila, em que alquila e alquilenos são não-substituídos ou mono-, bi- ou trissubstituídos com F;

R2 é H;

R3 é H, F, Br;

R4 é H;

X é O, O-CH₂;

U é S, O e

V é N

Ou

U é N e

V é O;

- W seja uma ligação, (C1-C4) alquilenos;
- Y é N(R6) e
- R5 é selecionado do grupo que consiste em (C1-C8) alquila, (C0-C4) alquilenos-(C3-C13) cicloalquila, (C0-C4) alquilenos-(C6-C12) arila, (C0-C4) alquilenos-(C3-C15) heterocicloalquila, CO-(C0-C4) alquila, CO-O-(C6-C10) arila, em que alquila e alquilenos podem ser mono-, di- ou trissubstituídos com S-(C1-C4) alquila, SO-(C1-C4) alquila, N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos-H e O-(C0-C4) alquilenos-H e em que arila e heterocicloalquila são mono-, di- ou trissubstituídos com F e (C0-C4)-alquilenos-O-(C0-C4) alquilenos-H;
- Y é O e
- R5 é (C1-C8) alquila mono-, di- ou trissubstituída com F, CO-(C1-C4) alquila, (C0-C4) alquilenos-(C3-C6) cicloalqu; ou
- Z é -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -CH=CH-.
- Y é S, S(O), S(O)₂ e
- R5 é (C1-C3) alquila;
- R6 é H, (C1-C8) alquila ou (C0-C4) alquilenos-(C3-C6) cicloalquila, em que alquila é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída com O-(C0-C4)-alquilenos-H;
- R5 e R6 junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados (Y = N(R6)) podem formar uma (C3-C8)-heterocicloalquila ou uma (C3-C10)-heterocicloalquenila que pode conter adicionalmente 1 a 3 heteroátomos N, O, S e que é não-substituído ou mono-, di- ou trissubstituídos com F, CF₃, (C1-C4) alquila, (C0-C4) alquilenos-O-(C0-C4) alquilenos-H, SO₂-(C1-C4) alquila, CO-(C1-C4) alquila, sendo que heterocicloalquila pode ser mono- ou dissubstituídas com um resíduo oxo;
- Z seja uma ligação, (C1-C2) alquilenos, (C2) alquenilenos, (C1-C2) alquilenos-O-(C1-C2) alquilenos;
- R7 é H, O-(C1-C4) alquila, CF₃;
- R8 é H.

Uma outra modalidade de acordo com a invenção são compostos de fórmula I em que um ou mais substituintes têm os seguintes significa-

dos:

R1 é halogênio, (C1-C4) alquila, OH, O-(C1-C3) alquila, em que alquila é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituídas com F;

R2 é H;

5 R3 é H, F;

B é C(R4) ou N, e

R4 é H;

X é O;

um de U e V é N o outro é S ou O;

10 W é (C1-C3) alquilenos;

Y é N(R6) e

R5 e R6 junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados (Y = N(R6)) formam uma (C3-C7)-heterocicloalquila, uma (C4-C7)-heterocicloalquenila ou uma (C5-C8)-heteroarila que pode conter adicionalmente 1 a 2 heteroátomos N, O, S e que é não-substituído ou mono- ou dissubstituído com F, CF₃, (C1-C3) alquila, (C0-C3) alquilenos-O-(C0-C3) alquilenos-H, SO₂-(C1-C3) alquila, CO-(C1-C3) alquila, CO-NH₂, NH-CO-(C1-C3) alquila, fenila, (C5-C6) heteroarila, (C3-C7) heterocicloalquila e (C4-C7) heterocicloalquenila, sendo que heterocicloalquila, heterocicloalquenila e heteroarila podem ser mono- ou dissubstituídos com um resíduo oxo;

Y é N(R6) e

25 R5 é H, (C1-C4) alquila, (C0-C3) alquilenos-(C3-C7) cicloalquila, (C0-C3) alquilenos-fenila, (C0-C3) alquilenos-(C3-C7) heterocicloalquila, (C0-C4) alquilenos-(C4-C7) heterocicloalquenila, (C0-C3) alquilenos-(C5-C6) heteroarila, CO-(C0-C3) alquila, CO-O-fenila, em que alquila e alquilenos podem ser mono-, di- ou trissubstituídos com F, S-(C1-C3) alquila, SO-(C1-C3) alquila, SO₂-(C1-C3) alquila, N((C0-C3) alquilenos-H)-(C0-C3) alquilenos-H, CO-O(C1-C3) alquila e O-(C0-C3) alquilenos-H e em que cicloalquila, fenila, heterocicloalquila, heterocicloalquenila e heteroarila são mono-, di- ou trissubstituídos com F e (C0-C4)-alquilenos-O-(C0-C4) alquilenos-H;

30 R6 é H, (C1-C3) alquila ou (C0-C3) alquilenos-(C3-C6) cicloalquila, em que alquila é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída

com O-(C0-C4)-alquilenos-H;

Y é S, S(O), S(O)₂ e

R5 seja (C1-C3) alquila ou (C0-C3) alquilenos-(C3-C6) cicloalquila, em que alquila é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída com F;

5 Y é O e

R5 seja (C1-C4) alquila mono-, di- ou trissubstituída com F, CO-(C1-C3) alquila, (C0-C3) alquilenos-(C3-C6) cicloalquila, (C0-C3) alquilenos-(C3-C7) heterocicloalquila, (C0-C3) alquilenos-(C5-C8) heteroarila; ou

Z seja -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -CH=CH-.

10 Z seja uma ligação, (C1-C2) alquilenos, (C2) alquenilenos, (C1-C2) alquilenos-O-(C1-C2) alquilenos;

R7 é H, halogênio, (C1-C3) alquila, O-(C1-C3) alquila, em que alquila é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída com F;

R8 é H.

15 Uma outra modalidade de acordo com a invenção são compostos de fórmula I em que um ou mais substituintes têm os seguintes significados:

R1 é F, OH, OCH₃, OCHF₂, OCH₂CF₃;

R2 é H;

20 R3 é H, F;

B é C(R4) ou N, e

R4 é H;

X é O;

um de U e V é N o outro é S ou O;

25 W é CH₂, CH₂CH₂CH₂;

Y é N(R6) e

R5 e R6 junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados (Y = N(R6)) formam um piperidina, pirrolidina, azetidina, azepina, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina-S-óxido, tiomorfolina-S-dióxido, piperazina, piperazinona, iso-indolina, que é não-substituída ou mono- ou dissubstituída com F, CF₃, (C1-C3) alquila, O-(C1-C3) alquila, OH, CH₂OH, SO₂CH₃, COCH₃, fen;

30

- 5 Y é S, S(O), S(O)₂ e
 R5 seja CH₃;
 Z seja uma ligação;
 R7 é CF₃;
 R8 é H.

Uma outra modalidade de acordo com a invenção são compostos de fórmula I em que um ou mais substituintes têm os seguintes significados:

- 10 R1 é H, F, Cl;
 R2 é H;
 R3 é H;
 B é C(R₄) ou N, e
 R4 é H;
 X é O;
 15 U é S, O e
 V é N;
 W é CH₂;
 Y seja uma ligação ou O;
 Z seja uma ligação;
 20 R5 é (C₁-C₆) alquila mono-, di- ou trissubstituídas com F;
 R7 está na posição para e (C₁-C₄) alquila, (C₀-C₄) alquilen-O-(C₀-C₄) alquilen-H, SF₅, (C₀-C₄) alquilen-O-fenila, em que alquila, alquilenos e fenila são mono-, di- ou trissubstituídos com F;
 R8 é H.

25 Compostos mais preferidos são:

- 3-{2-Metóxi-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
 3-{2-Cloro-4-[4-morfolinil-4-ilmetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
 30 3-{2-Metóxi-4-[4-morfolinil-4-ilmetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
 3-{4-[4-(4,4-Difluor-piperidin-1-ilmetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-

- tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
 3-{2-Metóxi-4-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
 3-{2-Metóxi-4-[4-pirrolidin-1-ilmetil-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
 5
 3-{4-[4-(4-Flúor-piperidin-1-ilmetil)-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
 3-{4-[4-Dietilaminometil-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
 10
 3-{2-Metóxi-4-[2-(4-triflurometil-fenil)-4-(3-trifluorometil-pirrolidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
 3-{4-[4-[[Etil-(2-metóxi-etil)-amino]-metil]-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
 3-{4-[4-[[[1,4]Dioxan-2-ilmetil-metil-amino)-metil]-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
 15
 3-{2-Metóxi-4-[4-(4-metóxi-piperidin-1-ilmetil)-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
 3-{4-[4-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil)-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
 20
 éster fenílico do ácido Ciclopropil-[5-[3-metóxi-4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-)-fenoximetil]-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-4-ilmetil]-carbâmico
 3-{4-[4-Ciclopropilaminometil-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
 25
 3-{4-[4-(3-Azetidin-1-propil)-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
 3-{2-Flúor-4-[2-(4-triflurometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
 3-{4-[4-(4,4-Diflúor-piperidin-1-ilmetil)-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-flúor-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
 30
 3-{2-Flúor-4-[4-[[[2-hidróxi-etil)-metil-amino]-metil]-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

- 3-{2-Flúor-4-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-{2-Flúor-4-[4-morfolinil-4-ilmetil-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 5 3-{4-[4-(1,3-Di-hidro-isoindol-2-ilmetil)-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-flúor-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-{2-Flúor-4-[4-[(4-flúor-benzilamino)-metil]-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 10 3-{2-Flúor-4-[4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-{2-Flúor-4-[4-[(furan-2-ilmetil)-amino]-metil]-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-{2-Flúor-4-[4-[(3-metilsulfanyl-propilamino)-metil]-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 15 4-[5-[3-Flúor-4-(5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3)-fenoximetil]-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-4-ilmetil]-piperazin-2-ona
- 3-{2-Flúor-4-[4-[(4-metóxi-benzilamino)-metil]-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 20 3-{4-[4-[(1R,4R)-1-(2,5-Diaza-biciclo[2,2,1]heptil-2)-metil]-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-flúor-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-{2-Flúor-4-[4-(3-hidroximetil-piperidin-1-ilmetil)-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-{5-Bromo-2-metóxi-4-[4-piperidin-1-ilmetil-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 25 3-{5-Flúor-2-metóxi-4-[2-(4-triflurometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- éster 5-[3-flúor-4-(5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3)-fenoximetil]-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-4-ilmetílico do ácido acético
- éster 5-[3-metóxi-4-(5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3)-fenoximetil]-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-4-ilmetílico do ácido acético
- 30 3-{2-Flúor-4-[4-pirrolidin-1-ilmetil-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

- 3-(2-Metóxi-4-{2-(4-triflurometil-fenil)-4-[(3,3,3-trifluór-propilamino)-metil]-tiazol-5-ilmetóxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-{4-[4-((1R,2R,4S)-Biciclo[2,2,1]heptil-2-ilaminometil)-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 5 3-(2-Metóxi-4-[4-({[(S)-1-(tetrahidro-furan-2-)metil]-amino)-metil]-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-(2-Metóxi-4-[4-({[(R)-1-(tetrahidro-furan-2-)metil]-amino)-metil]-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 10 3-{4-[4-[(Ciclopropilmetil-amino)-metil]-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-{4-[4-Ciclobutilaminometil-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-{4-[4-(4-Metanossulfon-piperazin-1-ilmetil)-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 15 3-{4-[4-{{Bis-(2-hidróxi-etil)-amino}-metil}-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-{4-[4-[(2-Metanosulfinyl-etilamino)-metil]-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-{2-Metóxi-4-[4-tiomorfolinil-4-ilmetil-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 20 3-{4-[4-(1,1-Dioxo-1¹⁶-tiomorfolinil-4-ilmetil)-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-{2-Metil-4-[4-propilaminometil-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 25 3-{4-[4-[(2-Metóxi-etilamino)-metil]-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-{2-Metil-4-[4-{2-(1-metil-pirrolidin-2-)-etilamino}-metil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-{2-Metil-4-[4-[(2-pirrolidin-1-etilamino)-metil]-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 30 3-{2-Metil-4-[4-[(2-morfolinil-4-etilamino)-metil]-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

- 3-{2-Metil-4-[4-[(2-piperidin-1-etilamino)-metil]-2-(4-triflurometil-fenil)- tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-{4-[4-[(2-Dimetilamino-etilamino)-metil]-2-(4-triflurometil-fenil)- tiazol-5- ilmetóxi]-2-metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 5 3-(2-Cloro-4-{4-metil-2-[2-(4-triflurometil-fenil)-etila]-oxazol-5-ilmetóxi}- fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-(2-Cloro-4-{4-metoximetil-2-[2-(4-metóxi-fenil)-vinil]-oxazol-5-ilmetóxi}-fenil)- 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-[4-(2-Benziloximetil-4-metil-oxazol-5-ilmetóxi)-2-cloro-fen]-4H-
- 10 [1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-{2-Cloro-4-[2-(4-metóxi-benzil)-4-metil-oxazol-5-ilmetóxi]-fenil}- 4H- [1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-(2-Cloro-4-{4-metoximetil-2-[2-(4-triflurometil-fenil)-vinil]-tiazol- 5-ilmetóxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 15 3-{2-Cloro-4-[4-(2,2,2-trifluór-etoximetil)-2-(4-triflurometil-fenil)- oxazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-{4-[4-[[Etil-(2-metóxi-etil)-amino]-metil]-2-(4-metóxi-fenil)- oxazol-5-ilmetóxi]- 2-metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-{4-[4-Dietilaminometil-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-5-ilmetóxi]-2-
- 20 metil-fenil}-4H- [1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-{4-[2-(4-Metóxi-fenil)-4-pirrolidin-1-ilmetil-oxazol-5-ilmetóxi]-2- metil-fenil}- 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-{4-[2-(4-Metóxi-fenil)-4-morfolinil-4-ilmetil-oxazol-5-ilmetóxi]-2- metil-fenil}- 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 25 3-{4-[4-[[Bis-(2-metóxi-etil)-amino]-metil]-2-(4-metóxi-fenil)- oxazol-5-ilmetóxi]-2- metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-{4-[2-(4-Metóxi-fenil)-4-piperidin-1-ilmetil-oxazol-5-ilmetóxi]-2- metil-fenil}- 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-{4-[2-(4-Metóxi-fenil)-5-piperidin-1-ilmetil-oxazol-4-ilmetóxi]-2- metil-fenil}- 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 30 3-{4-[2-(4-Metóxi-fenil)-5-pirrolidin-1-ilmetil-oxazol-4-ilmetóxi]-2- metil-fenil}- 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

- 3-{4-[2-(4-Metóxi-fenil)-5-morfolinil-4-ilmetil-oxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}- 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-{4-[5-{[Bis-(2-metóxi-etil)-amino]-metil}-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-4-ilmetóxi]-2- metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 5 3-{2-Cloro-4-[2-(4-metóxi-fenil)-4-morfolinil-4-ilmetil-oxazol-5-ilmetóxi]-fenil}- 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-{2-Cloro-4-[4-{[etil-(2-metóxi-etil)-amino]-metil}-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 10 3-{4-[4-{[Bis-(2-metóxi-etil)-amino]-metil}-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-5-ilmetóxi]-2- cloro-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-{2-Cloro-4-[4-piperidin-1-ilmetil-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]- fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-{4-[4-(4-Acet-piperazin-1-ilmetil)-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]- 2-cloro-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 15 3-{2-Cloro-4-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-{2-Cloro-4-[4-{[etil-(2-metóxi-etil)-amino]-metil}-2-(4-triflurometil-fenil)- tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-{4-[4-{[Bis-(2-metóxi-etil)-amino]-metil}-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-cloro-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 20 3-{2-Cloro-4-[4-pirrolidin-1-ilmetil-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]- fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-{2-Cloro-4-[4-dietilaminometil-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]- fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 25 3-{2-Cloro-4-[4-(4,4-difluór-piperidin-1-ilmetil)-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol- 5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-{2-Cloro-4-[4-(4-fenil-piperazin-1-ilmetil)-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-{2-Cloro-4-[4-(2-morfolinil-4-etoximetil)-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 30 3-{2-Cloro-4-[4-(2-ciclo-hex-etoximetil)-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

- 3-{2-Cloro-4-[4-difluorometil-2-(4-metóxi-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H- [1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-{4-[4-(4-Hidróxi-piperidin-1-ilmetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona
- 5 3-{4-[4-(1,4-Dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-ilmetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona
- 3-{4-[4-(4,4-Di-hidróxi-piperidin-1-ilmetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona
- 10 3-{2-Metóxi-4-[4-(1-oxo-1^H-tiomorfolinil-4-ilmetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona
- 3-{2-Metóxi-4-[4-metilsulfanilmetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona
- 3-{4-[4-Metanossulfinilmetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona
- 15 3-{4-[4-Metanossulfonilmetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona
- 3-{4-[4-Aminometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-flúor-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona
- N-[5-[3-Flúor-4-(5-oxo-4,5-di-hidro-1,2,4-oxadiazol-3)-fenoximetil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-ilmetil]-acetamida
- 20 3-{2-Difluorometóxi-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona
- 3-{2-Difluorometóxi-5-flúor-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona
- 25 ona
- 3-{2-Isopropóxi-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona
- 3-{2-Ciclopropilmetóxi-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona
- 30 ona
- 3-{2-(2,2,2-Triflúor-etóxi)-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-

ona

3-{5-Flúor-2-(2,2,2-trifluór-etóxi)-4-[2-(4-triflurometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

5 3-{6-[4-But-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metil-pyridin-3-}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-{2-Metóxi-4-[4-(3-metilsulfan-propil)-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

10 3-{4-[4-(3-Metanossulfon-propil)-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-{2-Metóxi-4-[4-(3-tiomorfolinil-4-propil)-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-{2-Metóxi-4-[4-(3-per-hidro-azepin-1-propil)-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

15 3-{2-Metóxi-4-[4-(3-morfolinil-4-propil)-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-{2-Metóxi-4-[4-[3-(4-metil-piperazin-1-)-prop]-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

20 3-{2-Metóxi-4-[4-(3-piperidin-1-propil)-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-{2-Metóxi-4-[4-(3-pirrolidin-1-propil)-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-{2-Flúor-4-[4-(3-morfolinil-4-propil)-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

25 3-{2-Flúor-4-[4-(3-pirrolidin-1-propil)-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-{4-[4-[3-(Benzil-metil-amino)-prop]-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

30 3-(2-Metóxi-4-{2-(4-triflurometil-fenil)-4-[3-(4-trifluorometil-piperidin-1-)-prop]-tiazol-5-ilmetóxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona.

Esta invenção também abrange todas as combinações dos aspectos preferidos da invenção descritos neste relatório.

Conforme usado neste relatório, o termo alquila em seu sentido mais amplo significa resíduo de hidrocarboneto saturado que podem ser lineares, isto é, de cadeia reta, ou ramificados. Se não definido de outra forma, alquila tem 1 a 8 átomos de carbono. Exemplos de "-(C1-C8)-alquila" são resíduos alquila contendo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono são metila, etila, propila, butila, pentila, hexila, heptila ou octila, os n-isômeros de todos estes resíduos, isopropila, isobutila, 1-metilbutila, isopentila, neopentila, 2,2-dimetilbutila, 2-metilpentila, 3-metilpentila, iso-hexila, sec-butila, ter-but ou ter-pentila. O termo "-(C0-C8)-alquila" é um resíduo hidrocarboneto contendo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que o termo "-C0-alquila" seja uma ligação covalente. Todas estas definições também se aplicam ao termo alquilenos.

Conforme usado neste relatório, o termo alquen em seu sentido mais amplo significa resíduo de hidrocarboneto que têm 1 a 4 ligações duplas e podem ser lineares, isto é, de cadeia reta, ou ramificados. Se não especificado de outra forma, alquen tem 2 a 8 átomos de carbono. Exemplos de "-(C2-C8)-alquenila" são resíduos alquen contendo 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono são, por exemplo vinila, 1-propenila, 2-propenila (= al), 2-butenila, 3-butenila, 2-metil-2-butenila, 3-metil-2-butenila, 5-hexenila ou 1,3-pentadienila. Todas estas definições também se aplicam ao termo alquenileno.

Conforme usado neste relatório, o termo alquin em seu sentido mais amplo significa resíduo de hidrocarboneto, que têm 1 a 4 ligações triplas e podem ser lineares, isto é, de cadeia reta, ou ramificados. Se não especificado de outra forma, alquin tem 2 a 8 átomos de carbono. Exemplos de "-(C2-C8)-alquinila" são resíduos alquinila contendo 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono são, por exemplo etilnila, 1-propin, 2-propinila (= proparg) ou 2-butin. Todas estas definições também se aplicam ao termo alquilideno.

Todas estas definições também se aplicam se um grupo alquila ocorrer como um substituinte em um outro resíduo, por exemplo em um resíduo alquilóxi, um resíduo alquilocarbon ou um resíduo arilalqu.

Se não especificado de outra forma, alquila, alquilenos, alquenila, alquenileno, alquin e alquinileno são não-substituídos ou mono, di- ou tris-substituídos independentemente um do outro com grupos adequados tais como, por exemplo: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOH, CO-O-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10) arila, CO-O-(C1-C4) alquila, CO-O-(C0-C4) alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, CO-O-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15)heterociclo, CO-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10) arila, CO-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos-H, CO-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, CO-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15)heterociclo, (C0-C4) alquilenos-(C3-C6)cicloalquila, (C0-C4) alquilenos-(C6-C10)arila, (C0-C4) alquilenos-(C3-C15)heterociclo, (C2-C6)-alquenila, (C2-C6)-alquinila, O-(C0-C6)-alquila, O-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10) arila, O-(C0-C4) alquilenos-(C3-C12)cicloalquila, O-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15)heterociclo, O-CO-O-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10) arila, O-CO-O-(C1-C4) alquila, O-CO-O-(C0-C4) alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, O-CO-O-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15)heterociclo, S-(C1-C4)alquila, S-(C0-C4) alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, S-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10) arila, S-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15) heterociclo, SO-(C1-C4)alquila, SO-(C0-C4) alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, SO-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10) arila, SO-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15) heterociclo, SO₂-(C1-C4)alquila, SO₂-(C0-C4) alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, SO₂-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10) arila, SO₂-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15) heterociclo, SO₂-N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C6-C10)arila, SO₂-N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos-H, SO₂-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C3-C13) cicloalquila, SO₂-N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C3-C15) heterociclo em que o anel arila ou o anel heterocíclico é não-substituído ou mono- ou dissubstituído com F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C1-C6)-alquila, (C1-C6)-alquila, N((C0-C4)-alquilenos-H)-(C0-C4)-alquilenos-H;

N((C0-C4)-alquilenos-H)-(C0-C4)-alquilenos-H, N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-H)-(C1-C6)cicloalquila, N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C6-C12)-arila, N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C3-C15)heterociclo, N((C0-C4) alquilenos-H)-CO-(C0-C4)alquilenos-(C6-C12)-

arila, N((C0-C4)alquilenos-H)-CO-(C0-C4)alquila, N((C0-C4)alquilenos-H)-CO-(C0-C4)alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, N((C0-C4)alquilenos-H)-CO-(C0-C4)alquilenos-(C3-C15)heterociclo, N((C0-C4)alquilenos-H)-CO-O-(C0-C4)alquilenos-(C6-C12)-arila, N((C0-C4)alquilenos-H)-CO-O-(C0-C4)alquila, N((C0-C4)alquilenos-H)-CO-O-(C0-C4)alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, N((C0-C4)alquilenos-H)-CO-O-(C0-C4)alquilenos-(C3-C15)heterociclo, N((C0-C4)alquilenos-H)-CO-N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C6-C12)-arila, N((C0-C4)alquilenos-H)-CO-N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquila, N((C0-C4)alquilenos-H)-CO-N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, N((C0-C4)alquilenos-H)-CO-N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C3-C15)heterociclo, em que o anel arila ou o anel heterocíclico é não-substituído ou mono- ou dissubstituído com F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C1-C6)-alquila, (C1-C6)-alquila, N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-H, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C1-C6)-alquila, SF₅, CONH₂.

O termo cicloalquila significa um hidrocarboneto cíclico saturado contendo de 3 a 13 átomos de carbono em um anel monocíclico ou bicíclico, fundido, ligado por ponte ou espirocíclico. Exemplos de resíduos (C3-C13)-cicloalquila cíclico alquila são resíduos cicloalquila contendo 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de carbono no anel como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila, ciclooctila, ciclonoila, ciclodec, cicloundec ou ciclododec. O termo cicloalquila também inclui grupos bicíclicos nos quais qualquer um dos anéis cicloalquila acima é fundido a um anel benzeno, por exemplo indano e 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.

O termo cicloalquenila significa um hidrocarboneto cíclico insaturado contendo de 3 a 8 átomos de carbono em um anel monocíclico ou bicíclico, fundido ou ligado por ponte, em que a uma, duas ou três ligações duplas não estão localizadas em um grupo alquila cíclico de modo que resulta um sistema aromático. Exemplos de grupos cicloalquenila insaturados são ciclopenten ou ciclo-hexen, que podem estar ligados via qualquer átomo de carbono. O termo cicloalquenila também inclui grupos bicíclicos nos quais qualquer um dos anéis cicloalquenila acima é fundido a um anel benzeno,

por exemplo 1,2-di-hidronaftaleno, 1,4-di-hidronaftaleno e 1H-indeno.

Se não especificado de outra forma, cicloalquila ou cicloalqueni-
la são não-substituídas ou mono, di- ou trissubstituídas independentemente
um do outro com grupos adequados tais como por exemplo: F, Cl, Br, I,
5 CF₃, NO₂, CN, COOH, CO-O-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10) arila, CO-O-(C1-
C4) alquila, CO-O-(C0-C4) alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, CO-O-(C0-C4)
alquilenos-(C3-C15)heterociclo, CO-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C1-C6)alquilenos-
H, CO-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C1-C6)cicloalquila, CON((C0-C4) alquilenos-
H)-(C0-C4)alquilenos-(C6-C12)-arila, (C0-C4) alquilenos-(C3-C6)cicloalquila,
10 (C3-C6)alquila, (C2-C6)-alquenila, (C2-C6)-alquinila, (C0-C4) alquilenos-(C6-
C10)arila, (C0-C4) alquilenos-(C3-C15)heterociclo, O-(C0-C6)-alquila, (C0-
C4) alquilenos-O-(C0-C4) alquila, (C0-C4) alquilenos-O-(C0-C4) alquilenos-(C3-
C13)cicloalquila, (C0-C4) alquilenos-O-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10)arila, (C0-
C4) alquilenos-O-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15)heterociclo, O-CO-O-(C0-C4)
15 alquilenos-(C6-C10) arila, O-CO-O-(C1-C4) alquila, O-CO-O-(C0-C4) alquile-
no-(C3-C13)cicloalquila, O-CO-O-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15)heterociclo, O-
CO-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos- (C6-C10) arila, O-CO-N((C0-
C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos-H, O-CO-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4)
alquilenos- (C3-C13)cicloalquila, O-CO-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alqui-
20 lenos- (C3-C15) heterociclo,S-(C1-C4)alquila, S-(C0-C4) alquilenos-(C3-
C13)cicloalquila, S-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10) arila, S-(C0-C4) alquilenos-
(C3-C15) heterociclo, SO-(C1-C4)alquila, SO-(C0-C4) alquilenos-(C3-
C13)cicloalquila, SO-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10) arila, SO-(C0-C4) alquile-
no-(C3-C15) heterociclo, SO₂-(C1-C4)alquila, SO₂-(C0-C4) alquilenos-(C3-
25 C13)cicloalquila, SO₂-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10) arila, SO₂-(C0-C4) alqui-
lenos-(C3-C15) heterociclo, SO₂-N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-
(C6-C10)arila, SO₂-N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-H, SO₂-N((C0-
C4) alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, SO₂-N((C0-
C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C3-C15)heterociclo, em que o anel arila
30 ou o anel heterocíclico é não-substituído ou mono- ou dissusstituído com F,
Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C1-C6)-alquila, (C1-C6)-alquila, N((C0-
C4)-alquilenos-H)-(C0-C4)-alquilenos-H;

N((C0-C4)-alquilenno-H)-(C0-C4)-alquilenno-H, N((C0-C4) alquilenno-H)-(C0-C4)alquilenno-H)-(C1-C6)cicloalquila, N((C0-C4)alquilenno-H)-(C0-C4)alquilenno-(C6-C12)-arila, N((C0-C4)alquilenno-H)-(C0-C4)alquilenno-(C3-C15)heterociclo, N((C0-C4) alquilenno-H)-CO-(C0-C4)alquilenno-(C6-C12)-arila, N((C0-C4)alquilenno-H)-CO-(C0-C4)alquila, N((C0-C4)alquilenno-H)-CO-(C0-C4)alquilenno-(C3-C13)cicloalquila, N((C0-C4)alquilenno-H)-CO-(C0-C4)alquilenno-(C3-C15)heterociclo, N((C0-C4) alquilenno-H)-CO-O-(C0-C4)alquilenno-(C6-C12)-arila, N((C0-C4)alquilenno-H)-CO-O-(C0-C4)alquila, N((C0-C4)alquilenno-H)-CO-O-(C0-C4)alquilenno-(C3-C13)cicloalquila, N((C0-C4)alquilenno-H)-CO-O-(C0-C4)alquilenno-(C3-C15)heterociclo, N((C0-C4)alquilenno-H)-CO-N((C0-C4)-alquilenno-H)-(C0-C4)alquilenno-(C6-C12)-arila, N((C0-C4)alquilenno-H)-CO-N((C0-C4)-alquilenno-H)-(C0-C4)alquila, N((C0-C4)alquilenno-H)-CO-N((C0-C4)-alquilenno-H)-(C0-C4)alquilenno-(C3-C13)cicloalquila, N((C0-C4)alquilenno-H)-CO-N((C0-C4)-alquilenno-H)-(C0-C4)alquilenno-(C3-C15)heterociclo, em que o anel arila ou o anel heterocíclico é não-substituído ou mono- ou dissustituído com F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C1-C6)-alquila, (C1-C6)-alquila, N((C0-C4)-alquilenno-H)-(C0-C4)-alquilenno-H, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C1-C6)-alquila, SF₅, CONH₂.

O termo "arila" significa um anel hidrocarboneto aromático contendo de 6 a 14 átomos de carbono em um anel monocíclico ou bicíclico. Exemplos de anéis (C6-C14)-arila são fenila, naftila, for exemplo 1-naftila e 2-naftila, bifenila, for exemplo 2-bifenila, 3-bifenila e 4-bifenila, antr ou fluorenila. Anéis bifenila, anel naftila e, em particular, anel fenila constituem outras modalidades de anel arila.

O termo heterociclo significa anéis hidrocarboneto saturado (heterocicloalqu), parcialmente insaturado (heterocicloalquênil) ou insaturado (heteroaril) contendo de 3 a 15 átomos de carbono em um anel monocíclico ou bicíclico, fundido, ligado por ponte ou espirocíclico no qual 1 a 5 átomos de carbono dos 3 a 15 átomos de carbono do anel são substituídos por heteroátomos tais como nitrogênio, oxigênio ou enxofre em que ainda os heteroátomos podem ser oxidados, por exemplo N=O, S=O, SO₂. Exemplos de

heterociclos são acridinila, azaindolila (1H-pirroilapiridin), azabenzimidazolila, azaspirodecanila, azepinila, azetidinila, aziridinila, benzimidazolila, benzofuranila, di-hidrobenzofuranila, benztiofuranila, benztiofenila, benzoxazolila, benztiazolila, benztriazolila, benztetrazolila, benzisoxazolila, benzisotiazolila, carbazolila, 4aH-carbazolila, carbolinila, cromanila, cromenila, cinolinila, deca-hidrocinolinila, 4,5-di-hidro-oxazolinila, dioxazolila, dioxazinila, 1,3-dioxolanila, 1,3-dioxolenila, 3,3-dioxo[1,3,4]oxatiazinila, 6H-1,5,2-ditiazinila, di-hidrofuro[2,3-b]-tetrahidrofuranila, furanila, furazanila, imidazolidinila, imidazolinila, imidazolila, 1H-indazolila, indolinila, indolizinila, indol, 3H-indol, isobenzofuranila, isocromanila, isoindazolila, isoindolinila, isoindol, isoquinolin (benzimidazol), isotiazolila, isotiazolidinila, isotiazolinila, isoxazolila, isoxazolinila, isoxazolidinila, 2-isoxazolinila, ketopiperazinila, morfolinila, naftiridinila, octa-hidroisoquinolinila, oxadiazolila, 1,2,3-oxadiazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,2,5-oxadiazolila, 1,3,4-oxadiazolila, 1,2-oxa-tiepanila, 1,2-oxatiolanila, 1,4-oxazepanila, 1,4-oxazepinila, 1,2-oxazinila, 1,3-oxazinila, 1,4-oxazinila, oxazolidinila, oxazolinila, oxazolila, oxetanila, oxocanila, fenantridinila, fenantrolinila, fenazinila, fenotiazinila, fenoxatiinila, fenoxazinila, ftalazinila, piperazinila, piperidinila, pteridinila, purinila, piranila, pirazinila, pirazolidinila, pirazolinila, pirazolila, piridazinila, pirido-oxazolila, piridoimidazolila, piridotiazolila, piridinila, pirid, pirimidinila, pirroilaidinila, pirroilaidinonila, pirroilainila, 2H-pirroila, pirroila, quinazolinila, quinolinila, 4H-quinolizinila, quinoxalinila, quinuclidinila, tetrahidrofuranila, tetrahidroisoquinolinila, tetrahidroquinolinila, tetrahidrofuranila, tetrahidropiranila, tetrahidropiridinila, tetrahidrotiofenila, tetrazinila, tetrazolila, 6H-1,2,5-tiadiazinila, 1,2,3-tiadiazolila, 1,2,4-tiadiazolila, 1,2,5-tiadiazolila, 1,3,4-tiadiazolila, tiantrenila, 1,2-tiazinila, 1,3-tiazinila, 1,4-tiazinila, 1,3-tiazolila, tiazolila, tiazolidinila, tiazolinila, tienila, tietanila, tienotiazolila, tieno-oxazolila, tienoimidazolila, tiomorfolinila, tiofeolila, tiofenila, tiopiranila, 1,2,3-triazinila, 1,2,4-triazinila, 1,3,5-triazinila, 1,2,3-triazolila, 1,2,3-triazolila, 1,2,4-triazolila, 1,2,5-triazolila, 1,3,4-triazolila e xantenila.

Os anéis heterocíclicos são não-substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos com grupos adequados tais como, por exemplo: F, Cl, Br, I,

CF₃, NO₂, CN, COOH, CO-O-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10) arila, CO-O-(C1-C4) alquila, CO-O-(C0-C4) alquilenos-(C3-C13) cicloalquila, CO-O-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15) heterociclo, CO-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C1-C6) alquilenos-H, CO-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C1-C6) cicloalquila, CON((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos-(C6-C12)-arila, (C0-C4) alquilenos-(C3-C6) cicloalquila, (C3-C6) alquila, (C2-C6)-alquenila, (C2-C6)-alquinila, (C0-C4) alquilenos-(C6-C10) arila, (C0-C4) alquilenos-(C3-C15) heterociclo, O-(C0-C6)-alquila, (C0-C4) alquilenos-O-(C0-C4) alquila, (C0-C4) alquilenos-O-(C0-C4) alquilenos-(C3-C13) cicloalquila, (C0-C4) alquilenos-O-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10) arila, (C0-C4) alquilenos-O-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15) heterociclo, O-CO-O-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10) arila, O-CO-O-(C1-C4) alquila, O-CO-O-(C0-C4) alquilenos-(C3-C13) cicloalquila, O-CO-O-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15) heterociclo, O-CO-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10) arila, O-CO-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos-H, O-CO-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos-(C3-C13) cicloalquila, O-CO-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15) heterociclo, S-(C1-C4) alquila, S-(C0-C4) alquilenos-(C3-C13) cicloalquila, S-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10) arila, S-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15) heterociclo, SO-(C1-C4) alquila, SO-(C0-C4) alquilenos-(C3-C13) cicloalquila, SO-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10) arila, SO-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15) heterociclo, SO₂-(C1-C4) alquila, SO₂-(C0-C4) alquilenos-(C3-C13) cicloalquila, SO₂-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10) arila, SO₂-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15) heterociclo, SO₂-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10) arila, SO₂-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos-H, SO₂-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos-(C3-C13) cicloalquila, SO₂-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15) heterociclo, em que o anel arila ou o anel heterocíclico é não-substituído ou mono- ou dissustituído com F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C1-C6)-alquila, (C1-C6)-alquila, N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos-H.

N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos-H, N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos-H)-(C1-C6) cicloalquila, N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos-(C6-C12)-arila, N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15) heterociclo, N((C0-C4) alquilenos-H)-CO-(C0-C4) alquilenos-(C6-C12)-

arila, N((C0-C4)alquilenos-H)-CO-(C0-C4)alquila, N((C0-C4)alquilenos-H)-CO-(C0-C4)alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, N((C0-C4)alquilenos-H)-CO-(C0-C4)alquilenos-(C3-C15)heterociclo, N((C0-C4)alquilenos-H)-CO-O-(C0-C4)alquilenos-(C6-C12)-arila, N((C0-C4)alquilenos-H)-CO-O-(C0-C4)alquila, N((C0-C4)alquilenos-H)-CO-O-(C0-C4)alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, N((C0-C4)alquilenos-H)-CO-O-(C0-C4)alquilenos-(C3-C15)heterociclo, N((C0-C4)alquilenos-H)-CO-N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C6-C12)-arila, N((C0-C4)alquilenos-H)-CO-N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquila, N((C0-C4)alquilenos-H)-CO-N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, N((C0-C4)alquilenos-H)-CO-N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C3-C15)heterociclo, em que o anel arila ou o anel heterocíclico é não-substituído ou mono- ou dissubstituído com F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C1-C6)-alquila, (C1-C6)-alquila, N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-H, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C1-C6)-alquila, SF₅, CONH₂.

O termo "R5 e R6 junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados (Y = N(R6)) podem formar uma (C3-C9)-heterociclo que por exemplo pode conter adicionalmente 1 a 3 heteroátomos" refere-se a estruturas de heterociclos que podem ser derivados de compostos tais como por exemplo pirrolidina, morfolina, tiomorfolina, piperidina, piperazina, azetidina, 2,3-di-hidro-1H-isoindol, piperazin-2-ona, azetidina, isoindolina, 2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano, tiomorfolina 1-óxido, tiomorfolina 1,1-dióxido, piperidin-4-ona, piperidin-3-ona, homopiperidina, homopiperazina, homomorfolina, 2,3,6,7-tetrahidro-(1H)-1,4-diazepin-5(4H)-ona, 4-oxazolidina, azetidin-3-ona, tiazolidina, 1-óxido de tiazolidina, 1,1-dióxido de tiazolidina, 4-imidazolidinona, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazina, 1,4-diazabicyclo[4.3.0]nonano, 2-aza-5-oxabicyclo[2,2,1]heptano, 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptano, diazabicyclo[4.4.0]decano, 4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazol[4,5-c]-piridina, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazol[4,3-c]piridina, 3,8-diaza-bicyclo[3,2,1]octano, octa-hidro-pirrol[3,4-c]pirrol, 2,5-diazabicyclo[2,2,2]octano, 4-espiro[3-(N-metil-2-pirrolidinona)]-piperidina, 2,8-diaza-espiro[5.5]undecano, 2,7-diaza-

espiro[4.4]nonano, 3,9-diaza-espiro[5.5]undecano, 2,8-diaza-espiro[4.5] decano, 2,7-diaza-espiro[3.5]nonano, 2,9-diaza-espiro[5.5]undecano,

2,7-diaza-espiro[4.5]decano, 1-oxa-4,9-diaza-espiro[5.5] undecano, 1-oxa-4,8-diaza-espiro[5.5]undecano.

- 5 O termo "resíduo oxo" ou " $=O$ " refere-se a resíduos tais como carbon ($-CO-$), nitroso ($-N=O$), sulfin ($-SO-$) ou sulfonila ($-SO_2-$).

Halogênio é flúor, cloro, bromo ou iodo.

- Os átomos de carbono oticamente ativos presentes nos compostos de fórmula I podem independentemente um do outro ter a configuração R ou a configuração S. Os compostos de fórmula I podem estar presentes na forma de enantiômeros puros ou de diastereômeros puros ou na forma de misturas de enantiômeros e/ou diastereômeros, por exemplo na forma de racematos. A presente invenção refere-se a enantiômeros puros e misturas de enantiômeros assim como a diastereômeros puros e misturas de diastereômeros. A invenção compreende misturas de dois ou mais de dois estereoisômeros de fórmula I e compreende todas as proporções dos estereoisômeros nas misturas. Caso os compostos de fórmula I possam estar presentes como isômeros E ou como isômeros Z (ou isômeros cis ou isômeros trans) a invenção refere-se tanto aos isômeros E puros e aos isômeros Z puros quanto às misturas E/Z em todas as proporções. A invenção também compreende todas as formas tautoméricas dos compostos de fórmula I.
- 10
15
20

- Os diastereômeros, incluindo os isômeros E/Z, podem ser separados nos isômeros individuais, por exemplo, por cromatografia. Os racematos podem ser separados nos dois enantiômeros por métodos usuais, por exemplo por cromatografia em fases quirais ou por resolução, por exemplo por cristalização dos sais diastereoméricos obtidos com ácidos ou bases oticamente ativos. Compostos de fórmula I estereoquimicamente uniformes também podem ser obtidos empregando-se materiais de partida estereoquimicamente uniformes ou usando-se reações estereosseletivas.
- 25
30

Os compostos de fórmula I podem existir na forma de seus racematos, misturas racêmicas, enantiômeros puros, diastereômeros e mistu-

ras de diastereômeros assim como em suas formas tautoméricas. A presente invenção abrange todas estas formas isoméricas e tautoméricas dos compostos de fórmula I. Estas formas isoméricas podem ser obtidas por métodos conhecidos ainda que não especificamente descritos em alguns casos.

Sais farmaceuticamente aceitáveis são, por sua solubilidade em água ser maior que aquela dos compostos iniciais ou básicos, particularmente adequados para aplicações médicas. Estes sais devem ter um ânion ou cátion farmaceuticamente aceitável. Sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis adequados dos compostos da invenção são sais de ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico, ácido nítrico e ácido sulfúrico, e de ácidos orgânicos tais como, por exemplo, ácido acético, ácido benzenossulfônico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido etanossulfônico, ácido fumárico, ácido glicônico, ácido glicólico, ácido isetiônico, ácido láctico, ácido lactobiônico, ácido maléico, ácido málico, ácido metanossulfônico, ácido succínico, ácido p-toluenossulfônico e ácido tartárico. Sais básicos farmaceuticamente aceitáveis adequados são sais de amônio, sais de metal alcalino (tais como sais de sódio e de potássio), sais de metal alcalino-terroso (tais como sais de magnésio e de cálcio), e sais de trometamol (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanediol), dietanolamina, lisina ou etilenodiamina.

Sais com um ânion farmaceuticamente inaceitável tais como, por exemplo, trifluoracetato também fazem parte do quadro da invenção como intermediários úteis para a preparação ou para a purificação de sais farmaceuticamente aceitáveis e/ou para uso em aplicações não terapêuticas, por exemplo *in vitro*.

O termo "derivado fisiologicamente funcional" usado neste relatório refere-se a qualquer derivado fisiologicamente tolerado de um composto de fórmula I da invenção, por exemplo um éster, que mediante administração a um mamífero tal como, por exemplo, um humano é capaz de formar (direta ou indiretamente) um composto de fórmula I ou um metabólito ativo do mesmo.

Derivados fisiologicamente funcionais também incluem prodrogas dos compostos da invenção, como descrito, por exemplo, em H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61. Tais prodrogas podem ser metabolizadas *in vivo* em um composto da invenção. Estas prodrogas podem ser ativas ou não.

Os compostos da invenção também podem existir em várias formas polimorfas, por exemplo como formas amorfas e polimorfas cristalinas. Todas as formas polimorfas dos compostos da invenção também fazem parte do quadro da invenção e constituem um outro aspecto da invenção.

Todas as referências a "compostos de fórmula I" a seguir referem-se a compostos de fórmula I como descritos acima, e a seus sais, solvatos e derivados fisiologicamente funcionais conforme descritos neste relatório.

Uso

Esta invenção também se refere ao uso de compostos de fórmula I e suas composições farmacêuticas como ligantes de PPAR. Os ligantes de PPAR da invenção são adequados como moduladores da atividade de PPAR.

Receptores ativados por proliferador de peroxissoma (PPAR) são fatores de transcrição que podem ser ativados por ligantes e pertencem à classe de receptores nucleares de hormônios. Existem três isoformas de PPAR, PPARalfa, PPARgama e PPARdelta (idêntico ao PPARbeta), que são codificadas por genes diferentes (Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR): structure, mechanisms of activation e diverse functions: Motojima K., Cell Struct Funct., 1993, 18(5), 267-77).

No homem, PPARgama existe em três variantes, PPARgama₁, gama₂, e gama₃, que são o resultado do uso alternativo de promotores e emenda de mRNA diferencial. PPARs diferentes têm distribuição tecidual diferente e modulam funções fisiológicas diferentes. Os PPARs desempenham um papel essencial em vários aspectos da regulação de um grande número de genes, cujos produtos estão direta ou indiretamente envolvidos

de forma crucial no metabolismo de lipídios e de carboidratos. Assim sendo, por exemplo, o receptor de PPARalfa desempenha um papel importante na regulação do catabolismo de ácidos graxos ou no metabolismo de lipoproteínas no fígado, ao passo que o PPARgama está crucialmente envolvido por exemplo na regulação da diferenciação de células adiposas. Além disso, entretanto, os PPARs também estão envolvidos na regulação de muitos outros processos fisiológicos, inclusive aqueles que não estão diretamente conectados ao metabolismo de carboidratos ou de lipídios. A atividade dos diferentes PPARs pode ser modulada por vários ácidos graxos, derivados de ácidos graxos e compostos sintéticos em graus variáveis. Para consultas pertinentes sobre funções, efeitos fisiológicos e patofisiologia, vide: Berger, J. et al., *Annu. Rev. Med.*, 2002, 53, 409-435; Wilson, T. et al., *J. Med. Chem.*, 2000, 43 (4), 527-550; Kliewer, S. et al., *Recent Prog Horm Res.*, 2001, 56, 239-63; Moller, D.E. & Berger, J.P., *Int J Obes Relat Metab Disord.*, 2003, 27 Suppl 3, 17-21; Ram, V.J., *Drugs Today*, 2003, 39(8), 609-32).

Entre as três isoformas de PPAR as funções fisiológicas do PPARdelta foi por muito tempo um enigma. O primeiro papel farmacológico proposto para o PPARdelta foi a regulação da homeostasia do colesterol. Foi demonstrado que o ligante L-165041 de PPARdelta um tanto seletivo aumenta o colesterol plasmático em um modelo de animal diabético (Berger J. et al., *J. Biol. Chem.*, 1999, 274, 6718-6725; Leibowitz M.D. et al., *FEBS Lett.*, 2000, 473(3), 333-336). Em macacos resos obesos e resistentes à insulina, o potente e seletivo ligante GW501516 de PPARdelta aumenta o colesterol HDL, e diminui os níveis plasmáticos de colesterol LDL, triglicerídeos e insulina (Oliver, W. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2001, 98, 5306-5361). O agonista duplo YM-16638 de PPARdelta/PPARalfa diminui significativamente os lipídios plasmáticos em macacos resos e cinomolgos (Goto, S. et al., *Br. J. Pharm.*, 1996, 118, 174-178) e age de maneira semelhante em experiências clínicas de duas semanas em voluntários saudáveis (Shimokawa, T. et al., *Drug Dev. Res.*, 1996, 38, 86-92).

Publicações mais recentes salientam que o PPARdelta é um al-

vo importante para o tratamento de dislipidemia, resistência à insulina, diabetes tipo 2, aterosclerose e síndrome X (Wang, Y-X. etila al., Cell, 2003, 113, 159-170; Luquet, S. etila al., FASEB J., 2003, 17, 209-226; Tanaka, T. etila al., PNAS, 2003, 100, 15924-15929; Holst, D. etila al., BioChem. Biophys. Acta, 2003, 1633, 43-50; Dressel, U. etila al., Mol. Endocrin., 2003, 17, 2477-2493; Lee, C.H. etila al., Science, 2003, 302, 453-457).

Além de suas ações como regulador do metabolismo de lipídios, glicose e colesterol sabe-se que o PPARdelta desempenha um papel no desenvolvimento embrionário, em implantes e na formação óssea (Lim, H. & Dey, S.K., Trends Endocrinol Metab., 2000, 11(4),137-42; Ding, N.Z. etila al., Mol Reprod Dev., 2003, 66(3), 218-24; Mano, H. etila al., J Biol Chem., 2000, 275(11), 8126-32).

Numerosas publicações demonstram que o PPARdelta desencadeia a proliferação e a diferenciação de ceratinócitos que indica seu papel em distúrbios de pele e cicatrização de feridas (Di-Poi, N. etila al., J Steroid Biochem Mol Biol., 2003, 85(2-5), 257-65; Tan, N.S. etila al., Am J Clin Dermatol., 2003,4(8), 523-30; Wahli, W., Swiss Med Wkly., 2002, 132(7-8),83-91).

O PPARdelta parece ser significativamente expresso no CNS; no entanto grande parte de sua função ainda continua desconhecida. De interesse singular contudo é a descoberta de que o PPARdelta foi expresso em oligodendrócitos de roedores, as principais células produtoras de lipídios do CNS (J. Granneman, etila al., J. Neurosci. Res., 1998, 51, 563-573). Além disso, também foi descoberto que um agonista seletivo de PPARdelta mostrou aumentar significativamente a expressão do gene de mielina oligodendroglial e o diâmetro da bainha de mielina em culturas de camundongo (I. Saluja etila al., Glia, 2001, 33, 194-204). Por conseguinte, ativadores de PPARdelta podem ser úteis para o tratamento de doenças desmielinizantes e dismielinizantes. O uso de agonistas de receptor delta ativado por proliferador de peroxissoma para o tratamento de em e outras doenças desmielinizantes pode ser demonstrado da maneira descrita no documento WO2005/097098.

Condições desmielinizantes manifestam-se em perda de mielina - as múltiplas camadas densas de lipídios e proteína que cobrem muitas fibras nervosas. Estas camadas são fornecidas por oligodendróglia no sistema nervoso central (CNS), e por células de Schwann no sistema nervoso periférico (PNS). Em pacientes com condições desmielinizantes, a desmielinização pode ser irreversível; geralmente ela é acompanhada ou seguida de degeneração axonal, e frequentemente de degeneração celular. A desmielinização pode ocorrer como resultado de dano neuronal ou dano à própria mielina - seja devido a respostas imunes aberrantes, lesão local, isquemia, distúrbios metabólicos, agentes tóxicos, ou infecções virais (Prineas & McDonald, Demyelinating Diseases. In Greenfield's Neuropathology, 6.sup.th ed. (Edward Arnold: New York, 1997) 813-811, Beers & Berkow, eds., The Merck Manual of Diagnosis e Therapy, 17.sup.th ed. (Whitehouse Station, N.J.: Merck Research Laboratories, 1999) 1299, 1437, 1473-76, 1483).

A desmielinização central (desmielinização do CNS) ocorre em várias condições, frequentemente de etiologia incerta, que passaram a ser conhecidas como doenças desmielinizantes primárias. Destas, a esclerose múltipla (MS) é a mais predominante. Outras doenças desmielinizantes primárias incluem adrenoleucodistrofia (ALD), adrenomieloneuropatia, mielopatia vacuolar associada à AIDS, mielopatia associada ao HTLV, atrofia ótica hereditária de Leber, leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML), panencefalite esclerosante subaguda, síndrome de Guillian-Barre e paraparesia espástica tropical. Além disso, existem condições agudas nas quais a desmielinização pode ocorrer no CNS, por exemplo, encefalomielite disseminada aguda (ADEM) e encefalite viral aguda. Além disso, a mielite transversa aguda, uma síndrome na qual uma transecção aguda do cordão espinhal de causa desconhecida afeta tanto a matéria cinza quanto a matéria branca em um ou mais segmentos torácicos adjacentes, também pode resultar em desmielinização. Também, distúrbios nos quais células gliais formadoras de mielina são danificadas incluindo lesões no cordão espinhal, neuropatias e lesão nervosa.

A presente invenção também se refere a compostos de fórmula

I adequados para modular a atividade de PPARs, especialmente a atividade de PPARdelta e PPARalfa. Dependendo do perf de modulação, os compostos de fórmula I são adequados para o tratamento, o controle e a profilaxia das indicações descritas mais adiante, e para inúmeras outras aplicações farmacêuticas associadas às mesmas (vide, por exemplo, Berger, J., etila al., Annu. Rev. Med., 2002, 53, 409-435; Wilson, T. etila al., J. Med. Chem., 2000, 43(4), 527-550; Kliever, S. etila al., Recent Prog. Horm. Res., 2001, 56, 239-63; Fruchart, J.C. etila al., 2001, Pharmacological Research, 44(5), 345-52; Kerstenila, S. etila al., Nature, 2000, 405, 421-424; Torra, I.P. etila al., Curr Opin Lipidol, 2001,12, 245-254).

Compostos deste tipo são particularmente adequados para o tratamento e/ou a prevenção de:

1. - Distúrbios do metabolismo de ácidos graxos e distúrbios de utilização da glicose.
- 15 - Distúrbios nos quais resistência à insulina está envolvida.
2. Diabetes melito, especialmente diabetes tipo 2, inclusive a prevenção das sequelas associadas ao mesmo. Aspectos particulares neste sentido são
 - hiperglicemia,
 - 20 - aumento da resistência à insulina,
 - aumento da tolerância à glicose,
 - proteção das células β pancreáticas
 - prevenção de distúrbios macrovasculares e microvasculares
3. Dislipidemias e suas sequelas tais como, por exemplo,
 - 25 aterosclerose, doença cardíaca coronariana, distúrbios cerebrovasculares etc., especialmente aqueles (porém sem restrição às mesmas) que são caracterizados por um ou mais dos seguintes fatores:
 - altas concentrações de triglicerídeos plasmáticos, altas concentrações pós-prandiais de triglicerídeos plasmáticos,
 - 30 - concentrações baixas de colesterol HDL
 - concentrações baixas de lipoproteínas ApoA
 - concentrações altas de colesterol LDL

- partículas pequenas e densas de colesterol LDL
- concentrações altas de lipoproteínas ApoB

4. Várias outras condições que podem ser associadas à síndrome metabólica, tais como:

- 5
- obesidade (excesso de peso), inclusive obesidade central
 - trombozes, estados de hipercoagulação e protrombóticos (arteriais e venosos)
 - pressão sanguínea alta
 - insuficiência cardíaca, por exemplo (porém sem limitação), subsequente a infarto do miocárdio, doença cardíaca hipertensiva ou cardiomiopatia
- 10

5. Distúrbios ou condições em que estão envolvidas reações inflamatórias:

- 15
- aterosclerose tal como, por exemplo (porém sem limitação), esclerose coronariana incluindo angina do peito ou infarto do miocárdio, derrame
 - restenose vascular ou reoclusão
 - doenças crônicas do intestino inflamado tais como, por exemplo, doença de Crohn e colite ulcerativa
 - asma
 - lúpus eritematoso (LE) ou distúrbios reumáticos inflamatórios tais como, por exemplo, artrite reumatóide
 - outros estados inflamatórios
- 20

6. Distúrbios de processos do ciclo celular ou de diferenciação celular:

25

- tumores das células adiposas
 - carcinomas lipomatosos tais como, por exemplo, lipossarcomas
 - tumores sólidos e neoplasmas tais como, por exemplo (porém sem limitação) carcinomas do trato gastrointestinal, do fígado, do trato biliar e do pâncreas, tumores endócrinos, carcinomas dos pulmões, dos rins e do trato urinário, do trato genital, carcinomas da próstata etc.
- 30

- distúrbios mieloproliferativos agudos e crônicos e linfomas
- angiogênese

7. Distúrbios desmielinizantes e outros distúrbios neurodegenerativos do sistema nervoso central e do sistema nervoso periférico incluindo:

- | | |
|--|---|
| 5 | <ul style="list-style-type: none"> - mal de Alzheimer - esclerose múltipla - mal de Parkinson - adrenoleucodistrofia (ALD) - adrenomieloneuropatia |
| 10 | <ul style="list-style-type: none"> - mielopatia vacuolar associada à AIDS - mielopatia associada a HTLV - atrofia ótica hereditária de Leber - leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML) - panencefalite esclerosante subaguda |
| 15 | <ul style="list-style-type: none"> - síndrome de Guillian-Barre - paraparesia espástica tropical - encefalomielite disseminada aguda (ADEM) - encefalite viral aguda - mielite transversa aguda |
| 20 | <ul style="list-style-type: none"> - trauma do cordão espinhal e trauma cerebral - doença de Charcot-Marie-Tooth |
| 8. Distúrbios de pele e/ou distúrbios de processos de cicatrização de feridas: | |
| 25 | <ul style="list-style-type: none"> - dermatoses eritemato-escamosas tais como, por exemplo, psoríase - acne vulgar - outros distúrbios de pele e condições dermatológicas que são modulados por PPAR - eczemas e neurodermatite |
| 30 | <ul style="list-style-type: none"> - dermatite tal como, por exemplo, dermatite seborréica ou fotodermatite - ceratite e ceratoses tais como, por exemplo, ceratoses se- |

borréicas, ceratoses senis, ceratose actínica, ceratoses foto-induzidas ou ceratose folicular

- quelóides e profilaxia de quelóides
- verrugas, incluindo condiloma ou condiloma acuminado
- 5 - infecções pelo vírus do papiloma humano (HPV) tais como, por exemplo papiloma venéreo, verrugas virais tais como, por exemplo, molusco contagioso, leucoplaquia

- dermatoses papulares tais como, por exemplo, líquen plano
- câncer de pele tal como, por exemplo, carcinomas de células
- 10 basais, melanomas ou linfomas de células T cutâneas
- tumores epidérmicos benignos localizados tais como, por exemplo, ceratoderma, "epidermal naevi"

- perniores
- cicatrização de feridas

15 9. Outros distúrbios

- pressão sanguínea alta
- pancreatite
- síndrome X
- síndrome do ovário policístico (PCOS)
- 20 - asma
- osteoartrite
- lúpus eritematoso (LE) ou distúrbios reumáticos inflamatórios tal como, por exemplo, artrite reumatóide

- vasculite
- 25 - emaciação (caquexia)
- gota
- isquemia/síndrome de reperfusão
- síndrome da angústia respiratória do adulto (ARDS)

Formulações

- 30 A quantidade de um composto de fórmula I necessária para obter o efeito biológico desejado depende de inúmeros fatores, por exemplo o composto específico escolhido, o uso pretendido, o modo de administra-

ção e o estado clínico do paciente. A dose diária geralmente varia na faixa de 0,001 mg a 100 mg (tipicamente de 0,01 mg a 50 mg) por dia e por quilo de peso corporal, por exemplo 0,1 - 10 mg/kg/dia. Uma dose intravenosa pode variar, por exemplo, na faixa de 0,001 mg a 1,0 mg/kg, que pode ser

5 adequadamente administrada como infusão de 10 ng a 100 ng por quilo e por minuto. Soluções de infusão adequadas com essas finalidades podem conter, por exemplo, de 0,1 a 10 mg, tipicamente de 1 ng a 10 mg, por mililitro. Doses individuais podem conter, por exemplo, de 1 mg a 10 g do componente ativo. Assim sendo, ampolas para injeções podem conter, por exemplo, de 1 mg a 100 mg, e formulações de doses individuais que podem

10 ser administradas por via oral, tais como, por exemplo, cápsulas ou comprimidos, podem conter, por exemplo, de 0,05 a 1000 mg, tipicamente de 0,5 a 600 mg. Para terapia das condições acima mencionadas, os compostos de fórmula I podem ser usados como o próprio composto, mas de preferência

15 eles estão na forma de uma composição farmacêutica com um carreador aceitável. O carreador deve, naturalmente, ser aceitável no sentido de ser compatível com os outros componentes da composição e não ser nocivo para a saúde do paciente. O carreador pode ser um sólido ou um líquido ou ambos e é de preferência formulado com o composto como uma dose individual, por exemplo como um comprimido, que pode conter de 0,05% a 95%

20 em peso do componente ativo. Outras substâncias farmacêuticamente ativas podem igualmente estar presentes, inclusive outros compostos de fórmula I. As composições farmacêuticas da invenção podem ser produzidas por um dos métodos farmacêuticos conhecidos, que consistem essencialmente em misturar os componentes com carreadores e/ou excipientes farmacologicamente aceitáveis.

25

As composições farmacêuticas da invenção são aquelas adequadas para administração oral, retal, tópica, peroral (por exemplo sublingual) e parenteral (por exemplo subcutânea, intramuscular, intradérmica ou

30 intravenosa), embora o modo de administração mais adequado dependa em cada caso individual da natureza e da severidade da condição a ser tratada e da natureza do composto de fórmula I usado em cada caso. Formulações

revestidas e formulações de liberação lenta revestidas também pertencem ao quadro da invenção. Dá-se preferência a formulações resistentes a ácidos e ao suco gástrico. Revestimentos adequados resistentes ao suco gástrico compreendem ftalato de acetato de celulose, ftalato de polivinila acetato, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose e polímeros aniônicos de ácido metacrílico e metila metacrilato.

Preparações farmacêuticas adequadas para administração oral podem estar na forma de unidades separadas tais como, por exemplo, cápsulas, hóstias ("cachets"), comprimidos mastigáveis ou comprimidos, cada um contendo uma quantidade definida do composto de fórmula I; como pós ou grânulos, como solução ou suspensão em um líquido aquoso ou não-aquoso; ou como uma emulsão de óleo em água ou água em óleo. Estas composições podem, como já mencionado, ser preparadas por qualquer método farmacêutico adequado que inclua uma etapa em que o componente ativo e o carreador (que pode consistir em um ou mais ingredientes adicionais) são colocados em contato. As composições geralmente são produzidas por mistura uniforme e homogênea do componente ativo com um carreador líquido e/ou um carreador sólido finamente dividido, depois do que o produto é modelado se necessário. Portanto, por exemplo, um comprimido pode ser produzido por compressão ou moldagem de um pó ou grânulos do composto, em que apropriado com um ou mais componentes adicionais. Comprimidos prensados podem ser produzidos por tabletagem do composto na forma de escoamento livre tal como, por exemplo, um pó ou grânulos, em que apropriado misturados com um aglutinante, deslizante, diluente inerte e/ou um (ou mais) agentes tensoativos/dispersantes em uma máquina adequada. Comprimidos moldados podem ser produzidos por moldagem do composto, que está na forma de pó e é umedecido com um diluente líquido inerte, em uma máquina adequada.

Composições farmacêuticas que são adequadas para administração peroral (sublingual) compreendem comprimidos mastigáveis que contêm um composto de fórmula I com um flavorizante, normalmente sacarose e goma arábica ou tragacanto, e pastilhas que compreendem o composto

em uma base inerte tal como gelatina e glicerol ou sacarose e goma arábica.

Composições farmacêuticas adequadas para administração parenteral compreendem de preferência preparações aquosas estéreis de um composto de fórmula I, que são de preferência isotônicas com o sangue do receptor pretendido. Estas preparações são de preferência administradas por via intravenosa, embora a administração também possa ocorrer por injeção subcutânea, intramuscular ou intradérmica. Estas preparações podem ser de preferência produzidas por mistura do composto com água e transformação da solução resultante em estér e isotônica com o sangue. As composições injetáveis da invenção geralmente contêm de 0,1 a 5% em peso do composto ativo.

Composições farmacêuticas adequadas para administração retal estão de preferência na forma de supositórios de dose única. Estes podem ser produzidos por mistura de um composto de fórmula I com um ou mais carreadores sólidos convencionais, por exemplo manteiga de cacau, e moldagem da mistura resultante.

Composições farmacêuticas adequadas para uso tópico sobre a pele estão de preferência na forma de pomada, creme, loção, pasta, spray, aerossol ou óleo. Carreadores que podem ser usados são petrolato, lanolina, polietileno glicóis, álcoois e combinações de duas ou mais destas substâncias. O componente ativo geralmente está presente em uma concentração de 0,1 a 15% em peso da composição, por exemplo 0,5 a 2%.

A administração transdérmica também é possível. Composições farmacêuticas adequadas para usos transdérmicos podem estar na forma de emplastos individuais que são adequados para contato próximo prolongado com a epiderme do paciente. Tais emplastos contêm adequadamente o componente ativo em uma solução aquosa que é tamponada quando apropriado, dissolvida e/ou dispersada em um adesivo ou dispersada em um polímero. Uma concentração adequada de componente ativo é de cerca de 1% a 35%, de preferência cerca de 3% a 15%. Uma possibilidade particular é que o componente ativo seja liberado por eletrotransporte ou iontoforese

conforme descrito, por exemplo, em *Pharmaceutical Research*, 2(6): 318 (1986).

Os compostos de fórmula I distinguem-se por seus efeitos favoráveis sobre distúrbios metabólicos. Eles influenciam benéficamente o metabolismo de lipídios e açúcares, em particular eles reduzem o nível de triglicerídeos e são adequados para a prevenção e o tratamento do diabetes tipo II e da arteriosclerose e das diversas sequelas dos mesmos.

Combinações com outros medicamentos

Os compostos da invenção podem ser administrados isolados ou em combinação com uma ou mais outras substâncias farmacologicamente ativas. Em particular, os compostos da invenção podem ser administrados em combinação com componentes ativos que têm uma ação farmacológica semelhante. Por exemplo, eles podem ser administrados em combinação com componentes ativos que têm efeitos favoráveis sobre os transtornos ou distúrbios metabólicos frequentemente associados com os mesmos. Exemplos de tais medicamentos são

1. medicamentos que reduzem a glicose sanguínea, antidiabéticos,
2. componentes ativos para o tratamento de dislipidemias,
3. medicamentos antiateroscleróticos,
4. agentes antiobesidade,
5. componentes ativos anti-inflamatórios
6. componentes ativos para o tratamento de tumores malignos
7. componentes ativos antitrombóticos
8. componentes ativos para o tratamento de pressão sanguínea alta
9. componentes ativos para o tratamento de insuficiência cardíaca e
10. componentes ativos para o tratamento e/ou a prevenção de complicações causadas por diabetes ou associadas com diabetes.
11. componentes ativos para o tratamento de doenças neurodegenerativas

12. componentes ativos para o tratamento de distúrbios do sistema nervoso central

13. componentes ativos para o tratamento de dependência medicamentosa, dependência da nicotina e dependência do álcool

5 14. analgésicos

Eles podem ser combinados com os compostos da invenção de fórmula I da invenção em particular para um aumento sinérgico da atividade. A administração da combinação de ingredientes ativos pode ocorrer por administração separada dos componentes ativos pode ocorrer por administração separada dos componentes ativos ao paciente ou na forma de produtos combinados em que uma pluralidade de componentes ativos estão presentes em uma preparação farmacêutica.

Outros componentes ativos particularmente adequados para as preparações combinadas são:

15 Todos os antidiabéticos mencionados na Rote Liste 2006, capítulo 12; todos os agentes abaixadores de lipídios mencionados na the Rote Liste 2006, capítulo 58. Eles podem ser combinados com o composto de fórmula I de acordo com a invenção em particular para um aumento sinérgico da atividade. A combinação de compostos ativos pode ser administrada por administração separada dos compostos ativos ao paciente ou na forma de preparações combinadas nas quais uma pluralidade de compostos ativos estão presentes em uma preparação farmacêutica. A maioria dos compostos ativos listados abaixo estão descritos no USP Dictionary of USAN e International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001.

25 Antidiabéticos incluem todas as insulinas e derivados de insulina tais como, por exemplo, Lantus® (vide www.lantus.com) ou HMR 1964 ou aqueles descritos no documento WO2005005477 (Novo Nordisk), insulinas de ação rápida (vide o documento US 6.221.633), insulinas inaláveis, tais como, por exemplo, Exubera® ou insulinas orais, tais como, por exemplo, IN-105 (Nobex) ou Oral-lyn® (Generex Biotechnology), derivados de GLP-1, tais como por exemplo, Exenatide, Liraglutide ou aqueles descritos no documento WO 98/08871 ou WO2005027978 da Novo Nordisk A/S, no docu-

mento WO 01/04156 de Zealand ou no documento WO 00/34331 de Beau-four-Ipsen, acetato de pramlintida (Symlin; Amylin Pharmaceuticals), e também outros compostos ativos hipoglicêmicos eficazes por via oral.

- Os compostos ativos de preferência incluem
- 5 sulfonilureias,
 - biguanidinas,
 - meglitinidas,
 - oxadiazolidinadionas,
 - tiazolidinadionas,
 - 10 inibidores de glicosidase,
 - inibidores de glicogênio fosforilase,
 - antagonistas de glucagon,
 - ativadores de glicocinase,
 - inibidores de frutose-1,6-bisfosfatase,
 - 15 moduladores do transportador 4 de glicose (GLUT4),
 - inibidores de glutamina:frutose-6-fosfato amidotransferase (GFAT),
 - agonistas de GLP-1,
 - abridores do canal de potássio, tais como, por exemplo, aqueles
 - 20 descritos nos documentos WO 97/26265 e WO 99/03861 da Novo Nordisk A/S,
 - inibidores de dipeptidilpeptidase IV (DPP-IV),
 - sensibilizadores de insulina,
 - inibidores de enzimas hepáticas envolvidas na estimulação de
 - 25 gliconeogênese e/ou glicogenólise,
 - moduladores da absorção de glicose, do transporte de glicose e da reabsorção de glicose,
 - inibidores de 11 β -HSD1,
 - inibidores de tirosina fosfatase protéica 1B (PTP1B),
 - 30 moduladores do cotransportador 1 ou 2 de sódio/glicose (SGLT1, SGLT2),
 - compostos que alteram o metabolismo de lipídios, tais como

compostos ativos anti-hiperlipidêmicos e compostos ativos antilipidêmicos,
compostos que reduzem a ingestão de comida ou a absorção
de comida,

compostos que aumentam a termogênese,
5 moduladores de PPAR e RXR e
compostos ativos que agem sobre o canal de potássio ATP-
dependente das células beta.

em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é
administrado em combinação com um inibidor de HMGCoA redutase, tal
10 como sinvastatina, fluvastatina, pravastatina, lovastatina, atorvastatina, ceri-
vastatina, rosuvastatina ou L-659699.

em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é
administrado em combinação com um inibidor da reabsorção de colesterol,
tal como, for exemplo, ezetimiba, tiquesida, pamaquesida, FM-VP4 (sitosta-
15 nol/campesterol ascorb fosfato; Forbes Medi-Tech, WO2005042692), MD-
0727 (Microbia Inc., WO2005021497) ou com compostos descritos no do-
cumento WO2002066464 (Kotobuki Pharmaceutical Co. Ltd.),
WO2005062824 (Merck & Co.) ou WO2005061451 e WO2005061452 (As-
traZeneca AB).

20 em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é
administrado em combinação com um agonista de PPAR gama, tal como,
for exemplo, rosiglitazona, pioglitazona, JTT-501, GI 262570, R-483 ou CS-
011 (rivoglitazona).

em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é
25 administrado em combinação com um agonista de PPAR alfa, tal como, for
exemplo, GW9578, GW-590735, K-111, LY-674, KRP-101 ou DRF-10945.

em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é
administrado em combinação com um agonista misto PPAR alfa/gama, tal
como, for exemplo, muraglitazar, tesaglitazar, naveglitazar, LY-510929,
30 ONO-5129, E-3030 ou como descrito nos documentos WO00/64888,
WO00/64876, WO03/020269, WO2004075891, WO2004076402,
WO2004075815, WO2004076447, WO2004076428, WO2004076401,

WO2004076426, WO2004076427, WO2006018118, WO2006018115, e WO2006018116 ou em J.P. Berger et al., TRENDS in Pharmacological Sciences 28(5), 244-251, 2005.

em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é
5 administrado em combinação com um agonista de PPAR delta, tal como, for exemplo, GW-501516 ou como descrito nos documentos WO2005097762, WO2005097786, WO2005097763, e WO2006029699.

em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é
administrado em combinação com metaglidase ou com MBX-2044 ou ou-
10 tros agonistas parciais/antagonistas de PPAR gama.

em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é
administrado em combinação com um fibrato, tal como, for exemplo, fenofi-
brato, clofibrato ou bezafibrato.

em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é
15 administrado em combinação com um inibidor de MTP, tal como, por exem-
plo, implitapida, BMS-201038, R-103757 ou aqueles descritos no documento
WO2005085226.

em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é
administrado em combinação com um inibidor de CETP, tal como, por e-
20 xemplo, torcetrapib ou JTT-705.

em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é
administrado em combinação com um inibidor da reabsorção de ácido biliar
(vide, por exemplo, US 6.245.744, US 6.221.897 ou WO00/61568), tal co-
mo, por exemplo, HMR 1741 ou aqueles descritos nos documentos DE 10
25 2005 033099,1 e DE 10 2005 033100.9.

em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é
administrado em combinação com um adsorvente polimérico de ácido biliar,
tal como, por exemplo, colesteramina ou colesevelam.

em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é
30 administrado em combinação com um indutor do receptor de LDL (vide US
6.342.512), tal como, por exemplo, HMR1171, HMR1586 ou aqueles descri-
tos no documento WO2005097738.

em uma modalidade, o composto de fórmula I é administrado em combinação com Omacor® (ácidos graxos ômega-3; ésteres etílicos altamente concentrados do ácido eicosapentanoico e do ácido docosahexanoico).

5 em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com um inibidor de ACAT, tal como, por exemplo, avasimiba.

em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com um antioxidante, tal como, por exemplo,
10 OPC-14117, probucol, tocoferol, ácido ascórbico, β -caroteno ou selênio.

em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com uma vitamina, tal como, por exemplo, vitamina B6 ou vitamina B12.

em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é
15 administrado em combinação com um modulador da lipase lipoprotéica, tal como, por exemplo, ibrolipim (NO-1886).

em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com um inibidor da ATP-citrato liase, tal como, por exemplo, SB-204990.

20 em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com um inibidor da esqualeno sintetase, tal como, por exemplo, BMS-188494 ou como descrito nos documentos WO2005077907.

em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é
25 administrado em combinação com um antagonista de lipoproteína(a), tal como, por exemplo, gemcabene (CI-1027).

em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com um agonista do receptor de HM74A, tal como, por exemplo, ácido nicotínico.

30 em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com um inibidor de lipase, tal como, por exemplo, orlistat ou cetilistat (ATL-962).

em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com insulina.

em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com uma sulfonilureia, tal como, por exemplo,
5 tolbutamida, glibenclamida, glipizida ou glimepirida.

em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com uma biguanida, tal como, por exemplo, metformina.

em uma outra modalidade da invenção, o composto de fórmula I
10 é administrado em combinação com uma meglitinida, tal como, por exemplo, repaglinida ou nateglinida.

em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com uma tiazolidinediona, tal como, por exemplo, troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona ou os compostos
15 descritos no documento WO 97/41097 da Dr. Reddy's Research Foundation, em particular 5-[[4-[(3,4-di-hidro-3-metil-4-oxo-2-quinazolinilmetóxi]fen]metil]-2,4-tiazolidinadiona.

em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com um inibidor de α -glicosidase, tal como,
20 por exemplo, miglitol ou acarbose.

em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com um componente ativo que age sobre o canal de potássio ATP-dependente das células beta, tal como, por exemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipizida, glimepirida ou repaglinida.

25 em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com mais de um dos compostos mencionados acima, por exemplo em combinação com uma sulfonilureia e metformina, uma sulfonilureia e acarbose, repaglinida e metformina, insulina e uma sulfonilureia, insulina e metformina, insulina e troglitazona, insulina e lovastatina, etc.
30

em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com um inibidor de glicogênio fosforilase, tal

como, por exemplo, PSN-357 ou FR-258900 ou aqueles descritos nos documentos WO2003084922, WO2004007455, WO2005073229-31 ou WO2005067932.

5 em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com antagonistas do receptor de glucagon, tal como, por exemplo, A-770077, NNC-25-2504 ou tal como no documento WO2004100875 ou WO2005065680.

em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com ativadores de glicocinase, tal como, por exemplo, RO-4389620, LY-2121260 (WO2004063179), PSN-105, PSN-110, GKA-50 ou aqueles descritos, por exemplo, por Prosidion nos documentos WO2004072031, WO2004072066, WO 05103021 ou WO 06016178, por Roche nos documentos WO 00058293, WO 00183465, WO 00183478, WO 00185706, WO 00185707, WO 01044216, GB 02385328, WO 02008209, 10 WO 02014312, WO 0246173, WO 0248106, DE 10259786, WO 03095438, US 04067939 ou WO 04052869, por Novo Nordisk nos documentos EP 1532980, WO 03055482, WO 04002481, WO 05049019, WO 05066145 ou WO 05123132, por Merck/Banyu nos documentos WO 03080585, WO03097824, WO 04081001, WO 05063738 ou WO 05090332, por Eli Lilly 15 nos documentos WO 04063194, ou por Astra Zeneca nos documentos WO 01020327, WO 03000262, WO 03000267, WO 03015774, WO 04045614, WO 04046139, WO 05044801, WO 05054200, WO 05054233, WO 05056530, WO 05080359, WO 05080360 ou WO 05121110. 20

em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com um inibidor de gliconeogênese, tal como, 25 por exemplo, FR-225654.

em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com inibidores de frutose-1,6-bifosfatase (FB-Pase), tal como, por exemplo, CS-917.

30 em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com moduladores de transportador de glicose 4 (GLUT4), tal como, por exemplo, KST-48 (D.-O. Lee et al.: *Arzneim.-*

Forsch. Drug Res. 54 (12), 835 (2004)).

em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com inibidores de glutamina:frutose-6-fosfato amidotransferase (GFAT), como descrito, por exemplo, no documento
5 WO2004101528.

em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com inibidores de dipeptidilpeptidase IV (DPP-IV), tal como, por exemplo, vildagliptina (LAF-237), sitagliptina (MK-0431), saxagliptina ((BMS-477118), GSK-823093, PSN-9301, SYR-322, SYR-619,
10 TA-6666, TS-021, GRC-8200, GW-825964X ou como descrito nos documentos WO2003074500, WO2003106456, WO200450658, WO2005058901, WO2005012312, WO2005/012308, PCT/EP2005/007821, PCT/EP2005/008005, PCT/EP2005/008002, PCT/EP2005/008004, PCT/EP2005/008283, DE 10 2005 012874,2 ou DE 10 2005 012873.4.

em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com inibidores de 11-beta-hidroxisteróide desidrogenase-1 (11 β -HSD1), tal como, por exemplo, BVT-2733 ou aqueles descritos, por exemplo, nos documentos WO200190090-94, WO200343999, WO2004112782, WO200344000, WO200344009, WO2004112779,
20 WO2004113310, WO2004103980, WO2004112784, WO2003065983, WO2003104207, WO2003104208, WO2004106294, WO2004011410, WO2004033427, WO2004041264, WO2004037251, WO2004056744, WO2004065351, WO2004089367, WO2004089380, WO2004089470-71, WO2004089896, WO2005016877 ou WO2005097759.

em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com inibidores de tirosina fosfatase protéica 1B (PTP1B), como descrito, por exemplo, nos documentos WO200119830-31, WO200117516, WO2004506446, WO2005012295, PCT/EP2005/005311, PCT/EP2005/005321, PCT/EP2005/007151,
30 PCT/EP2005/ ou DE 10 2004 060542.4.

em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com moduladores dos cotransportadores de

sódio/glicose 1 ou 2 (SGLT1, SGLT2), tal como, por exemplo, KGA-2727, T-1095 e SGL-0010 ou como descrito, por exemplo, nos documentos WO2004007517, WO200452903, WO200452902, WO2005121161, WO2005085237, JP2004359630 ou por A. L. Handlon em Expert Opin. Ther. Patents (2005) 15(11), 1531-1540.

em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com inibidores de lipase sensível a hormônios (HSL), tal como aqueles descritos, por exemplo, nos documentos WO01/17981, WO01/66531, WO2004035550, WO2005073199 ou WO03/051842.

em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com inibidores de acet-CoA carboxilase (ACC) tal como aqueles descritos, por exemplo, nos documentos WO199946262, WO200372197, WO2003072197 ou WO2005044814.

em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com um inibidor de fosfoenolpiruvato carboxicinase (PEPCK), tal como aqueles descritos, por exemplo, nos documentos WO2004074288.

em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com um inibidor de glicogênio sintase cinase-3 beta (GSK-3 beta), tal como aqueles descritos, por exemplo, nos documentos US2005222220, WO2004046117, WO2005085230, WO2005111018, WO2003078403, WO2004022544, WO2003106410, WO2005058908, US2005038023, WO2005009997, US2005026984, WO2005000836, WO2004106343, EP1460075, WO2004014910, WO2003076442, WO2005087727 ou WO2004046117.

em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com um inibidor de cinase protéica C beta (PKC beta), tal como, por exemplo, ruboxistaurina.

em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com um antagonista do receptor de endotelina-A, tal como, por exemplo, avosentan (SPP-301).

em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com inibidores de "I-capaB cinase" (inibidores de IKK), tal como aqueles descritos, por exemplo, nos documentos WO2001000610, WO2001030774, WO2004022553 ou WO2005097129.

5 em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com moduladores do receptor de glicocorticóides como descrito, por exemplo, no documento WO2005090336.

em uma outra modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com moduladores de CART (vide "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety e gastric emptying in mice" Asakawa, A. et al.: Hormone e Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558);

10 antagonistas de NPY tal como, por exemplo, cloridrato de {4-[(4-aminoquinazolin-2-ilamino)metil]ciclo-hexilmetil}naftaleno-1-sulfonamida (CGP 71683A);

peptídio YY 3-36 (PYY3-36) ou compostos análogos, tais como, por exemplo, CJC-1682 (PYY3-36 conjugado com albumina sérica humana via Cys34), CJC-1643 (derivado de PYY3-36 que *in vivo* se conjuga à albumina sérica) ou aqueles descritos no documento WO2005080424;

20 antagonistas do receptor 1 de canabinóides, tais como, por exemplo, rimonabant, SR147778 ou aqueles descritos, por exemplo, nos documentos EP 0656354, WO 00/15609, WO 02/076949, WO2005080345, WO2005080328, WO2005080343, WO2005075450, WO2005080357, WO200170700, WO2003026647-48, WO200302776, WO2003040107, 25 WO2003007887, WO2003027069, US6,509,367, WO200132663, WO2003086288, WO2003087037, WO2004048317, WO2004058145, WO2003084930, WO2003084943, WO2004058744, WO2004013120, WO2004029204, WO2004035566, WO2004058249, WO2004058255, WO2004058727, WO2004069838, US20040214837, US20040214855, 30 US20040214856, WO2004096209, WO2004096763, WO2004096794, WO2005000809, WO2004099157, US20040266845, WO2004110453, WO2004108728, WO2004000817, WO2005000820, US20050009870,

WO200500974, WO2004111033-34, WO200411038-39, WO2005016286, WO2005007111, WO2005007628, US20050054679, WO2005027837, WO2005028456, WO2005063761-62, WO2005061509 ou WO2005077897;

agonistas de MC4 (por exemplo [2-(3a-benzil-2-metil-3-oxo-
 5 2,3,3a,4,6,7-hexahidro-pirazol[4,3-c]piridin-5-)-1-(4-clorofenil)-2-oxoet]-1-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-carboxamida; (WO 01/91752)) ou LB53280, LB53279, LB53278 ou THIQ, MB243, RY764, CHIR-785, PT-141 ou aqueles descritos nos documentos WO2005060985, WO2005009950, WO2004087159, WO2004078717, WO2004078716, WO2004024720,
 10 US20050124652, WO2005051391, WO2004112793, WO20050222014, US20050176728, US20050164914, US20050124636, US20050130988, US20040167201, WO2004005324, WO2004037797, WO2005042516, WO2005040109, WO2005030797, US20040224901, WO200501921, WO200509184, WO2005000339, EP1460069, WO2005047253,
 15 WO2005047251, EP1538159, WO2004072076, WO2004072077 ou WO2006024390;

antagonistas do receptor de orexina (por exemplo cloridrato de 1-(2-metilbenzoxazol-6-)-3-[1,5]nftiridin-4-ilureia (SB-334867-A) ou aqueles descritos, por exemplo, nos documentos WO200196302, WO200185693,
 20 WO2004085403 ou WO2005075458);

agonistas do receptor de histamina H3 (por exemplo sal do ácido oxálico de 3-ciclo-hex-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-)-propan-1-ona (WO 00/63208) ou aqueles descritos nos documentos WO200064884, WO2005082893);

25 antagonistas de CRF (por exemplo [2-metil-9-(2,4,6-trimetilfenil)-9H-1,3,9-triazafluoren-4-]dipropilamina (WO 00/66585));

antagonistas de CRF BP (por exemplo urocortina);

agonistas de urocortina;

agonistas de $\beta 3$ (tal como, por exemplo, cloridrato de 1-(4-cloro-
 30 3-metanossulfonilmetilfenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-ilóxi)etilamino]etanol (WO 01/83451));

agonistas de MSH (hormônio estimulante de melanócitos);

antagonistas do receptor de MCH (hormônio concentrador de melanina) (tal como, por exemplo, NBI-845, A-761, A-665798, A-798, ATC-0175, T-226296, T-71, GW-803430 ou os compostos descritos nos documentos WO2003/15769, WO2005085200, WO2005019240, WO2004011438, WO2004012648, WO2003015769, WO2004072025, WO2005070898, WO2005070925, WO2006018280, WO2006018279, WO2004039780, WO2003033476, WO2002006245, WO2002002744, WO2003004027 ou FR2868780);

agonistas de CCK-A (tal como, por exemplo, sal do ácido trifluoracético do ácido {2-[4-(4-cloro-2,5-dimetoxifenil)-5-(2-ciclo-hexilet)-tiazol-2-ilcarbamoil]-5,7-dimetilindol-1-}acético (WO 99/15525), SR-146131 (WO 0244150) ou SSR-125180);

inibidores da reabsorção de serotonina (por exemplo dexfenfluramina);

compostos mistos de serotonina e noradrenérgicos (por exemplo WO 00/71549);

antagonistas do receptor de 5-HT, por exemplo sal de ácido oxálico de 1-(3-etilbenzofuran-7-)piperazina (WO 01/09111);

agonistas do receptor de 5-HT_{2C} (tal como, por exemplo, APD-356, BVT-933 ou aqueles descritos nos documentos WO200077010, WO20077001-02, WO2005019180, WO2003064423, WO200242304 ou WO2005082859);

antagonistas do receptor de 5-HT₆, tal como descrito, por exemplo, no documento WO2005058858;

agonistas do receptor de bombesina (agonistas de BRS-3);

antagonistas do receptor de galanina;

hormônio do crescimento (por exemplo hormônio do crescimento humano ou AOD-9604);

compostos liberadores de hormônio do crescimento (ter-but 6-benzilóxi-1-(2-di-isopropilamino-etilcarbamo)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato (WO 01/85695));

antagonistas do receptor de secretagogo do hormônio do cres-

cimento (antagonistas de grelina) tal como, por exemplo, A-778193 ou aqueles descritos nos documentos WO2005030734;

agonistas de TRH (vide, por exemplo, EP 0 462 884);

moduladores da proteína desacopladora 2 ou 3;

5 agonistas de leptina (vide por exemplo Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881);

agonistas de DA (bromocriptina ou Doprexin);

10 inibidores de lipase/amilase (como descrito, por exemplo, nos documentos WO 00/40569);

inibidores de diacilglicerol O-aciltransferases (DGATs) tais como descritos, por exemplo, nos documentos US2004/0224997, WO2004094618, WO200058491, WO2005044250, WO2005072740, JP2005206492 ou WO2005013907;

15 inibidores de de ácido graxo sintase (FAS) tais como, por exemplo, C75 ou aqueles descritos nos documentos WO2004005277;

oxintomodulina;

oleo-estrona

20 ou agonistas do receptor do hormônio tireoidiano tais como, por exemplo, KB-2115 ou aqueles descritos nos documentos WO20058279, WO200172692, WO200194293, WO2003084915, WO2004018421 ou WO2005092316.

em uma modalidade da invenção, o outro componente ativo é
25 leptina;

vide por exemplo "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (2001), 2(10), 1615-1622.

em uma modalidade da invenção, o outro componente ativo é
30 dexanfetamina ou anfetamina.

em uma modalidade da invenção, o outro componente ativo é fenfluramina ou dexfenfluramina.

em uma outra modalidade da invenção, o outro componente ativo é sibutramina.

em uma modalidade da invenção, o outro componente ativo é mazindol ou fentermina.

5 em uma modalidade, os compostos de fórmula I são administrados em combinação com agentes de encorpamento, de preferência agentes de encorpamento insolúveis (vide, por exemplo, carob/Caromax[®] (Zunft H J; etila al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6). Caromax é um
10 produto contendo alfarroba da Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Main). A combinação com Caromax[®] é possível em uma preparação ou por administração separada de compostos de fórmula I e Caromax[®]. Caromax[®] neste contexto também pode ser administrado na forma de produtos alimentares tais como,
15 por exemplo, em produtos de panificação ou barras de cereais.

em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com inibidores de PDE (fosfodiesterase), como descrito, por exemplo, nos documentos WO2003/077949 ou WO2005012485.

20 em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com agonistas de NAR-1 (receptor do ácido nicotínico) como descrito, por exemplo, nos documentos WO2004094429.

em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com agonistas de CB2 (receptor de canabinoíde) como descrito, por exemplo, nos documentos US2005/143448.
25

em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com agonistas de histamina 1 como descrito, por exemplo, nos documentos WO2005101979.

em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com bupropion, como descrito no documento WO2006017504.
30

em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é

administrado em combinação com antagonistas de opióide como descrito, por exemplo, nos documentos WO2005107806 ou WO2004094429.

em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com inibidores de endopeptidase neutra como descrito, por exemplo, nos documentos WO200202513, WO2002/06492, 5 WO 2002040008, WO2002040022 ou WO2002047670.

em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com inibidores de NPY (neuropeptídio Y) como descrito, por exemplo, nos documentos WO2002047670.

10 em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com inibidores da troca sódio/ hidrogênio como descrito, por exemplo, nos documentos WO2003092694.

em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com moduladores do receptor de glicocorticóide como descrito, por exemplo, nos documentos WO2005090336. 15

em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com agonistas do receptor de nicotina como descrito, por exemplo, nos documentos WO2004094429.

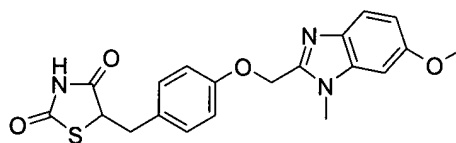
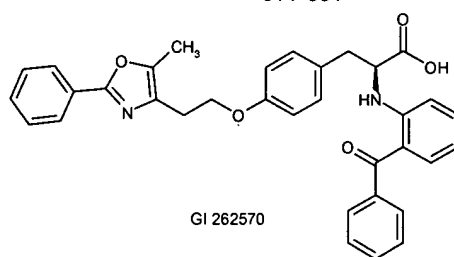
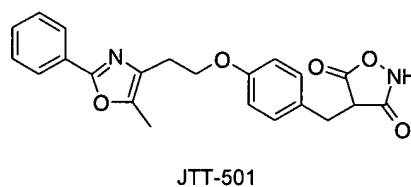
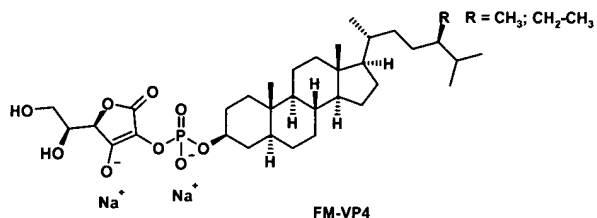
em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com NRIs (inibidores da reabsorção de norepinefrina) como descrito, por exemplo, nos documentos WO2002053140. 20

em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com MOA (E-beta-metoxiacrilato), tal como, por exemplo, segeline, ou como descrito, por exemplo, nos documentos 25 WO2002053140.

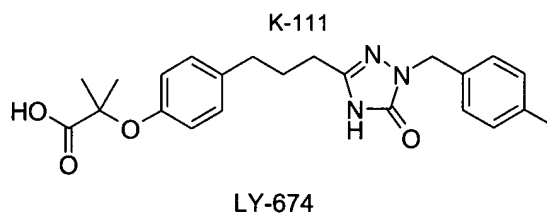
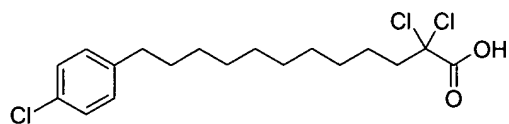
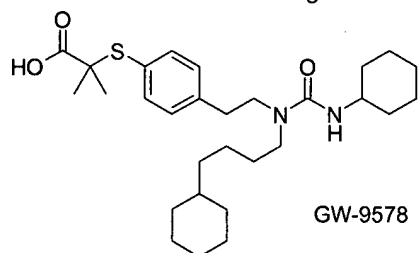
em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I é administrado em combinação com componentes ativos antitrombóticos, tais como, por exemplo, clopidrogel.

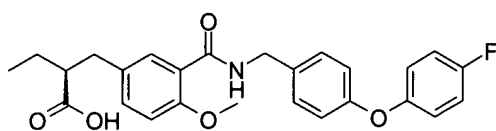
Deve ficar entendido que cada combinação adequada dos compostos de acordo com a invenção com um ou mais dos compostos mencionados acima e opcionalmente uma ou mais outras substâncias farmacologicamente ativas está incluída no escopo da presente invenção. 30

As fórmulas para alguns dos códigos de desenvolvimento mencionados acima estão dadas abaixo.

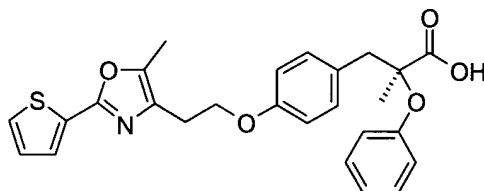


Rivoglitazone

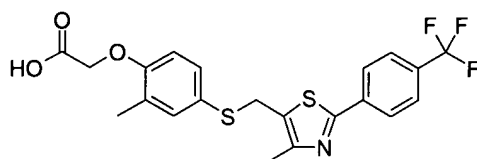




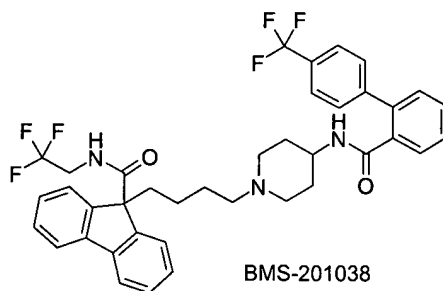
KRP-101



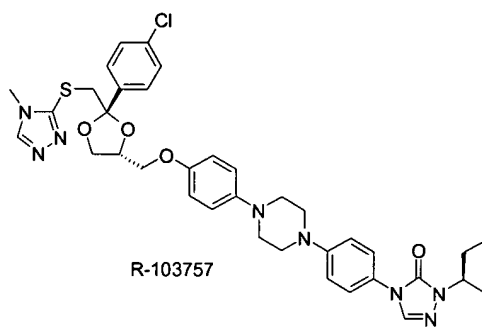
LY-510929



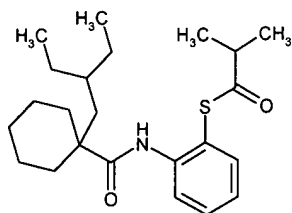
GW-501516



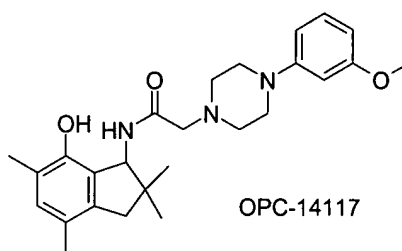
BMS-201038



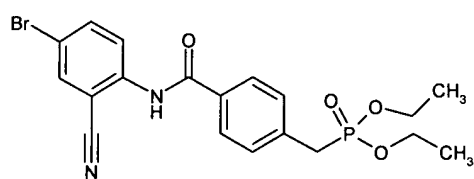
R-103757



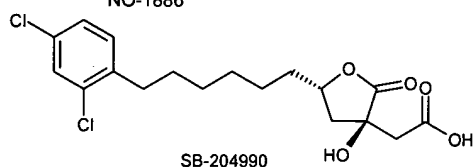
JTT-705



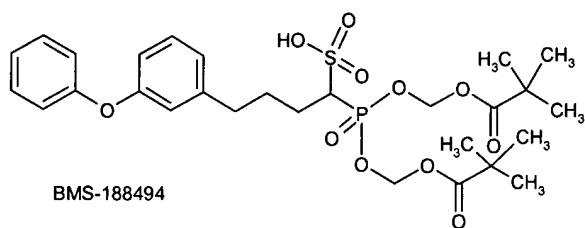
OPC-14117



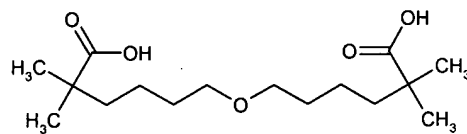
NO-1886



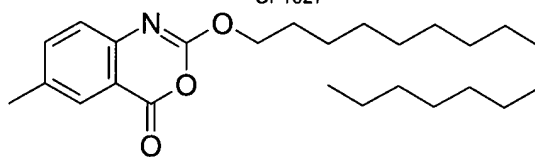
SB-204990



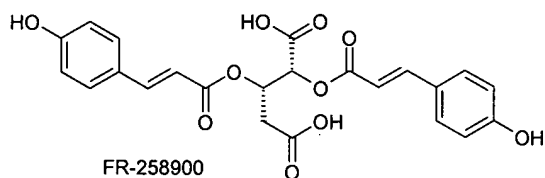
BMS-188494



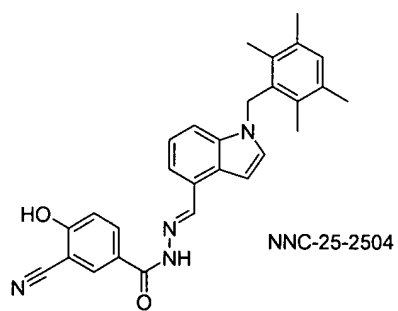
CI-1027



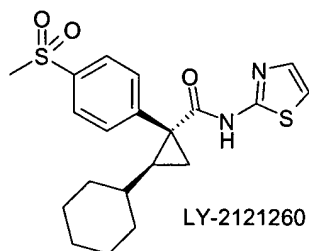
ATL-962



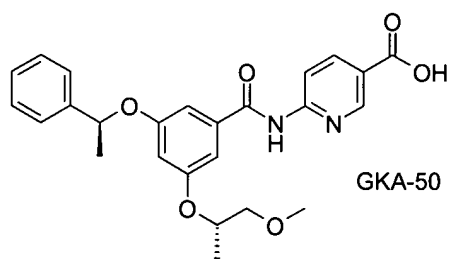
FR-258900



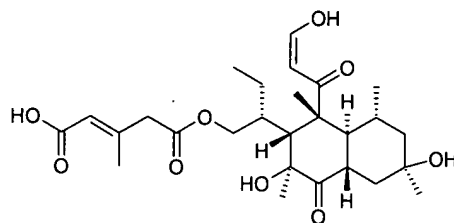
NNC-25-2504



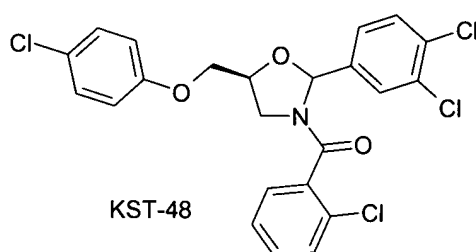
LY-2121260



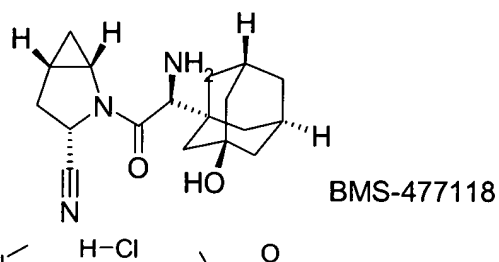
GKA-50



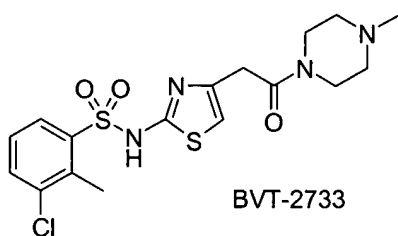
FR-225654



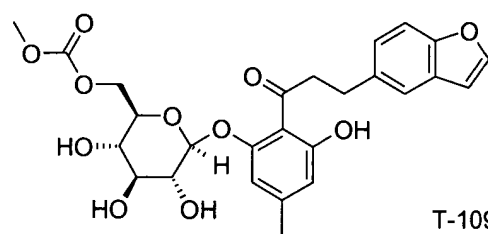
KST-48



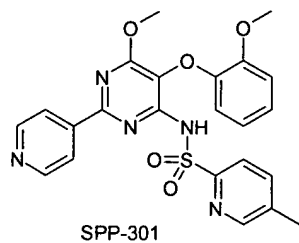
BMS-477118



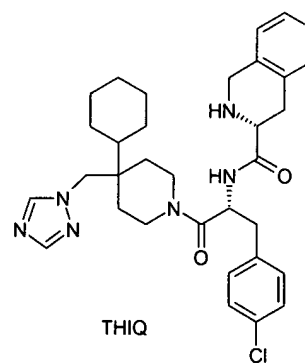
BVT-2733



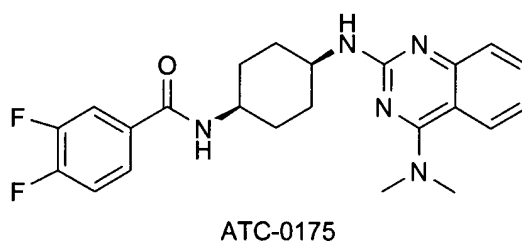
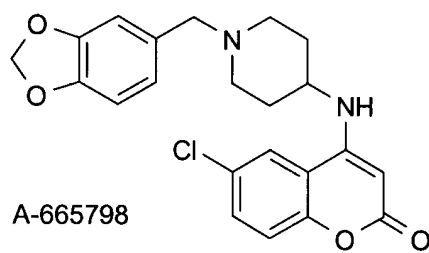
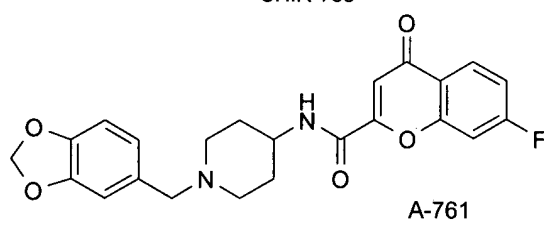
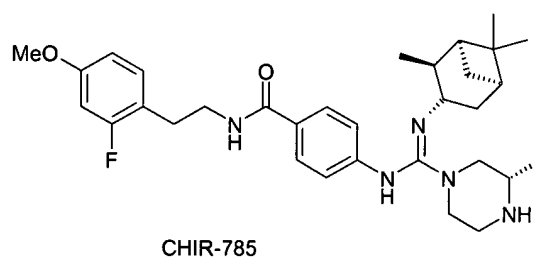
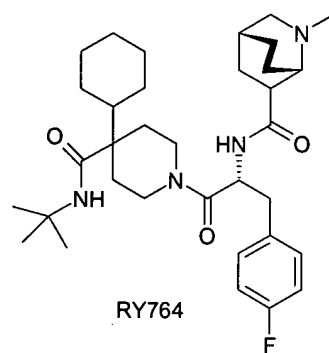
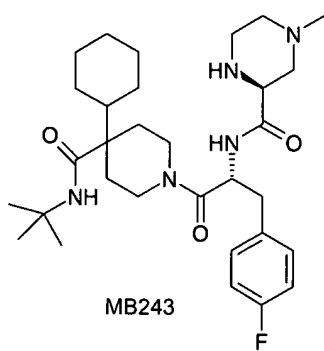
T-1095

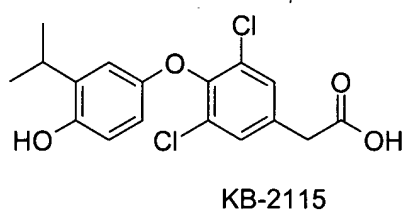
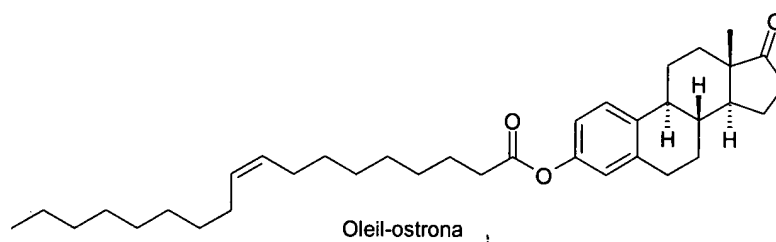
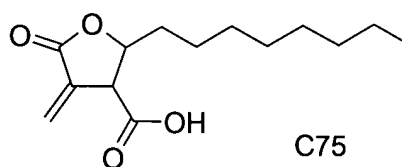
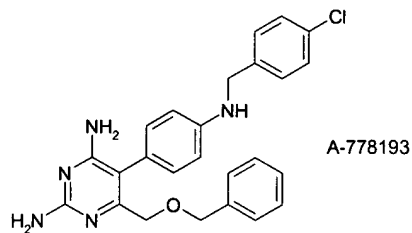
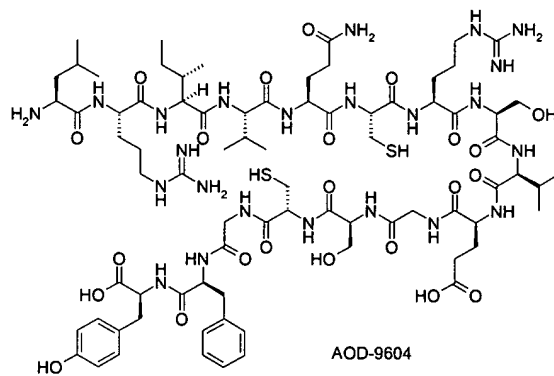
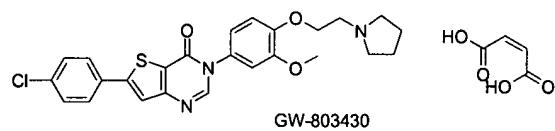
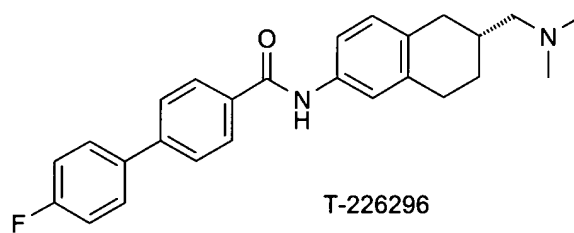


SPP-301



THIQ





A atividade dos compostos foi testada da seguinte maneira:
 Determinação dos valores de EC₅₀ de agonistas de PPAR no
 ensaio de PPAR α celular

Princípio

A potência de substâncias que se ligam ao PPARalfa humano e o ativam de forma agonística é analisada usando uma linhagem de células HEK transfectadas (HEK= "human embryo kidney" - rim embrionário humano) que é doravante denominada linhagem de células repórteres PPARalfa. Ela contém dois elementos genéticos, um elemento repórter de luciferase (pdeltaM-GAL4-Luc-Zeo) e uma proteína de fusão de PPARalfa (GR-GAL4-PPARalfa humano-LBD) que medeia a expressão do elemento repórter de luciferase dependendo de um ligante de PPARalfa. A proteína de fusão estável e constitutivamente expressa GR-GAL4-PPARalfa humano-LBD se liga ao núcleo celular da linhagem de células repórteres de PPARalfa via a porção de proteína GAL4 aos motivos de ligação de GAL4 DNA 5'-a montante do elemento repórter de luciferase que é estavelmente integrado ao genoma da linhagem celular. Ocorre apenas uma fraca expressão do gene repórter de luciferase na ausência de um ligante de PPARalfa se for usado no ensaio soro de bezerro fetal sem ácido graxo (cs-FCS). Os ligantes de PPARalfa se ligam e ativam a proteína de fusão de PPARalfa e dessa forma estimulam a expressão do gene repórter de luciferase. A luciferase que se forma pode ser detectada por meio de quimioluminescência via um substrato apropriado.

Construção da linhagem de células repórteres de PPARalfa

A linhagem de células repórteres de PPARalfa foi preparada em dois estágios. Primeiro, o elemento repórter de luciferase foi construído e estavelmente transfectados em células HEK. Para tanto, foram clonados cinco sítios de ligação do fator de transcrição GAL4 de levedura (Acesso nº AF264724) em 5'-a montante de um promotor de MMTV mínimo de 68 bp de comprimento (Acesso nº V01175). A seção do promotor de MMTV mínimo contém uma caixa CCAAT e um elemento TATA para permitir a transcrição eficiente pela RNA polimerase II. A clonagem e o sequenciamento da construção GAL4-MMTV foi feita por analogia com a descrição de Sambrook J. *et al.* (Molecular cloning, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989). Em seguida o gene completo de *Photinus pyralis* (Acesso nº M15077) foi

clonado em 3'-a jusante do elemento GAL4-MMTV. Depois do sequenciamento, o elemento repórter de luciferase consistindo em cinco sítios de ligação de GAL4, promotor de MMTV e gene de luciferase foi reclonado em um plasmídio que confere resistência à zeocina para obter o plasmídio pdeltaM-
 5 GAL4-Luc-Zeo. Este vetor foi transfectado em células HEK de acordo com os ensinamentos de Ausubel, F.M. et al. (Current protocols in molecular biology, Vol. 1-3, John Wiley & Sons, Inc., 1995). Em seguida o meio contendo zeocina (0,5 mg/ml) foi usado para selecionar um clone celular estável adequado que mostrasse expressão basal muito baixa do gene de luciferase.
 10 se.

em uma segunda etapa, a proteína de fusão de PPARalfa (GR-GAL4-PPARalfa humano-LBD) foi introduzida no clone celular estável descrito. Para tanto, inicialmente o cDNA codificando os 76 aminoácidos N-terminais do receptor de glicocorticóide (Acesso nº P04150) foi ligado à seção de cDNA codificando os aminoácidos 1-147 do fator de transcrição GAL4 de levedura (Acesso nº P04386). O cDNA do domínio de ligação do ligante do receptor de PPARalfa humano (aminoácidos S167-Y468; Acesso nº S74349) foi clonado na extremidade 3' desta construção GR-GAL4. A construção de fusão preparada desta maneira (GR-GAL4-PPARalfa humano-LBD) foi reclonada no plasmídio pcDNA3 (Invitrogen) para permitir a expressão constitutiva no mesmo pelo promotor de citomegalovírus. Este plasmídio foi linearizado com uma endonuclease de restrição e estavelmente transfectado no clone celular previamente descrito contendo o elemento repórter de luciferase. A linhagem de células repórteres acabada de PPARalfa que contém um elemento repórter de luciferase e expressa constitutivamente a proteína de fusão de PPARalfa (GR-GAL4-PPARalfa humano-LBD) foi isolada por seleção com zeocina (0,5 mg/ml) e G418 (0,5 mg/ml).
 15
 20
 25

Procedimento de ensaio

A atividade dos agonistas de PPARalfa foi determinada em um ensaio de 3 dias, que está descrito abaixo:
 30

Dia 1

A linhagem de células repórteres de PPARalfa é cultivada até

80% de confluência em DMEM (nº 41965-039, Invitrogen) que é misturado com as seguintes adições: 10% cs-FCS (soro de bezerro fetal; nºSH-30068,03, Hyclone), 0,5 mg/ml de zeocina (nºR250-01, Invitrogen), 0,5 mg/ml de G418 (nº10136-027, Invitrogen), 1% de solução de penicilina-estreptomicina (nº15140-122, Invitrogen) e 2 mM de L-glutamina (nº25030-024, Invitrogen). O cultivo ocorre em frascos de cultura de células tradicionais (nº 353612, Becton Dickinson) em uma incubadora de cultura de células a 37°C na presença de 5% de CO₂. As células 80% confluentes foram lavadas uma vez com 15 ml de PBS (nº14190-094, Invitrogen), tratadas com 3 ml de solução de tripsina (nº25300-054, Invitrogen) a 37°C por 2 minutos, recuperadas em 5 ml do DMEM descrito e contadas em um contador de células. Depois de diluição até 500.000 células/ml, 35.000 células são semeadas em cada poço de uma placa de microtitulação de 96 poços com uma base de plástico transparente (nº3610, Corning Costar). As placas são incubadas na incubadora de cultura de células a 37°C e 5% de CO₂ por 24 horas.

Dia 2

Os agonistas de PPAR α a serem testados são dissolvidos em DMSO em uma concentração de 10 mM. Esta solução de estoque é diluída em DMEM (nº41965-039, Invitrogen) que é misturado com 5% de cs-FCS (nºSH-30068,03, Hyclone), 2 mM de L-glutamina (nº25030-024, Invitrogen) e os antibióticos anteriormente descritos (zeocina, G418, penicilina e estreptomicina).

As substâncias de teste são testadas em 11 concentrações diferentes na faixa de 10 μ M a 100 pM. Os compostos mais potentes são testados em faixas de concentração de 1 μ M a 10 pM ou entre 100 nM e 1 pM.

O meio da linhagem de células repórteres de PPAR α semeada no dia 1 é completamente removido por aspiração, e as substâncias de teste diluídas no meio são imediatamente adicionadas às células. A diluição e adição das substâncias é realizada por um robô (Beckman FX). O volume final das substâncias de teste diluídas no meio é de 100 μ l por poço em uma placa de microtitulação de 96 poços. A concentração de DMSO no ensaio é

menor que 0,1 % v/v para evitar efeitos citotóxicos do solvente.

Cada placa foi carregada com um agonista tradicional de PPAR-Ralfa, que foi igualmente diluído com 11 concentrações diferentes, para demonstrar o funcionamento do ensaio em cada placa individual. As placas de
5 ensaio são incubadas em uma incubadora a 37°C e 5% CO₂ por 24 horas.

Dia 3

As células repórteres de PPARRalfa tratadas com as substâncias de teste são removidas da incubadora, e o meio é removido por aspiração. As células são lisadas por pipetagem de 50 µl do reagente Bright Glo (da
10 Promega) em cada poço de uma placa de microtitulação de 96 poços. Depois de incubação à temperatura ambiente no escuro por 10 minutos, as placas de microtitulação são medidas no luminômetro (Trilux da Wallac). O tempo de medida para cada poço de uma placa de microtitulação é de 1 seg.

15 Avaliação

Os dados brutos do luminômetro são transferidos para um arquivo do Excel da Microsoft. Os gráficos dose-efeito e os valores de EC50 dos agonistas de PPAR são calculados usando o programa XL.Fit da maneira especificada pelo fabricante (IDBS).

20 Os valores de EC50 de PPARRalfa para os compostos dos exemplos 1 a 112 neste ensaio variam na faixa de 5 nM a >10 µM. Os compostos da invenção de fórmula I ativam o receptor de PPARRalfa.

Determinação dos valores de EC50 de agonistas de PPAR no ensaio de PPARDelta celular

25 Princípio

A potência de substâncias que se ligam ao PPARDelta humano e o ativam de forma agonística é analisada usando uma linhagem de células HEK transfectadas (HEK= "human embryo kidney" - rim embrionário humano) que é doravante denominada linhagem de células repórteres PPARDelta.
30 ta. Por analogia com o ensaio descrito para PPARRalfa, a linhagem de células repórteres de PPARDelta também contém dois elementos genéticos, um elemento repórter de luciferase (pdeltaM-GAL4-Luc-Zeo) e uma proteína de

fusão de PPARdelta (GR-GAL4-PPARdelta humano-LBD) que medeia a expressão do elemento repórter de luciferase dependendo de um ligante de PPARdelta. A proteína de fusão estável e constitutivamente expressa GR-GAL4-PPARdelta humano-LBD se liga ao núcleo celular da linhagem de células repórteres de PPARdelta via a porção de proteína GAL4 aos motivos de ligação de GAL4 DNA 5'-a montante do elemento repórter de luciferase que é estavelmente integrado ao genoma da linhagem celular. Ocorre apenas pouca expressão do gene repórter de luciferase na ausência de um ligante de PPARdelta se for usado no ensaio soro de bezerro fetal sem ácido graxo (cs-FCS). Os ligantes de PPARdelta se ligam e ativam a proteína de fusão de PPARdelta e dessa forma estimulam a expressão do gene repórter de luciferase. A luciferase que se forma pode ser detectada por meio de quimioluminescência via um substrato apropriado.

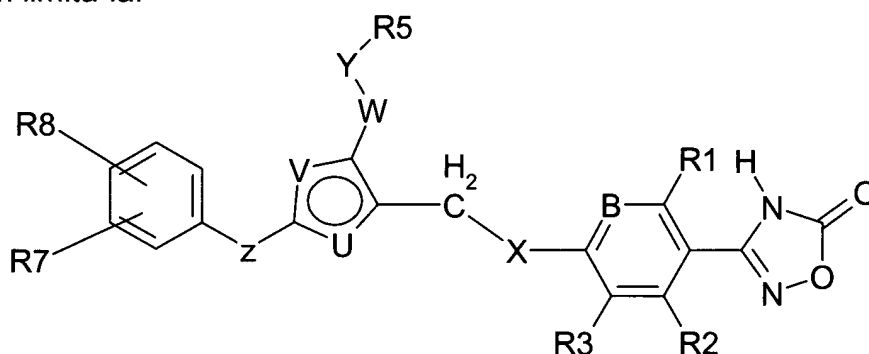
Construção da linhagem de células repórteres de PPARdelta

A produção da linhagem de células repórteres de PPARdelta baseia-se em um clone da célula HEK estável que foi estavelmente transfectado com um elemento repórter de luciferase. Esta etapa já foi descrita na seção "construção da linhagem de células repórteres de PPARalfa". Em uma segunda etapa, a proteína de fusão de PPARdelta (GR-GAL4-PPARdelta humano-LBD) foi estavelmente introduzida neste clone celular. Para tanto, o cDNA codificando os 76 aminoácidos N-terminais do receptor de glicocorticóide (Acesso nº P04150) foi ligado à seção de cDNA codificando os aminoácidos 1-147 do fator de transcrição GAL4 de levedura (Acesso nº P04386). O cDNA do domínio de ligação do ligante do receptor de PPARdelta humano (aminoácidos S139-Y441; Acesso nº L07592) foi clonado na extremidade 3' desta construção GR-GAL4. A construção de fusão preparada desta maneira (GR-GAL4-PPARdelta humano-LBD) foi reclonada no plasmídeo pcDNA3 (Invitrogen) para permitir a expressão constitutiva pelo promotor de citomegalovírus. Este plasmídeo foi linearizado com uma endonuclease de restrição e estavelmente transfectado no clone celular previamente descrito contendo o elemento repórter de luciferase. A linhagem de células repórteres de PPARalfa resultante que contém um elemento repórter

de luciferase e expressa constitutivamente a proteína de fusão de PPARdelta (GR-GAL4-PPARdelta humano-LBD) foi isolada por seleção com zeocina (0,5 mg/ml) e G418 (0,5 mg/ml).

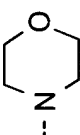
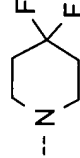
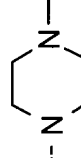
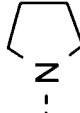
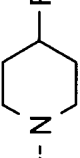
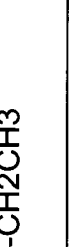
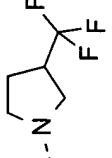
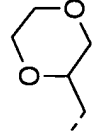
Procedimento de ensaio e avaliação

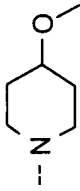
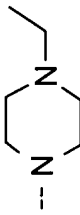
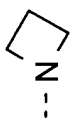
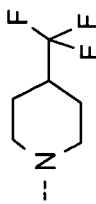
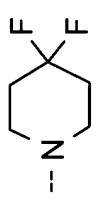
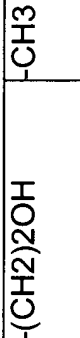
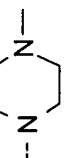
- 5 A atividade dos agonistas de PPARdelta é determinada em um ensaio de 3 dias por analogia exata com o procedimento já descrito para a linhagem de células repórteres de PPARalfa com a diferença de a linhagem de células repórteres de PPARdelta e um agonista de PPARdelta específico foram usados como padrão para controlar a eficácia do teste.
- 10 Foram medidos valores de EC50 de PPARdelta EC50 na faixa de 0,2 nM a >10 µM para os agonistas de PPAR dos Exemplos 1 a 112 descritos neste pedido. Os compostos da invenção de fórmula ativam o receptor de PPARdelta. Os exemplos dados na Tabela I servem para ilustrar a invenção, porém sem limitá-la.

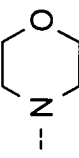
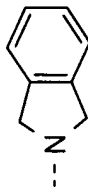
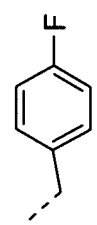
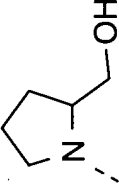
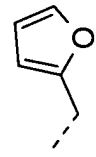
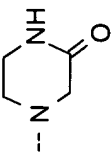
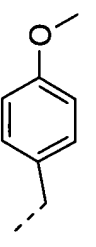


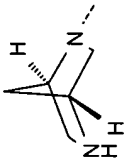
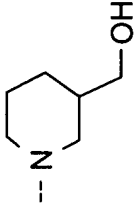
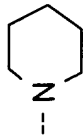
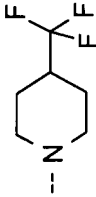
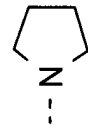
- 15 em que R2 e R8 = H.
A linha tracejada significa o ponto de ligação.

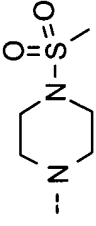
Tabela I

3	ligação O	-CH2-		S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
4	ligação O	-CH2-		S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
5	ligação O	-CH2-		S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
6	ligação O	-CH2-		S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
7	ligação O	-CH2-		S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
8	ligação O	-CH2-		S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
9	ligação O	-CH2CH2-		S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
10	ligação O	-CH2-		S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
11	ligação O	-CH2-		S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH

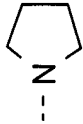
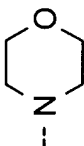
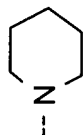
12	ligação O	-CH2-			S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
13	ligação O	-CH2-			S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
14	ligação O	-CH2-			S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
15	ligação O	-CH2-			S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
16	ligação O	-(CH2)3-			S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
17	ligação O	-CH2-			S	N	F	H	p-CF3	CH
18	ligação O	-CH2-			S	N	F	H	p-CF3	CH
19	ligação O	-CH2-			S	N	F	H	p-CF3	CH
20	ligação O	-CH2-			S	N	F	H	p-CF3	CH

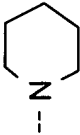
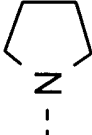
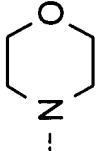
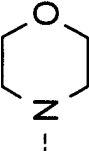
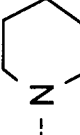
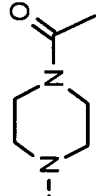
21	ligação O	-CH2-		S	N	F	H	p-CF3	CH
									
22	ligação O	-CH2-		S	N	F	H	p-CF3	CH
									
23	ligação O	-CH2-	N	S	N	F	H	p-CF3	CH
									
24	ligação O	-CH2-		S	N	F	H	p-CF3	CH
									
25	ligação O	-CH2-	N	S	N	F	H	p-CF3	CH
									
26	ligação O	-CH2-	N	S	N	F	H	p-CF3	CH
									
27	ligação O	-CH2-		S	N	F	H	p-CF3	CH
									
28	ligação O	-CH2-	N	S	N	F	H	p-CF3	CH
									

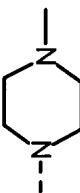
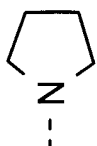
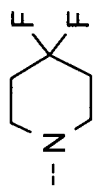
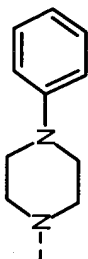
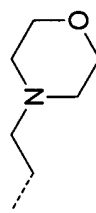
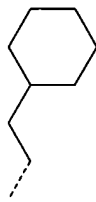
29	ligação	O	-CH2-		S	N	F	H	p-CF3	CH
30	ligação	O	-CH2-		S	N	F	H	p-CF3	CH
31	ligação	O	-CH2-		S	N	-OCH3	Br	p-CF3	CH
32	ligação	O	-CH2-		S	N	-OCH3	F	p-CF3	CH
33	ligação	O	-CH2-		S	N	F	H	p-CF3	CH
34	ligação	O	-CH2-		S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
35	ligação	O	-CH2-		S	N	F	H	p-CF3	CH
36	ligação	O	-CH2-		S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH

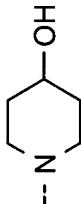
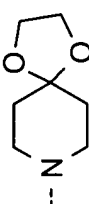
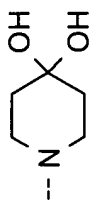
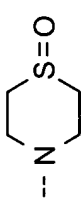
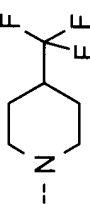
37	ligação	O	-CH2-	N	H	S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
38	ligação	O	-CH2-	N	H	S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
39	ligação	O	-CH2-	N	H	S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
40	ligação	O	-CH2-	N	H	S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
41	ligação	O	-CH2-	N	H	S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
42	ligação	O	-CH2-				N	-OCH3	H	p-CF3	CH
43	ligação	O	-CH2-	N	-(CH2)2-OH	S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
44	ligação	O	-CH2-	N	CH2CH2S(=O)CH3	S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH

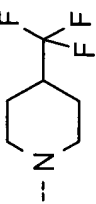
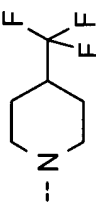
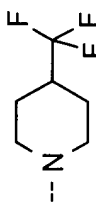
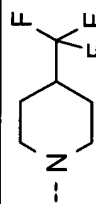
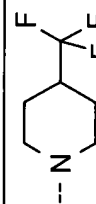
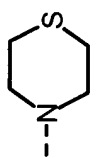
45	ligação	O	-CH2-			S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
46	ligação	O	-CH2-			S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
47	ligação	O	-CH2-			S	N	-CH3	H	p-CF3	CH
48	ligação	O	-CH2-			S	N	-CH3	H	p-CF3	CH
49	ligação	O	-CH2-			S	N	-CH3	H	p-CF3	CH
50	ligação	O	-CH2-			S	N	-CH3	H	p-CF3	CH
51	ligação	O	-CH2-			S	N	-CH3	H	p-CF3	CH
52	ligação	O	-CH2-			S	N	-CH3	H	p-CF3	CH
53	ligação	O	-CH2-			S	N	-CH3	H	p-CF3	CH
54	- (CH2)2-	O	-CH2-	ligação	H	O	N	-Cl	H	p-CF3	CH
55	- CH=CH	O	-CH2-	O	-CH3	O	N	-Cl	H	p-OCH3	CH

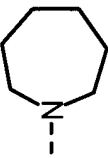
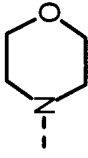
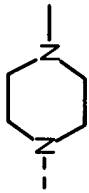
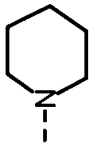
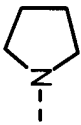
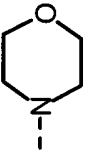
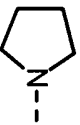
56	- CH ₂ OC H ₂ -	O	-CH ₂ -	ligação	H	-	O	N	-Cl	H	H	CH
57	-CH ₂ -	O	-CH ₂ -	ligação	H	-	O	N	-Cl	H	p-OCH ₃	CH
58	- CH=CH -	O	-CH ₂ -	O	-CH ₃	-	S	N	-Cl	H	p-CF ₃	CH
59	ligação	O	-CH ₂ -	O	-CH ₂ CF ₃	-	O	N	-Cl	H	p-CF ₃	CH
60	ligação	O	-CH ₂ -	N	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	-CH ₂ CH ₃	O	N	-CH ₃	H	p-OCH ₃	CH
61	ligação	O	-CH ₂ -	N	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	O	N	-CH ₃	H	p-OCH ₃	CH
62	ligação	O	-CH ₂ -				O	N	-CH ₃	H	p-OCH ₃	CH
63	ligação	O	-CH ₂ -				O	N	-CH ₃	H	p-OCH ₃	CH
64	ligação	O	-CH ₂ -	N	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	- (CH ₂) ₂ OCH ₃	O	N	-CH ₃	H	p-OCH ₃	CH
65	ligação	O	-CH ₂ -				O	N	-CH ₃	H	p-OCH ₃	CH

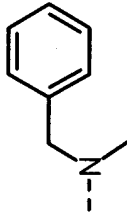
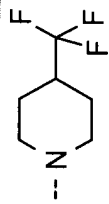
66	ligação	O	-CH ₂ -		N	O	-CH ₃	H	p-OCH ₃	CH
67	ligação	O	-CH ₂ -		N	O	-CH ₃	H	p-OCH ₃	CH
68	ligação	O	-CH ₂ -		N	O	-CH ₃	H	p-OCH ₃	CH
69	ligação	O	-CH ₂ -		N	O	-CH ₃	H	p-OCH ₃	CH
70	ligação	O	-CH ₂ -		O	N	Cl	H	p-OCH ₃	CH
71	ligação	O	-CH ₂ -		N	O	Cl	H	p-OCH ₃	CH
72	ligação	O	-CH ₂ -		N	O	Cl	H	p-OCH ₃	CH
73	ligação	O	-CH ₂ -		S	N	Cl	H	p-CF ₃	CH
74	ligação	O	-CH ₂ -		S	N	Cl	H	p-CF ₃	CH

75	ligação	O	-CH2-				S	N	Cl	H	p-CF3	CH
76	ligação	O	-CH2-	N	-CH2COCH3	-CH2CH3	S	N	Cl	H	p-CF3	CH
77	ligação	O	-CH2-	N	-CH2COCH3	(CH2)2OCH3	S	N	Cl	H	p-CF3	CH
78	ligação	O	-CH2-				S	N	Cl	H	p-CF3	CH
79	ligação	O	-CH2-	N	-CH2CH3	-CH2CH3	S	N	Cl	H	p-CF3	CH
80	ligação	O	-CH2-				S	N	Cl	H	p-CF3	CH
81	ligação	O	-CH2-				S	N	Cl	H	p-CF3	CH
82	ligação	O	-CH2-	O			S	N	Cl	H	p-CF3	CH
83	ligação	O	-CH2-	O			S	N	Cl	H	p-CF3	CH

84	ligação O	ligação	ligação	ligação	CHF2	-	S	N	Cl	H	p-OCH3	CH
85	ligação O	-CH2-					S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
86	ligação O	-CH2-					S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
87	ligação O	-CH2-					S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
88	ligação O	-CH2-					S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
89	ligação O	-CH2-	S	CH3			S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
90	ligação O	-CH2-	S(O)	CH3			S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
91	ligação O	-CH2-	S(O)2	CH3			S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
92	ligação O	-CH2-	N	H			S	N	F	H	p-CF3	CH
93	ligação O	-CH2-	N	-C(O)CH3			S	N	F	H	p-CF3	CH
94	ligação O	-CH2-					S	N	-OCHF2	H	p-CF3	CH

95	ligação O	-CH2-		S	N	-OCHF2	F	p-CF3	CH
96	ligação O	-CH2-		S	N	-OiPr	H	p-CF3	CH
97	ligação O	-CH2-		S	N		H	p-CF3	CH
98	ligação O	-CH2-		S	N	-OCH2CF3	H	p-CF3	CH
99	ligação O	-CH2-		S	N	-OCH2CF3	F	p-CF3	CH
100	ligação O	-(CH2)3-	ligação -CH3	S	N	-CH3	H	p-CF3	N
101	ligação O	-(CH2)3-	S CH3	S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
102	ligação O	-(CH2)3-	S(O)2 CH3	S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
103	ligação O	-(CH2)3-		S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH

104	ligação	O	-(CH ₂) ₃ -		S	N	-OCH ₃	H	p-CF ₃	CH
105	ligação	O	-(CH ₂) ₃ -		S	N	-OCH ₃	H	p-CF ₃	CH
106	ligação	O	-(CH ₂) ₃ -		S	N	-OCH ₃	H	p-CF ₃	CH
107	ligação	O	-(CH ₂) ₃ -		S	N	-OCH ₃	H	p-CF ₃	CH
108	ligação	O	-(CH ₂) ₃ -		S	N	-OCH ₃	H	p-CF ₃	CH
109	ligação	O	-(CH ₂) ₃ -		S	N	-F	H	p-CF ₃	CH
110	ligação	O	-(CH ₂) ₃ -		S	N	-F	H	p-CF ₃	CH

111	ligação O	-(CH ₂) ₃ -		S	N	-OCH ₃	H	p-CF ₃	CH
112	ligação O	-(CH ₂) ₃ -		S	N	-OCH ₃	H	p-CF ₃	CH

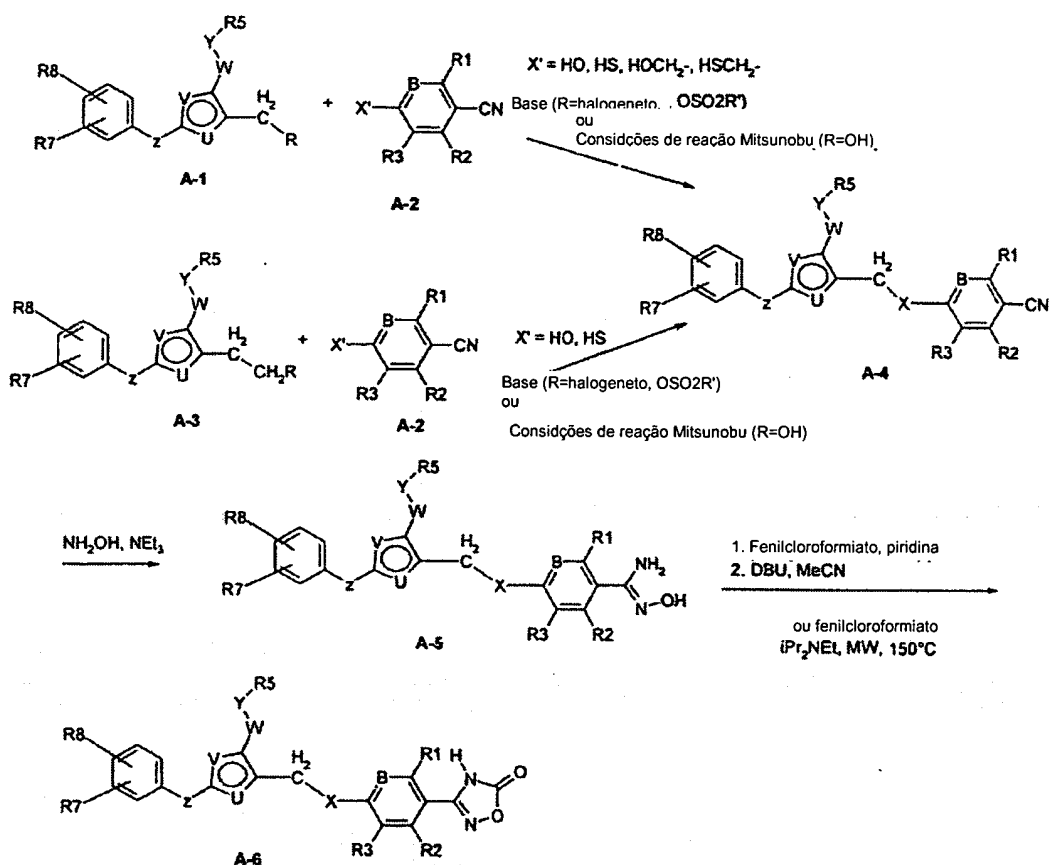
A potência de alguns dos exemplos descritos nos ensaios de GAL4 humano estão indicadas na tabela a seguir:

Exemplo	PPARdelta EC50 (μM)	PPARalfa EC50 (μM)
1	0,056	0,830
9	0,056	0,729
15	0,153	>10
19	0,171	1,19
33	0,299	1,41
51	0,228	1,21
55	0,003	0,319
56	0,358	2,19
68	0,661	1,20
77	0,003	0,530
83	0,012	0,398
89	0,153	2,62
94	0,018	0,664
100	0,008	0,315
102	0,022	1,780
103	0,008	0,483

Processos

- 5 Os compostos de fórmula I de acordo com a invenção podem ser obtidos da maneira descrita nos esquemas reacionais abaixo:

Processo A



- Um composto de fórmula geral A-2 em que X' é -OH, -SH, -CH₂OH ou -CH₂SH e R₁, R₂, R₃, B são como definidos acima é reagido com um composto de fórmula geral A-1 em que R é halogeneto (I, Br, Cl) ou um sulfonato (OSO₂CH₃, OSO₂C₆H₄CH₃) e R₅, R₇, R₈, U, V, W, Y e Z são como definidos acima na presença de uma base como carbonato de célio ou hidreto de sódio em um solvente tal como dimetilformamida ou com um álcool de fórmula geral A-1 em que R = OH e R₅, R₇, R₈, U, V, W, Y e Z são como definidos acima nas condições da reação de Mitsunobu (trifenilfosfina, dietilazodicarboxilato por exemplo) em um solvente apolar tal como diclorometano para dar um composto de fórmula geral A-4 em que X= O, S, -OCH₂- ou -SCH₂-. Este processo pode ser aplicado a um composto de fórmula geral A-3 em que R é halogeneto (I, Br, Cl) ou um sulfonato (OSO₂CH₃, OSO₂PhCH₃) e R₅, R₇, R₈, U, V, W, Y e Z são como definidos acima ou com um álcool de fórmula geral A-3 em que R = OH e R₅, R₇, R₈, U, V, W, Y e Z são como definidos acima nas condições reacionais acima

como anteriormente descrito para levar a um composto de fórmula geral A-4 em que X= -CH₂O- ou -CH₂O-.

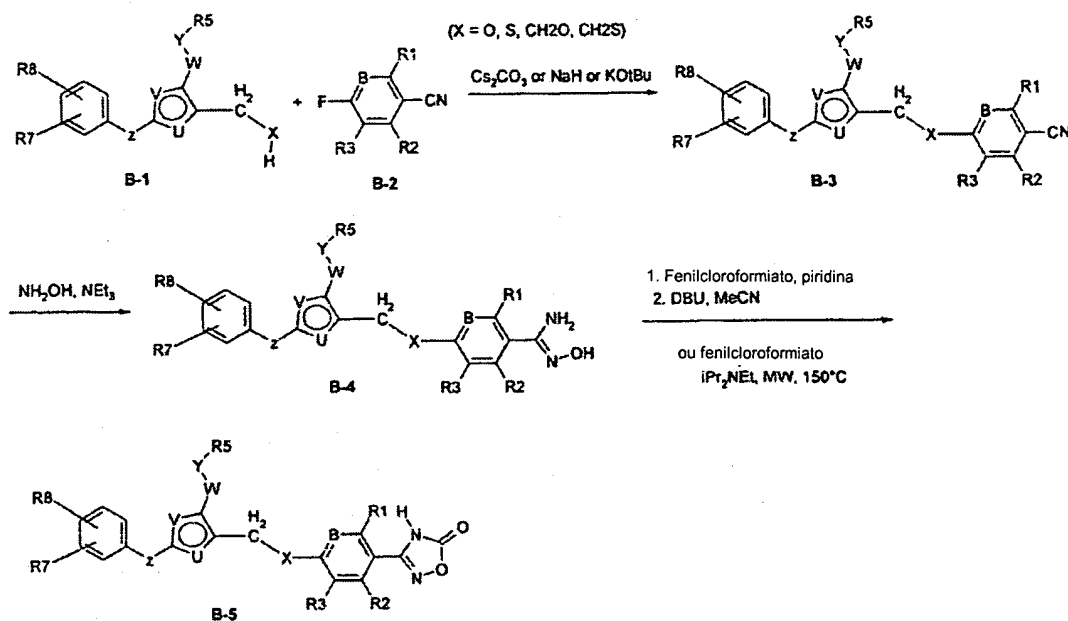
O composto de fórmula geral A-4 é reagido com cloridrato de hidroxilamina na presença de uma base tal como trietilamina em um solvente tal como tetrahidrofurano e metanol para obter um composto de fórmula geral A-5. Esta reação pode ser facilitada por aquecimento da mistura reacional com irradiação de micro-ondas. Este composto de fórmula geral A-5 seja convertido no produto de fórmula geral A-6 por reação com fenilcloroformiato na presença de uma base tal como piridina ou di-isopropiletilamina seguida de aquecimento da mistura reacional com irradiação de micro-ondas para permitir ciclização ou alternativamente isolamento do intermediário resultante e tratamento do mesmo com uma base tal como 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno em um solvente tal como acetonitrila.

Quando R5 seja H no substrato A-5, forma-se o composto de fórmula geral A-6 com R5= C(=O)C₆H₅ que pode ser hidrolisado com um sal de hidróxido tal como hidróxido de potássio formando um produto de fórmula geral A-6 em que R5 seja H.

Os Exemplos 54 – 59 foram obtidos de acordo com o processo A.

Outros compostos podem ser obtidos de maneira correspondente ou por processos conhecidos.

Processo B



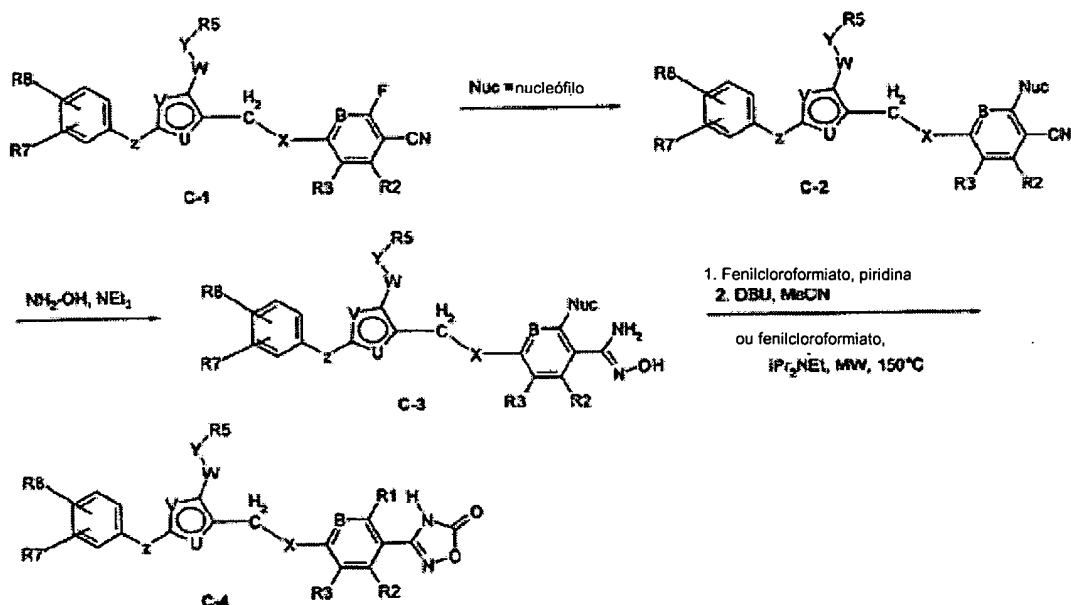
- Um composto de fórmula geral B-1 em que X é O, S, CH₂O ou CH₂S e R₅, R₇, R₈, U, V, W, Y e Z são como definidos acima é reagido com uma flúor-nitrila de fórmula geral B-2 em que B, R₁, R₂ e R₃ são como definidos acima na presença de uma base tal como carbonato de cézio, hidreto de sódio ou ter-butóxido de potássio em um solvente tal como dimetilformamida para dar um composto de fórmula geral B-3. Esta reação pode ser realizada por aquecimento da mistura reacional a 60°C com irradiação com micro-ondas. Como descrito no processo A, o composto B-3 é tratado com cloridrato de hidroxilamina na presença de uma base tal como trietilamina em um solvente tal como tetrahidrofurano e metanol para obter um composto de fórmula geral B-4. Esta reação pode ser facilitada por aquecimento da mistura reacional com irradiação com micro-ondas. O composto B-4 é convertido no produto de fórmula geral B-5 por reação com fenilcloroformiato na presença de uma base tal como piridina ou di-isopropiletilamina seguida de aquecimento da mistura reacional com irradiação com micro-ondas para permitir ciclização ou alternativamente isolamento do intermediário resultante e tratamento do mesmo com uma base tal como 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno em um solvente tal como acetonitrila.

Os Exemplos 1 – 15, 94-98 e o exemplo 100 foram obtidos de

acordo com o processo B.

Outros compostos podem ser obtidos de maneira correspondente ou por processos conhecidos.

Processo C

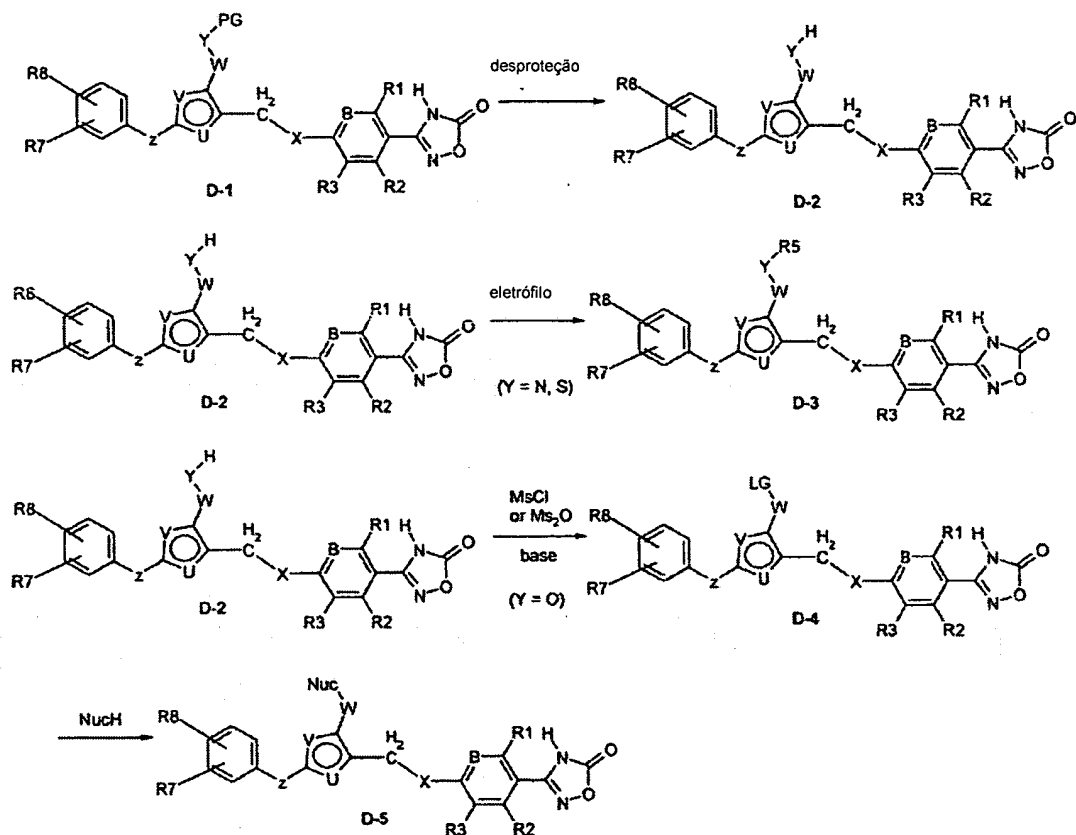


- 5 Um composto de fórmula geral C-1 em que $R^1 = F$ e B, R^2 , R^3 , R^5 , R^7 , R^8 , U, V, W, Y e Z são como definidos acima é reagido com um nucleófilo, por exemplo metilato de sódio, para obter um composto de fórmula geral C-2. Um composto de fórmula geral C-2 é reagido com cloridrato de hidroxilamina na presença de uma base tal como trietilamina em um solvente tal como tetrahydrofurano e metanol para obter um composto de fórmula geral C-3. Esta reação pode ser facilitada por aquecimento da mistura reacional com irradiação com micro-ondas. Um composto de fórmula geral C-3 é convertido no produto de fórmula geral C-4 por reação com fenilcloroformiato na presença de uma base tal como piridina ou di-isopropiletilamina seguida de aquecimento da mistura reacional com irradiação com micro-ondas para permitir ciclização ou alternativamente isolamento do intermediário resultante e tratamento do mesmo com uma base tal como 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno em um solvente tal como acetonitrila.
- 10
- 15

O Exemplo 99 foi obtido de acordo com o processo C.

- 20 Outros compostos podem ser obtidos de maneira correspondente ou por processos conhecidos.

Processo D:



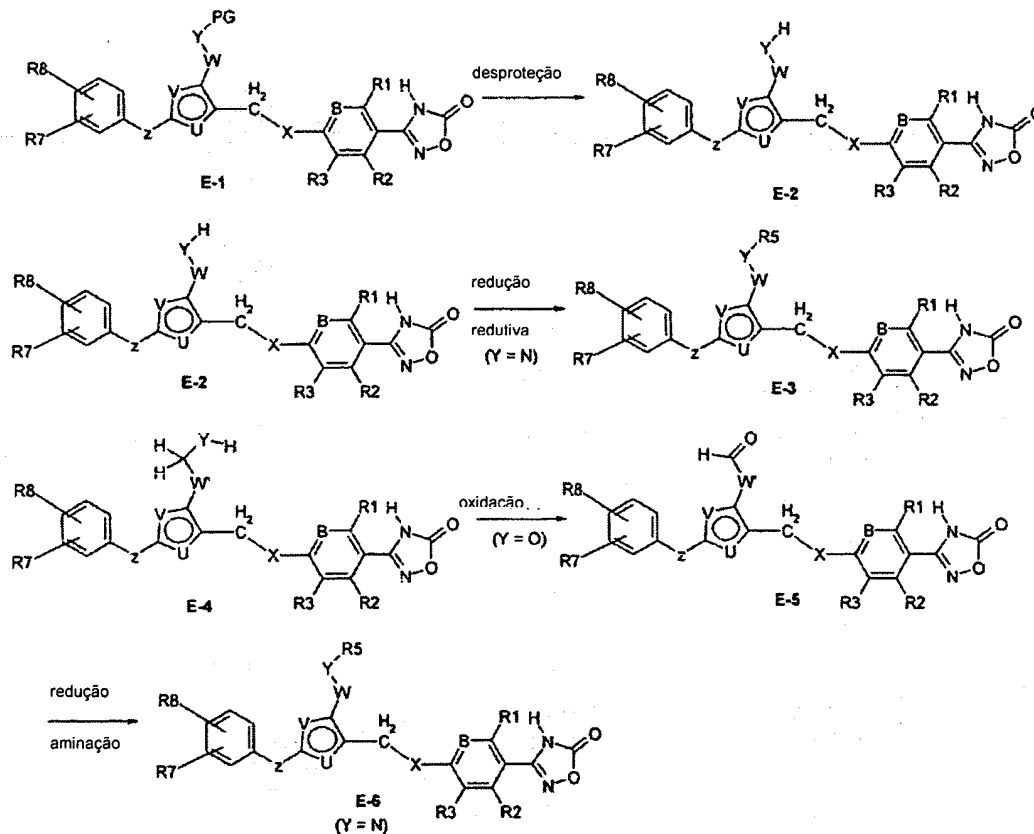
- Um composto de fórmula geral D-1 em que PG é um grupo protetor e $R^1, R^2, R^3, R^7, R^8, B, U, V, W, Y$ e X são como definidos acima é desprotegido em condições reacionais apropriadas dependendo de Y e de seu grupo protetor de acordo com métodos conhecidos pelos versado na técnica para dar o composto de fórmula geral D-2. Se $Y = N$, o composto de fórmula D-2 pode ser reagido com um eletrófilo tal como um alquila halogeneto ou um ac halogeneto na presença de uma base tal como di-isopropila etila amina em um solvente polar tal como dimetilformamida para obter o composto de fórmula geral D-3 em que $Y = N$. Se $Y = S$, o composto de fórmula D-2 pode ser reagido com um eletrófilo tal como um alquila halogeneto ou um ac halogeneto na presença de uma base mais forte tal como metóxido de sódio em um solvente polar tal como dimetilformamida para obter o composto de fórmula geral D-3 em que $Y = S$.
- Se $Y = O$, o álcool de fórmula D-2 pode ser convertido em um eletrófilo de fórmula geral D-4 tal como um halogeneto ($LG = Br, I, Cl$) ou como um sulfonato, por exemplo mesilato ($LG = OSO_2CH_3$) por tratamento

com cloreto de mes ou anidrido de mes na presença de uma base tal como trietilamina em um solvente polar tal como dimetilformamida. O composto de fórmula geral D-4 é reagido com um nucleófilo, por exemplo uma amina primária ou secundária ou um sal de sódio de um tiol ou um álcool, em um solvente polar tal como uma dimetilformamida para obter o composto de fórmula geral D-5. Esta reação pode ser facilitada por aquecimento da mistura reacional com irradiação com micro-ondas.

Os Exemplos 16, 42-46, 85-91, 101-112 foram obtidos de acordo com o processo D.

Outros compostos podem ser obtidos de maneira correspondente ou por processos conhecidos.

Processo E:



Um composto de fórmula geral E-1 em que PG é um grupo protetor e R1, R2, R3, R7, R8, B, U, V, W, Y e X são como definidos acima é desprotegido em condições reacionais apropriadas dependendo de Y e de seu grupo protetor de acordo com métodos conhecidos pelos versado na técnica para dar o composto de fórmula geral E-2. Se Y = N, a amina de fórmula

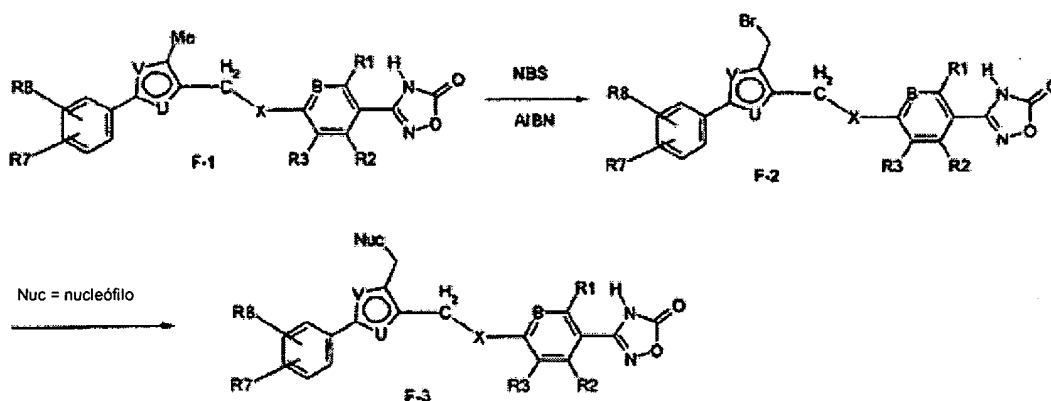
mula E-2 pode ser transformada em uma amina de fórmula geral E-3 por aminação redutora seguindo-se ou um procedimento de duas etapas envolvendo formação de imina com um aldeído e trietilamina em um solvente tal como metanol e em seguida redução por adição de um agente redutor tal como boroidreto de sódio, ou um procedimento de uma etapa usando um aldeído e um agente redutor tal como triacetoxiboroidreto de sódio em um solvente tal como diclorometano.

Se $Y = O$ e $W = W'CH_2$ em E-2 em que W' obedece à definição de W anteriormente citada, o álcool primário correspondente de fórmula E-4 pode ser oxidado para um aldeído de fórmula geral E-5 com um dos métodos conhecidos pelos versado na técnica tal como tratamento com periodinano de Dess-Martin em um solvente tal como diclorometano ou dimetilformamida. O composto de fórmula geral E-5 seja convertido em uma amina de fórmula geral E-6 por aminação redutora seguindo-se ou um procedimento de duas etapas envolvendo formação de imina com uma amina primária ou secundária e trietilamina em um solvente tal como metanol e em seguida redução por adição de um agente redutor tal como boroidreto de sódio, ou um procedimento de uma etapa usando uma amina primária ou secundária e um agente redutor tal como triacetoxiboroidreto de sódio em um solvente tal como diclorometano.

Os Exemplos 35 – 41 e 47 - 53 foram obtidos de acordo com o processo E.

Outros compostos podem ser obtidos de maneira correspondente ou por processos conhecidos.

25 Processo F:

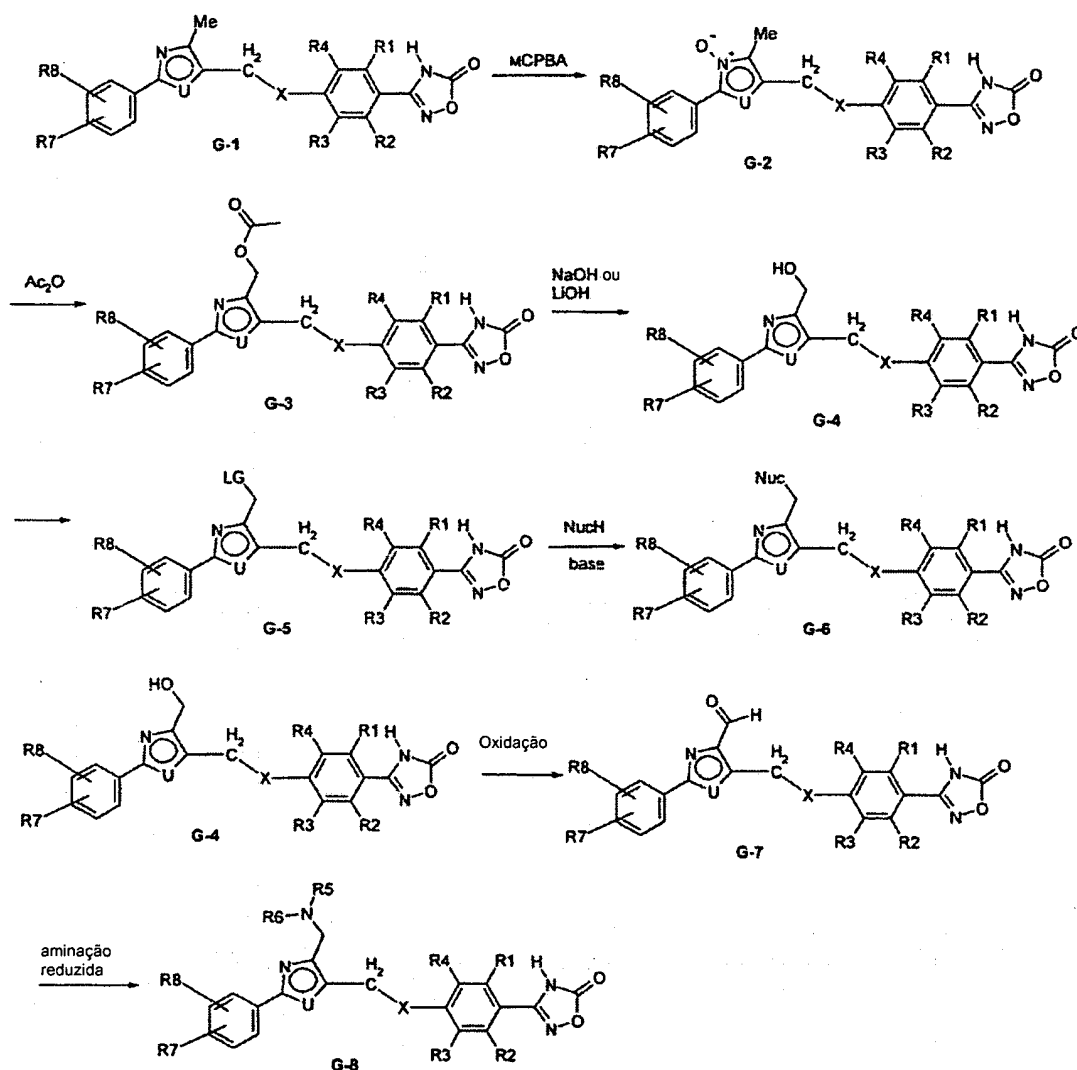


Um composto de fórmula geral F-1 em que WYR5 = CH₃ e R1, R2, R3, R7, R8, B, U, V e X são como definidos acima é reagido com N-bromossuccinimida ou bromo em um solvente inerte tal como tetracloreto de carbono (um cossolvente polar inerte tal como hexafluorisopropanol pode ser adicionado para ajudar a solubilizar o material de partida na presença de um iniciador de radicais tal como AIBN ou um peróxido para obter o composto de fórmula geral F-2. O brometo resultante de fórmula geral F-2 é deslocado com um nucleófilo, por exemplo uma amina primária ou secundária, em um solvente polar tal como dimetilformamida para dar um composto de fórmula geral F-3.

Os Exemplos 17 – 32, 92-93 foram obtidos de acordo com o processo F.

Outros compostos podem ser obtidos de maneira correspondente ou por processos conhecidos.

15 Processo G:



Um composto de fórmula geral G-1 em que B=C(R4), WYR5 = CH3, V = N, X = O ou OCH₂ e R1, R2, R3, R4, R7, R8 e U são como definidos acima é reagido com um oxidante tal como ácido meta-cloroperbenzoico MCPBA em um solvente tal como diclorometano (um cossolvente polar tal como hexafluorisopropanol pode ser adicionado para ajudar a solubilizar o material de partida) para dar o N-óxido de fórmula geral G-2. O composto de fórmula geral G-2 é submetido a um rearranjo do tipo Polonovsky por aquecimento do mesmo com anidrido acético para levar a um acetato de fórmula geral G-3. Este acetato pode ser hidrolisado no álcool correspondente de fórmula geral G-4 por exemplo com hidróxido de lítio em água e um solvente orgânico tal como metanol ou tetrahydrofurano. O álcool de fórmula geral G-4 pode ser convertido em um eletrófilo de fórmula geral G-5 tal como um halogeneto (LG = Br, I, Cl) ou como um sulfonato, por exemplo mesilato (LG

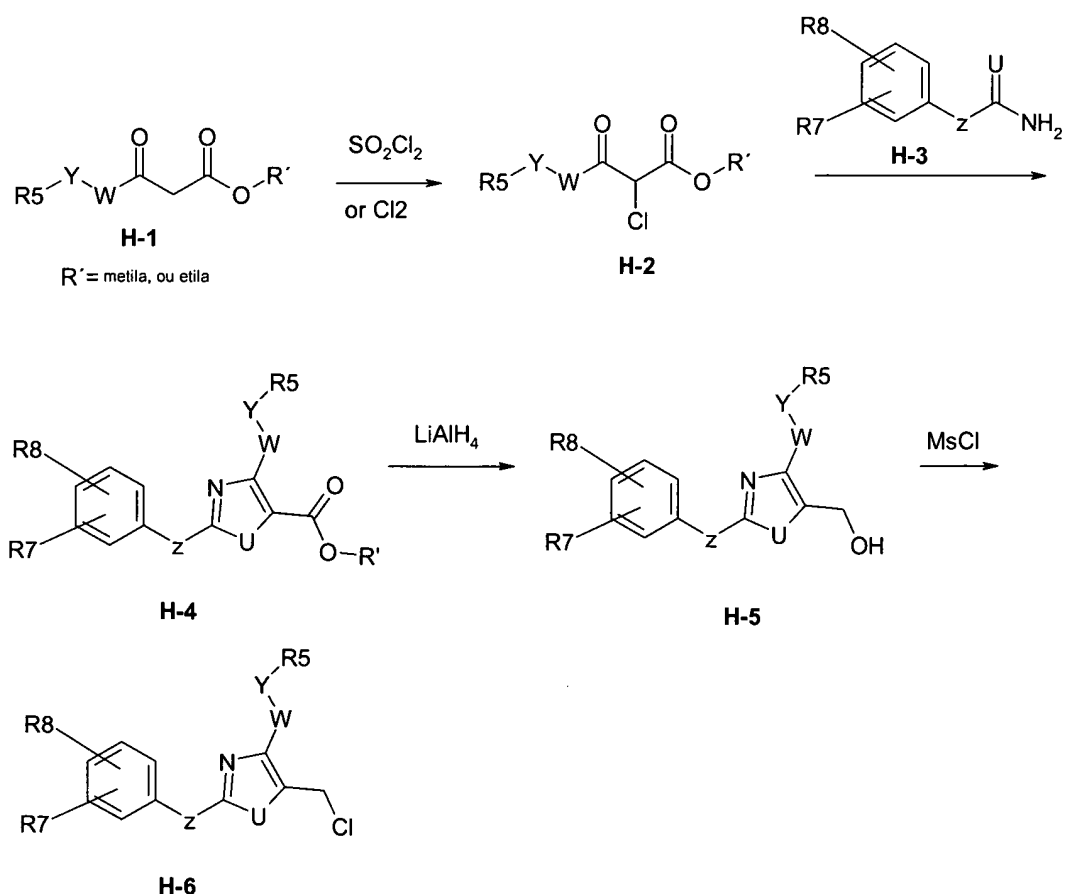
= OSO_2CH_3) por tratamento com cloreto de mes ou anidrido de mes na presença de uma base tal como trietilamina em um solvente polar tal como dimetilformamida. O composto de fórmula geral G-5 seja reagido com um nucleófilo, por exemplo uma amina primária ou secundária, para obter o composto de fórmula geral G-6.

Alternativamente, o álcool de fórmula geral G-4 pode ser oxidado para um aldeído de fórmula geral G-7 com um dos métodos conhecidos pelos versado na técnica tal como tratamento com dióxido de manganês em um solvente tal como diclorometano ou dimetilformamida ou com periodinano de Dess-Martin. O composto de fórmula geral G-7 é convertido em uma amina de fórmula geral G-8 por aminação redutora seguindo-se ou um procedimento de duas etapas envolvendo formação de imina com uma amina primária ou secundária e trietilamina em um solvente tal como metanol e em seguida redução por adição de um agente redutor tal como boroidreto de sódio, ou um procedimento de uma etapa usando uma amina primária ou secundária e um agente redutor tal como triacetoxiboroidreto de sódio em um solvente tal como diclorometano.

Os Exemplos 33 – 34 foram obtidos de acordo com o processo G.

Outros compostos podem ser obtidos de maneira correspondente ou por processos conhecidos.

Processo H:

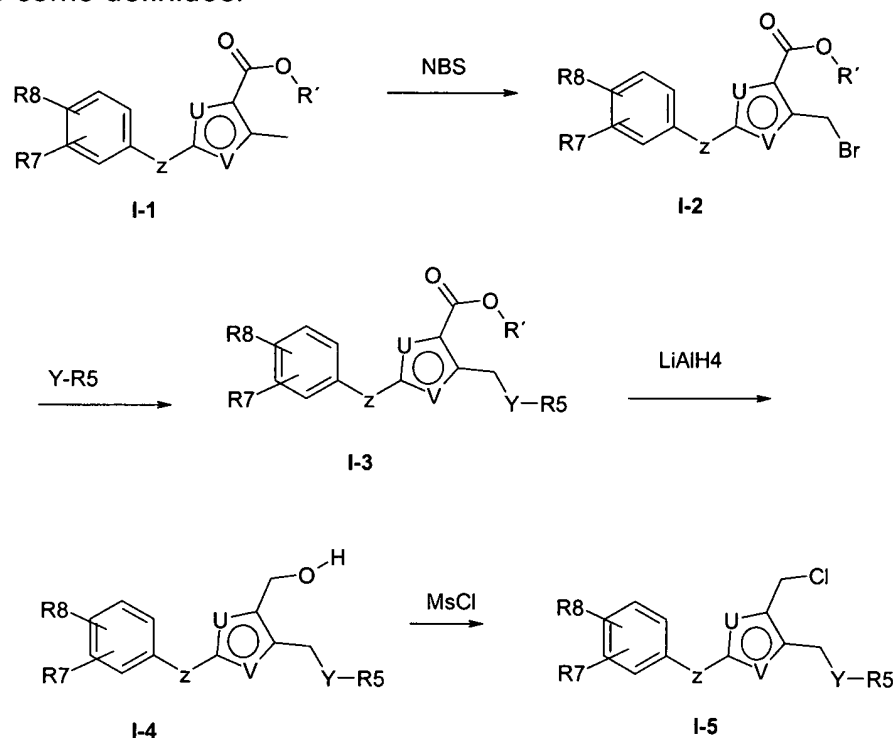


- Um éster metílico ou etílico do ácido 3-oxo-carboxílico de fórmula geral H-1 em que R5, Y e W são como definidos acima é reagido com cloreto de sulfurila ou cloro para produzir o cloreto correspondente de fórmula geral H-2. Este composto de fórmula geral H-2 é reagido com uma benzamida ou tiobenzamida de fórmula geral H-3, em que U é S ou O e R7, R8 e Z são como definidos acima para obter um feniltiazol ou éster de feniloxazol de fórmula geral H-4. O éster de fórmula geral H-4 é reduzido com um agente redutor, por exemplo hidreto de lítio e alumínio, para o álcool de fórmula geral H-5. O álcool de fórmula geral H-5 seja reagido com cloreto de metanossulfonila na presença de uma base tal como trietilamina em um solvente tal como diclorometano para obter o bloco de construção de fórmula geral H-6, em que R5, R7, R8, U, W, Y e Z são como definidos acima.

Outros compostos podem ser obtidos de maneira correspondente ou por processos conhecidos.

Processo I:

Este processo é usado para sintetizar os blocos de construção I-4, que corresponde à fórmula geral A-1 do processo A, em que R = OH, W é CH₂, R₉ e R₁₀ são H, Z seja uma ligação, (C₂-C₆) alquila, -CH=CH-, -C≡C- e U, V, Y, R₅, R₇ e R₈ são como definidos e, I-5 que corresponde à fórmula geral A-3 do processo A, em que R = Cl, W é CH₂, R₉ e R₁₀ são H, Z seja uma ligação, (C₂-C₆) alquila, -CH=CH-, -C≡C- e U, V, Y, R₅, R₇ e R₈ são como definidos.



O éster oxazol ou tiazol de fórmula geral I-1 em que Z seja uma ligação, (C₂-C₆) alquila, -CH=CH- ou -C≡C-, W é CH₂, Y seja uma ligação, R₅ seja H e U, V, R₇ e R₈ são como definidos, é bromado pelo tratamento com N-bromossuccinimida tetraclorometano ao refluxo na presença de um iniciador de radicais como AIBN para produzir o produto bromado de fórmula geral I-2. No caso de Z ser (C₂-C₆) alquila, o átomo de carbono diretamente ligado ao anel oxazol ou tiazol também é bromado. O produto bromado de fórmula geral I-2 é reagido com um nucleófilo Y-R₅ em que Y seja OH ou Y seja NH(R₆) e R₅ seja como definido em um solvente polar como tetrahydrofurano na presença de uma base como DBU para obter um composto de fórmula geral I-3. No caso de o átomo de carbono diretamente ligado ao a-

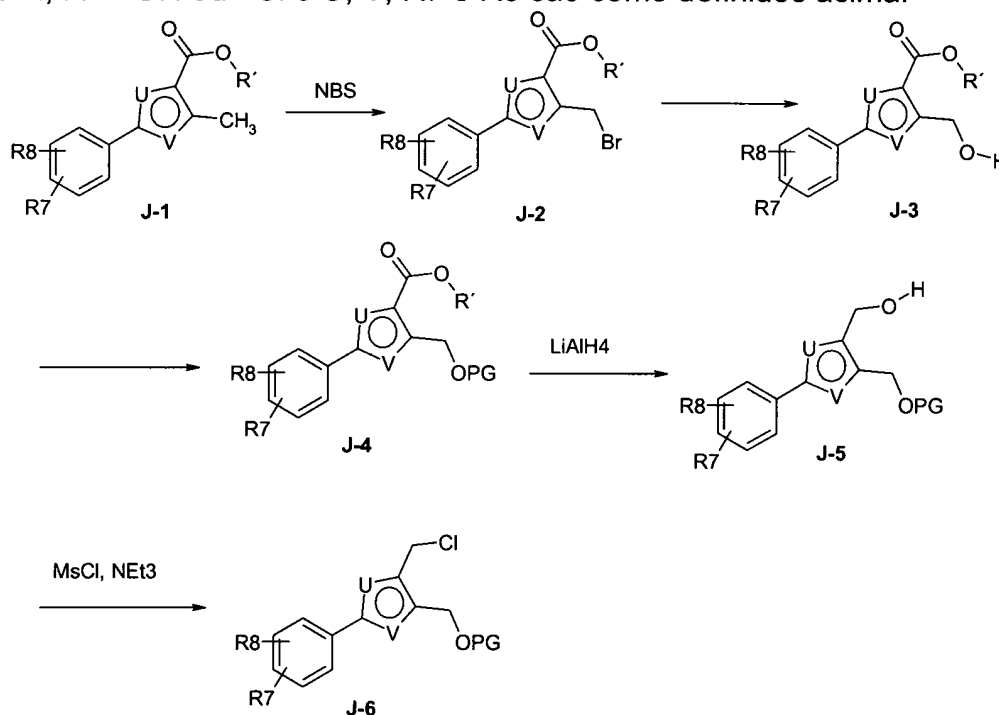
nel oxazol ou tiazol do composto de fórmula geral I-2 também ter sido bromado, este será eliminado nas condições reacionais para produzir uma ligação dupla. No caso de Z ser $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ a eliminação ocorrerá nas condições de bromação. A ligação dupla pode ser hidrogenada com hidrogênio na presença de um catalisador à base de paládio em um solvente polar tal como etanol ou metanol.

O éster de fórmula geral I-3 é reduzido com um agente redutor, por exemplo hidreto de lítio e alumínio, para o álcool de fórmula geral I-4. O álcool de fórmula geral I-4 é reagido com cloreto de metanossulfonila na presença de uma base tal como trietilamina em um solvente tal como diclorometano para obter o bloco de construção de fórmula geral I-5.

Outros compostos podem ser obtidos de maneira correspondente ou por processos conhecidos.

Processo J:

Este processo é usado para sintetizar os blocos de construção J-5 e J-6, que corresponde à fórmula geral A-1 do processo A, em que $\text{R}_5 = \text{PG}$ (PG = grupo protetor), $\text{Y} = \text{O}$, Z seja uma ligação, $\text{W} = -\text{CH}_2$, R_9 e R_{10} são H, $\text{R} = -\text{OH}$ ou $-\text{Cl}$ e U, V, R_7 e R_8 são como definidos acima.



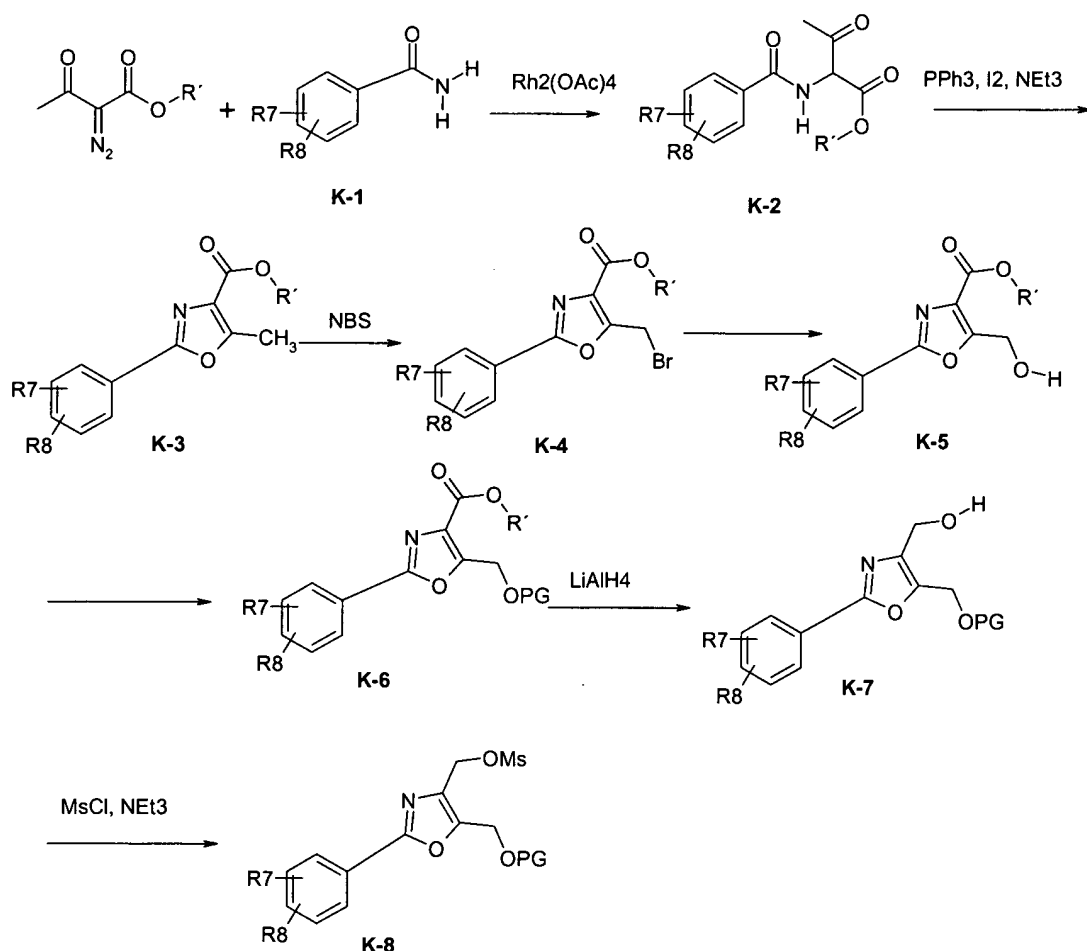
Um composto de fórmula geral J-1 em que R' é alquila as metila ou etila, e U, V, R_8 e R_7 são como definidos acima é bromado por tratamen-

to com N-bromossuccinimida em um solvente apolar tal como tetraclorometano para obter um composto de fórmula geral J-2. O brometo de fórmula geral J-2 é convertido no álcool de fórmula geral J-3 por tratamento com trifluoracetato de prata em um solvente tal como dimetilformamida e subsequente aquecimento do trifluoracetato resultante em um solvente tal como etanol. O grupo hidróxi do composto de fórmula geral J-2 é protegido por exemplo como um tetrahidropiran éter por tratamento com 3,4-di-hidro-2H-pirano em um solvente tal como diclorometano na presença de um ácido como para-toluenossulfonato de piridínio para obter um composto de fórmula geral J-4. O éster do composto de fórmula geral J-4 é reduzido com um agente tal como hidreto de lítio e alumínio em um solvente tal como tetrahidrofurano para obter o composto de fórmula geral J-5, em que R é OH. O grupo hidróxi pode ser convertido em um cloro por tratamento com cloreto de metanossulfonila na presença de uma base tal como trietilamina em um solvente tal como diclorometano para obter um composto de fórmula geral J-6, em que R é Cl.

Outros compostos podem ser obtidos de maneira correspondente ou por processos conhecidos.

Processo K:

Este processo é usado para sintetizar os blocos de construção K7 e K-8, que corresponde à fórmula geral A-1 do processo A, em que R5 = PG (PG = grupo protetor), Y = O, W = -CH₂-, V é O e U é N, R = -OH ou -OMs, R9 = H, R10 = H, Z seja uma ligação R8 e R7 são como definidos acima.

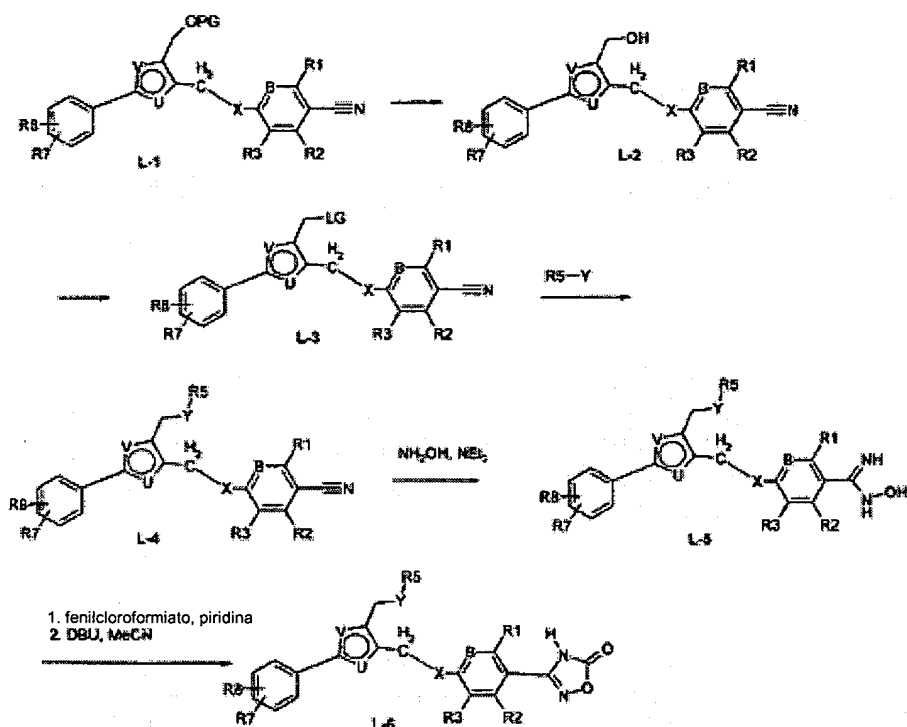


Metila 2-diazo-3-oxobutanoato (R' = Me) ou Etil-2-diazo-3-oxobutanoato (R' = Etil) é reagido com uma benzamida de fórmula geral K-1, em que R₈ e R₇ são como definidos acima na presença de tetraacetato de dirródio em um solvente apolar tal como 1,2-dicloroetano para obter um composto de fórmula geral K-2. O composto de fórmula geral K-2 é ciclizado para obter um composto de fórmula geral K-3 por tratamento com trifenilfosfina e iodo em um solvente apolar tal como diclorometano.

O composto de fórmula geral K-3 é bromado por tratamento com N-bromossuccinimida em um solvente apolar tal como tetraclorometano para obter um composto de fórmula geral K-4. O brometo de fórmula geral K-4 é convertido no álcool de fórmula geral K-5 por tratamento com trifluoroacetato de prata em um solvente tal como dimetilformamida e subsequente aquecimento do trifluoroacetato resultante em um solvente tal como etanol. O grupo hidróxi do composto de fórmula geral K-5 seja protegido por exemplo como um tetrahidropiran éter por tratamento com 3,4-di-hidro-2H-pirano em

um solvente tal como diclorometano na presença de um ácido tal como para-toluenossulfonato de piridínio para obter um composto de fórmula geral K-6. O éster do composto de fórmula geral K-6 é reduzido com um agente redutor tal como hidreto de lítio e alumínio em um solvente tal como tetrahydrofurano para obter o composto de fórmula geral K-7. O grupo hidróxi pode ser convertido em um metilato por tratamento com cloreto de metanossulfonila na presença de uma base tal como trietilamina em um solvente tal como diclorometano para obter um composto de fórmula geral K-8.

Processo L



Um composto de fórmula geral L-1 (que pode ser sintetizado de acordo com o processo A, em que o substituinte W-Y-R5 dos blocos de construção A-1 é -CH₂-OPG; a síntese deste bloco de construção está descrita nos processos J e K) em que B, U, V, X, R₁, R₂, R₃, R₄, R₇ e R₈ são como definidos e PG significa um grupo protetor tal como por exemplo um tetrahidropiran éter. O grupo protetor do composto de fórmula geral L-1 é removido, no caso de PG ser um tetrahidropiran éter por exemplo por tratamento com um ácido em um solvente polar tal como metanol para obter um composto de fórmula geral I-2. O grupo hidróxi do composto de fórmula geral L-2 é convertido em um grupo de saída (LG) por exemplo um mesilato ou

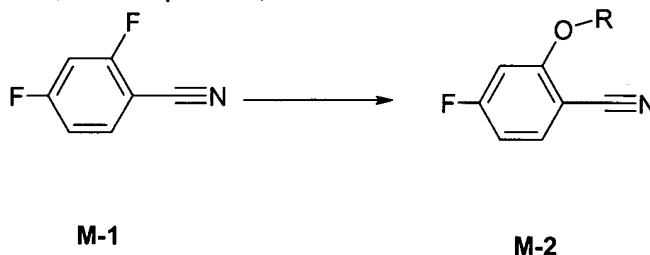
cloreto por tratamento com cloreto de metanossulfonila na presença de uma base tal como trietilamina em um solvente tal como diclorometano para obter um composto de fórmula geral L-3. O composto de fórmula geral L-3 é reagido com um nucleófilo Y-R5 em que Y seja OH ou Y seja NH(R6) e R5
 5 seja como definido em um solvente polar como tetrahidrofurano na presença de uma base como DBU para obter um composto de fórmula geral L-4. O composto de fórmula geral L-4 é reagido com cloridrato de hidroxilamina na presença de uma base tal como trietilamina em um solvente tal como tetra-
 hidrofurano e metanol para obter um composto de fórmula geral L-5. Um
 10 composto de fórmula geral L-5 seja convertido no produto de fórmula geral L-6 por reação com fenilcloroformiato na presença de uma base tal como piridina e tratamento deste intermediário com uma base tal como 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno em um solvente tal como acetonitrila.

Exemplos 60 – 83 foram obtidos de acordo com o processo L.

15 Outros compostos podem ser obtidos de maneira correspondente ou por processos conhecidos.

Processo M:

Este processo é usado para sintetizar os blocos de construção M-2, que corresponde à fórmula geral B-2 do processo B, em que B =
 20 C(R4), R1 = OU, R é (C1-C4) alquila ou (C0-C2) alquilen-(C3-C6)cicloalquila em que alquila e alquilen são não-substituídos ou mono, di- ou trissubstituídos com F, e em que R2, R3 e R4 são H.

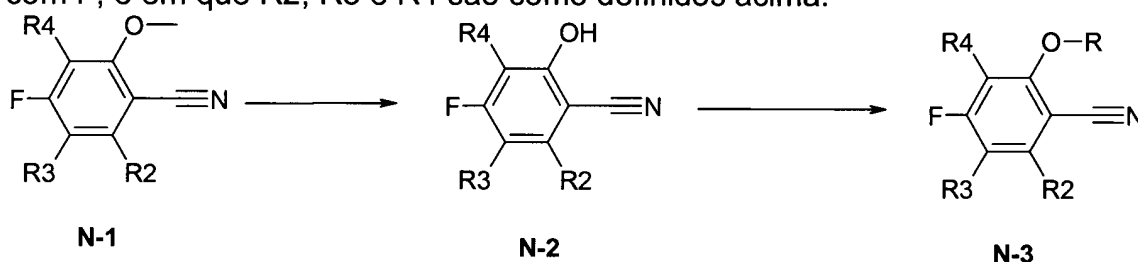


2,4-Difluór-benzonitrila de fórmula M-1 é tratada com um álcool ROH em um solvente tal como tetrahidrofurano na presença de uma base
 25 tal como ter-butóxido de potássio a 0-5°C para dar o éter de fórmula geral M-2 em que R é (C1-C4) alquila ou (C0-C2)alquilen-(C3-C6)cicloalquila em que alquila e alquilen são não-substituídos ou mono, di- ou trissubstituídos com F.

Outros compostos podem ser obtidos de maneira correspondente ou por processos conhecidos.

Processo N:

- Este processo é usado para sintetizar os blocos de construção
- 5 N-3, que corresponde à fórmula geral B-2 do processo B, em que $B = C(R_4)$, $R_1 = OU$, R é (C_1-C_4) alquila ou (C_0-C_2) alquilenos- (C_3-C_6) cicloalquila em que alquila e alquilenos são não-substituídos ou mono, di- ou trissubstituídos com F, e em que R_2 , R_3 e R_4 são como definidos acima.



- O éter arila metílico de fórmula geral N-1 em que R_2 , R_3 e R_4
- 10 são como definidos acima, é desmetilado por tratamento com tricloreto de alumínio em dicloroetano ao refluxo para dar o fenol de fórmula geral N-2. O fenol de fórmula geral N-2 é reagido com um eletrófilo RX em que X é um grupo de saída tal como halogeneto ou um sulfonato em um solvente polar como dimetilformamida na presença de uma base como carbonato de po-
- 15 tássio para obter um composto de fórmula geral N-3. Quando clorodifluoracetato de metila é usado como eletrófilo e a mistura reacional é aquecida até $60-120^\circ C$ em um solvente tal como dimetilformamida ou dimetilacetamida, obtém-se o composto de fórmula geral N-3 em que R é CHF_2 .

- Outros compostos podem ser obtidos de maneira correspondente
- 20 te ou por processos conhecidos.

Lista de abreviação:

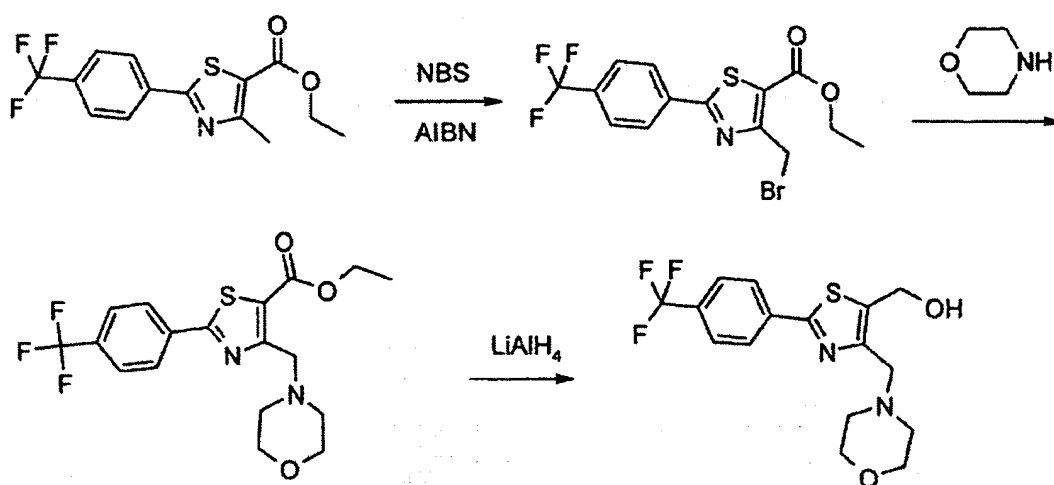
Ac	acetila
AIBN	2,2'-azobis(2-metilpropionitril)
Bn	benzila
iBu	isobutila
tBu	ter-Butila
BuLi	n-butillítio
Bz	benzo
Cl	ionização química (MS)

Cy	ciclo-hexila
DBU	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
DEAD	dietilazodicarboxilato
DCI	ionização química direta (MS)
DCM	diclorometano
DMAP	N,N-dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EE	etila acetato
eq	equivalentes
EI	ionização com impacto eletrônico (MS)
ESI	ionização com electrospray (MS)
FG	Grupo funcional
F-TEDA	1-clorometil-4-flúor-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano bis(tetrafluorborato)
Hal	Halogênio
HPLC	cromatografia líquida de alta eficiência
LC-em	cromatografia líquida acoplada à espectroscopia de massa
LG	Grupo de saída
Me	Metila
MCPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
em	espectroscopia de massa
MsCl	cloreto de metanossulfon
MW	micro-ondas
NBS	N-bromossuccinimida
RMN	ressonância magnética nuclear
p	Para
Pd/C	paládio sobre carvão
PG	grupo protetor
iPr	Isopropila
nPr	n-propila
pTsOH	ácido p-toluenossulfônico
Rf	fator de retenção (TLC)
ter	terciário
TLC	cromatografia em camada fina
TMS	trimetilsilila

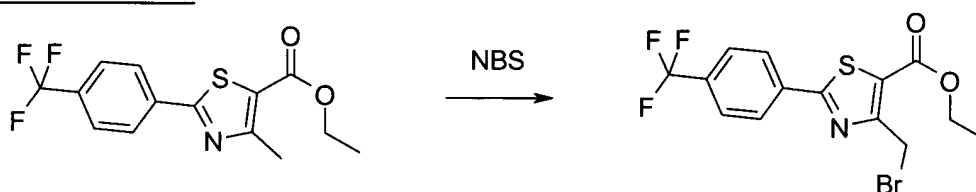
Outros compostos de fórmula I podem ser preparados de maneira correspondente ou por processos conhecidos.

Os procedimentos experimentais para preparar os exemplos mencionados acima estão descritos abaixo:

- 5 Síntese de blocos de construção de acordo com o processo I:
2-(4-Trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-
tiazol-5-il-metanol



- Éster etílico do ácido 4-Bromometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-
5-carboxílico¹



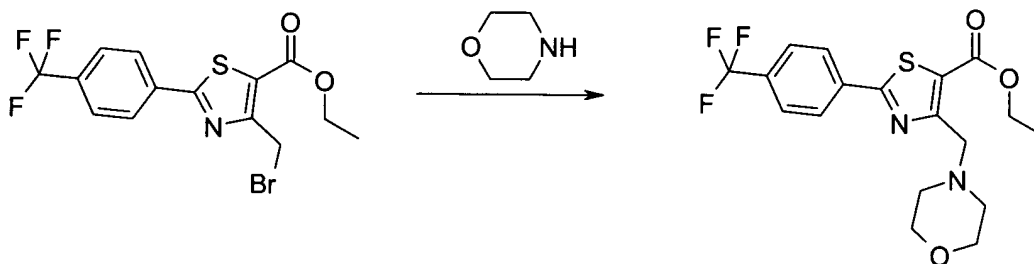
- 10 A uma solução de 1 g de éster etílico do ácido 4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico em 8 ml de tetracloreto de carbono foi adicionado aos poucos 0,1 g de peróxido de benzo e 0,56 g de NBS. A mistura resultante foi aquecida até 80°C por 1,5 hora. 0,1 g de NBS foi adicionado e a mistura reacional foi aquecida até 80°C por uma noite. Mais 0,1 g
- 15 de NBS foi adicionado e a mistura reacional foi aquecida até 80°C por 2 horas. Ela foi então despejada em água e extraída com diclorometano. Os extratos orgânicos foram secos em sulfato de magnésio, filtrados, e concentrados à pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia

¹ WO02067912

em coluna sobre sílica gel (heptano 1/ tolueno 1 seguido de tolueno puro) para dar 1,02 g de éster etílico do ácido 4-bromometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico.

$C_{14}H_{11}BrF_3NO_2S$ (394,21), em(EI): 394 ($M+H^+$).

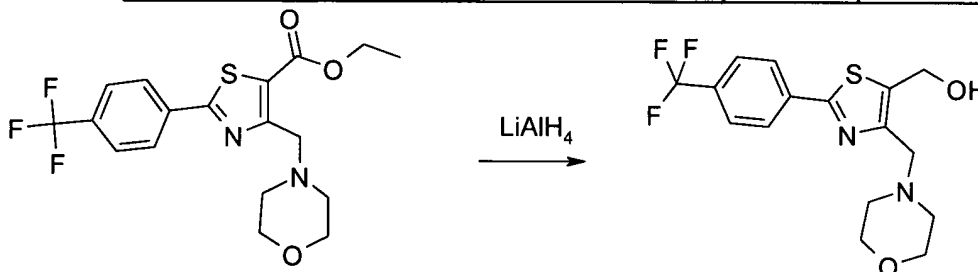
5 Éster etílico do ácido 4-Morfolinil-4-ilmetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico



A uma solução de 500 mg de éster etílico do ácido 4-bromometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico em 5 ml de acetonitrila foram adicionados 190 mg de carbonato de potássio e 110,5 mg de morfoli-
 10 na. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por uma noite. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com diclorometano. Os extratos orgânicos foram secos em sulfato de magnésio, filtrados, e concentrados à pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em colu-
 15 na sobre sílica gel (gradiente de diclorometano/metanol de 100/0 a 50/50) seguido de lavagem do sólido recolhido com éter di-isopropílico para dar 355 mg de éster etílico do ácido 4-morfolinil-4-ilmetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico.

$C_{18}H_{19}F_3N_2O_3S$ (400,42), em(EI): 400 (M^+).

[4-Morfolinil-4-ilmetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-]-metanol



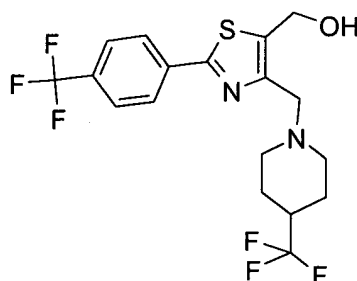
20 A uma solução de 355 mg de éster etílico do ácido 4-morfolinil-4-ilmetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico em 1 ml de tetrahidrofurano foi adicionado 0,88 ml de uma solução 1 M de hidreto de lítio e alumínio

em tetrahidrofurano. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. Água foi adicionada lentamente e a mistura foi extraída com diclorometano. Os extratos orgânicos foram secos em sulfato de magnésio, filtrados, e concentrados à pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (gradiente de diclorometano/metanol de 100/0 a 90/10) para dar 276 mg de [4-morfolinil-4-ilmetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-]-metanol.

$C_{16}H_{17}F_3N_2O_2S$ (358,39), em(EI): 358 (M^+).

[2-(4-Trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-

10 tiazol-5-]-metanol

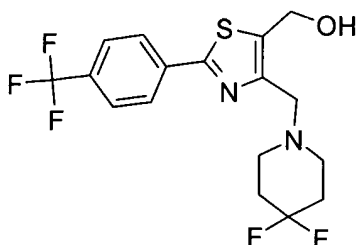


De acordo com o método descrito para [4-morfolinil-4-ilmetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-]-metaolila, [2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-]-metanol foi obtido a partir de éster etílico do ácido 4-bromometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico e 4-trifluorometil-piperidina.

15

$C_{18}H_{18}F_6N_2OS$ (424,41), MS(ESI): 425 ($M+H^+$).

[4-(4,4-Diflúor-piperidin-1-ilmetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-]-metanol



De acordo com o método descrito para [4-morfolinil-4-ilmetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-]-metaolila, 4-(4,4-diflúor-piperidin-1-ilmetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-]-metanol foi obtido a partir de éster etílico do ácido 4-bromometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico e 4,4-diflúor-

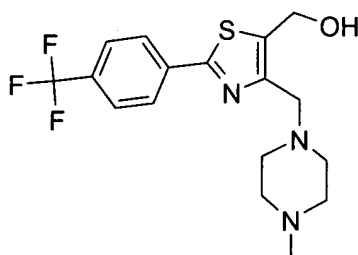
20

piperidina.

C₁₇H₁₇F₅N₂OS (392,39), em(EI): 392 (M⁺).

[4-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-]-

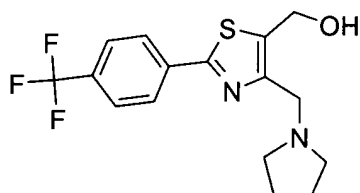
metanol



- 5 De acordo com o método descrito para [4-morfolinil-4-ilmetil-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-]-metaolila, [4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-]-metanol foi obtido a partir de éster etílico do ácido 4-bromometil-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico e 1-metil-piperazina.

C₁₇H₂₀F₃N₃OS (371,43), em(EI): 371 (M⁺).

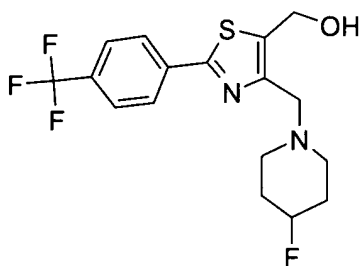
- 10 [4-Pirrolidin-1-ilmetil-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-]-metanol



De acordo com o método descrito para [4-morfolinil-4-ilmetil-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-]-metaolila, [4-pirrolidin-1-ilmetil-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-]-metanol foi obtido a partir de éster etílico do ácido 4-bromometil-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico e pirrolidina.

- 15 C₁₆H₁₇F₃N₂OS (342,38), MS(ESI): 343 (M+H⁺).

[4-(4-Flúor-piperidin-1-ilmetil)-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-]-metanol

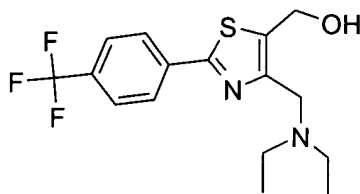


De acordo com o método descrito para [4-morfolinil-4-ilmetil-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-]-metaolila, [4-(4-flúor-piperidin-1-ilmetil)-2-(4-

trifluometil-fenil)-tiazol-5-]-metanol foi obtido a partir de éster etílico do ácido 4-bromometil-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico e 4-flúor-piperidina.

C₁₇H₁₈F₄N₂OS (374,40), MS(ESI): 375 (M+H⁺).

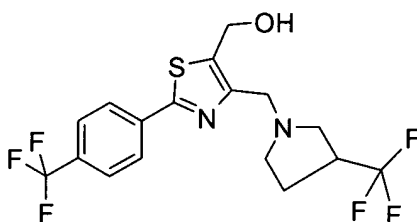
[4-Dietilaminometil-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-]-metanol



- 5 De acordo com o método descrito para [4-morfolinil-4-ilmetil-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-]-metaolila, [4-dietilaminometil-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-]-metanol foi obtido a partir de éster etílico do ácido 4-bromometil-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico e dietilamina.

C₁₆H₁₉F₃N₂OS (344,40), MS(ESI): 345 (M+H⁺).

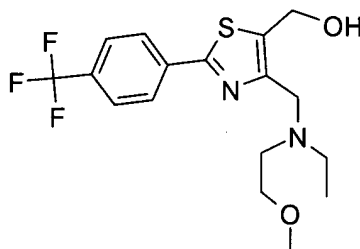
- 10 [2-(4-Trifluorometil-fenil)-4-(3-trifluorometil-pirrolidin-1-ilmetil)-tiazol-5-]-metanol



- De acordo com o método descrito para [4-morfolinil-4-ilmetil-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-]-metaolila, [2-(4-trifluometil-fenil)-4-(3-trifluorometil-pirrolidin-1-ilmetil)-tiazol-5-]-metanol racêmico foi obtido a partir de éster etílico do ácido 4-bromometil-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico e 4-trifluorometil-pirrolidina racêmica.

C₁₇H₁₆F₆N₂OS (410,38), MS(ESI): 411 (M+H⁺).

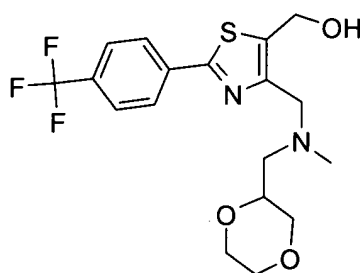
[4-{[Etil-(2-metóxi-etil)-amino]-metil}-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-]-metanol



De acordo com o método descrito para [4-morfolinil-4-ilmetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-]-metaolila, [4-[[etil-(2-metóxi-etil)-amino]-metil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-]-metanol foi obtido a partir de éster etílico do ácido 4-bromometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico e etil-(2-metóxi-etil)-amina.

C₁₇H₂₁F₃N₂O₂S (374,42), MS(ESI): 375 (M+H⁺).

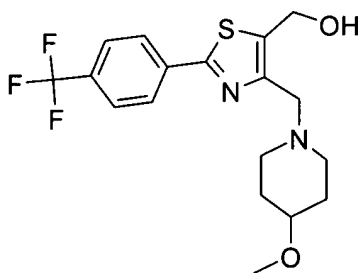
[4-[[[1,4]Dioxan-2-ilmetil-metil-amino)-metil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-]-metanol



De acordo com o método descrito para [4-morfolinil-4-ilmetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-]-metaolila, [4-[[[1,4]dioxan-2-ilmetil-metil-amino)-metil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-]-metanol racêmico foi obtido a partir de éster etílico do ácido 4-bromometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico e [1,4]dioxan-2-ilmetil-metil-amina racêmica.

C₁₈H₂₁F₃N₂O₃S (402,43), MS(ESI): 403 (M+H⁺).

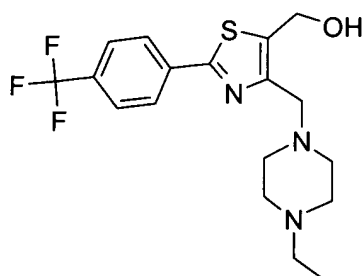
[4-(4-Metóxi-piperidin-1-ilmetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-]-metanol



De acordo com o método descrito para [4-Morfolinil-4-ilmetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-]-metaolila, [4-(4-metóxi-piperidin-1-ilmetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-]-metanol foi obtido a partir de éster etílico do ácido 4-bromometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico e 4-metóxi-piperidina.

C₁₈H₂₁F₃N₂O₂S (386,44), MS(ESI): 387 (M+H⁺).

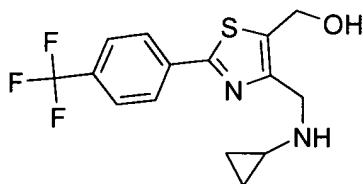
[4-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil)-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-]-metanol



De acordo com o método descrito para [4-morfolinil-4-ilmetil-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-]-metaolila, [4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-]-metanol foi obtido a partir de éster etílico do ácido 4-bromometil-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico e 1-piperazin-1-etanona. A função amida no grupo piperazina é reduzida para a amina correspondente na etapa de redução. Este bloco de construção também pode ser preparado a partir de 4-etil-piperazina.

10 C₁₈H₂₂F₃N₃OS (385,45), MS(ESI): 386 (M+H⁺).

[4-Ciclopropilaminometil-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-]-metanol

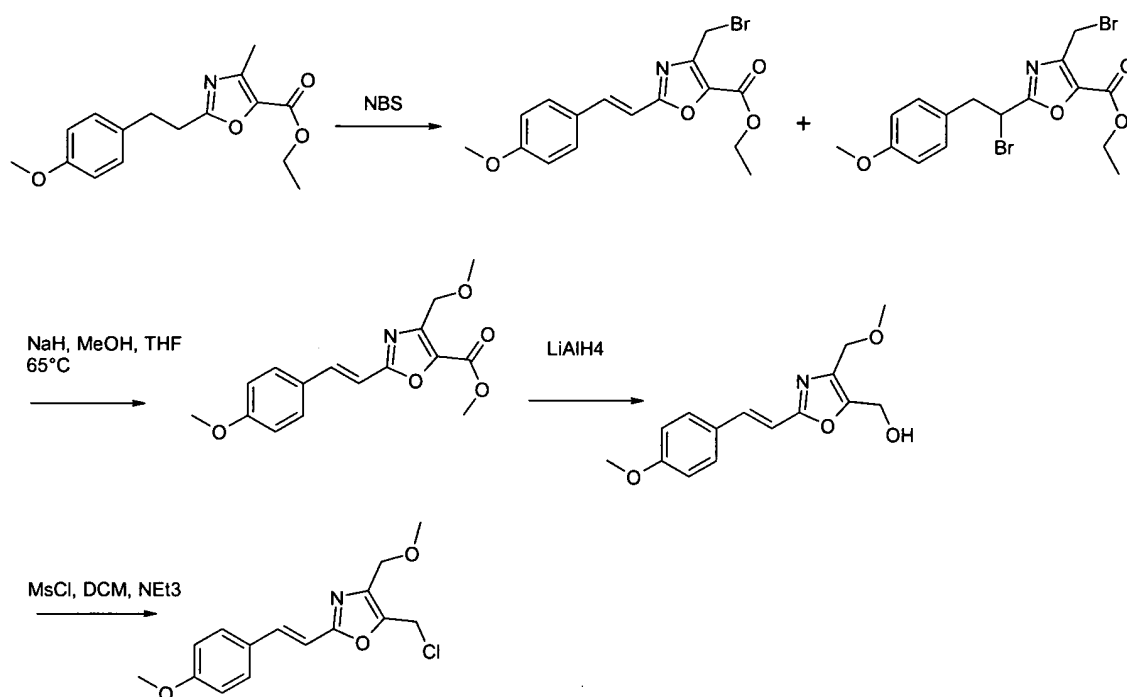


De acordo com o método descrito para [4-morfolinil-4-ilmetil-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-]-metaolila, [4-ciclopropilaminometil-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-]-metanol foi obtido a partir de éster etílico do ácido 4-bromometil-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico e ciclopilamina.

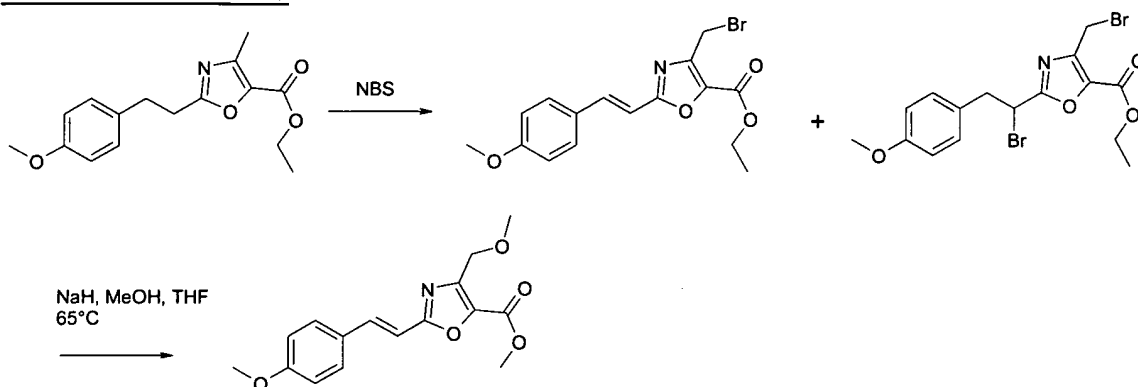
15 4-bromometil-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico e ciclopilamina.

C₁₅H₁₅F₃N₂OS (328,36), MS(ESI): 329 (M+H⁺).

5-Clorometil-4-metoximetil-2-[2-(4-metóxi-fenil)-vinil]-oxazol



éster metílico do ácido 4-Metoximetil-2-[2-(4-metóxi-fenil)-vinil]-oxazol-5-carboxílico



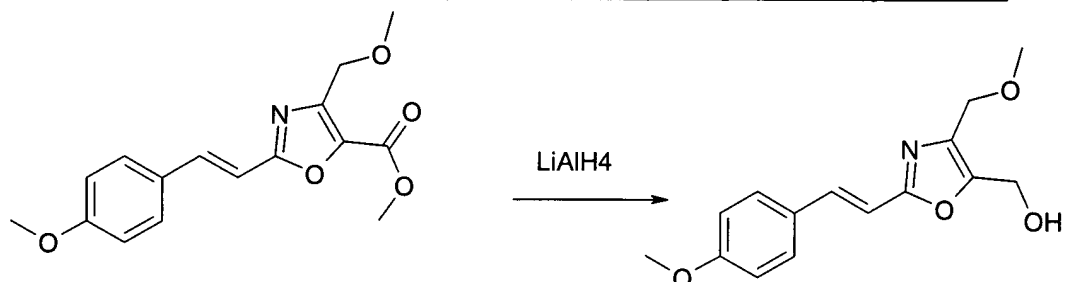
- A uma mistura em refluxo de 6,40 g de éster etílico do ácido 2-[2-(4-metóxi-fenil)-etila]-4-metil-oxazol-5-carboxílico (sintetizado de acordo com o método descrito para 5-clorometil-4-metil-2-[2-(4-triflurometil-fenil)-etila]-oxazol a partir de 3-(4-metoxifenil)propionamida e 2-cloroacetoacetato) em 90 ml de tetraclorometano foi adicionada aos poucos uma mistura de 9,82 g de N-bromossuccinimida e 3,63 g de 2,2'-azobis(2-metilpropionitril). A mistura reacional foi aquecida ao refluxo por três horas. A mistura reacional fria foi filtrada através de um bloco de celite, o filtrado foi evaporado a vácuo e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia sobre sílica gel com o eluente n-heptano: etila acetato = 15:1 => 5:1 para dar 11,0 g de uma mistura de éster etílico do ácido 4-bromometil-2-[2-(4-metóxi-fenil)-vinil]-oxazol-5-

carboxílico e éster etílico do ácido 2-[1-bromo-2-(4-metóxi-fenil)-etila]-4-bromometil-oxazol-5-carboxílico.

Esta mistura foi dissolvido em uma mistura de 50 ml de metanol e 10 ml de tetrahydrofurano. 1,87 g de hidreto de sódio foi adicionado e a
 5 mistura reacional foi agitada a 65°C por uma hora. A mistura reacional fria foi neutralizada pela adição de ácido acético (pH ~ 6). Os solventes foram removidos a vácuo, e o resíduo foi dissolvido em 100 ml de etila acetato e lavado com 50 ml de salmoura. A fase orgânica foi seca em MgSO₄. O solvente foi removido a vácuo. O resíduo foi purificado por RP-HPLC para obter
 10 1,1 g de éster metílico do ácido 4-metoximetil-2-[2-(4-metóxi-fenil)-vinil]-oxazol-5-carboxílico como um óleo.

C₁₆H₁₇NO₅ (303,32), MS(ESI): 304,2 (M+H⁺).

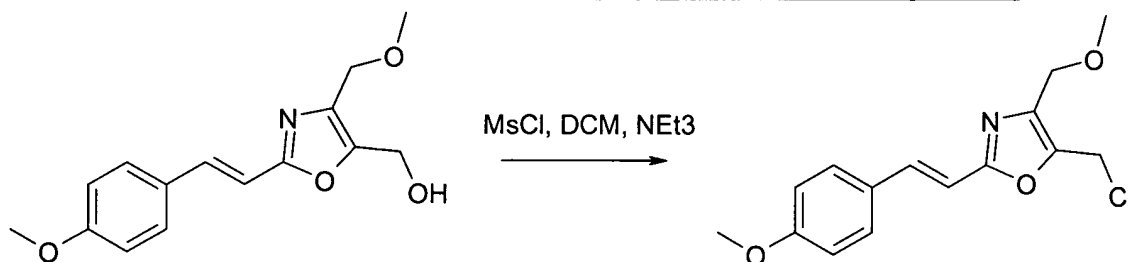
{4-Metoximetil-2-[2-(4-metóxi-fenil)-vinil]-oxazol-5-}-metanol



1,10 g de éster metílico do ácido 4-Metoximetil-2-[2-(4-metóxi-fenil)-vinil]-oxazol-5-carboxílico foram dissolvidos em 15 ml de tetrahydrofurano e adicionados a uma solução gelada de 137 mg de hidreto de lítio e alumínio em 7 ml de tetrahydrofurano. A mistura reacional foi agitada a 0°C por uma hora. Em seguida 50 ml de etila acetato e 20 ml de solução saturada de NH₄Cl foram adicionados. O precipitado foi removido por filtração através de um bloco de celite e lavado com etila acetato. A camada orgânica do filtrado foi separada. A camada aquosa do filtrado foi extraída duas vezes com porções de 100 ml de etila acetato. As camadas orgânicas combinadas foram secas em MgSO₄. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por RP-HPLC para obter 420 mg de {4-metoximetil-2-[2-(4-metóxi-fenil)-vinil]-oxazol-5-}-metanol como um óleo.
 25

C₁₅H₁₇NO₄ (275,31), MS(ESI): 276,2.

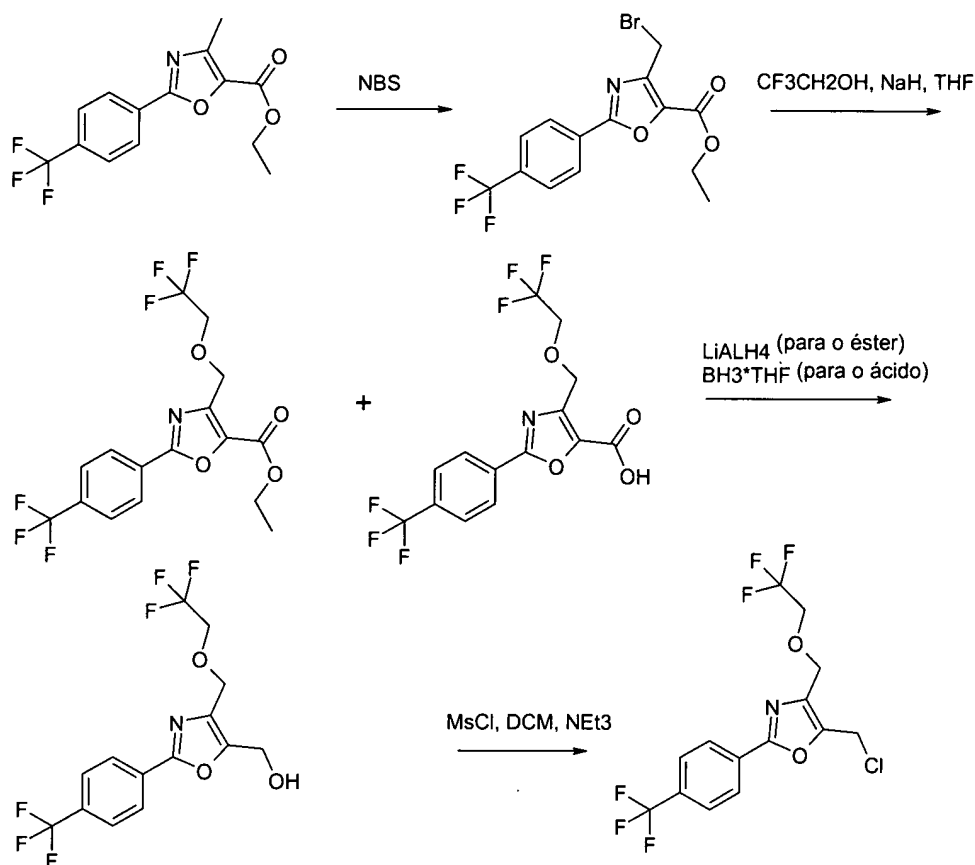
5-Clorometil-4-metoximetil-2-[2-(4-metóxi-fenil)-vinil]-oxazol



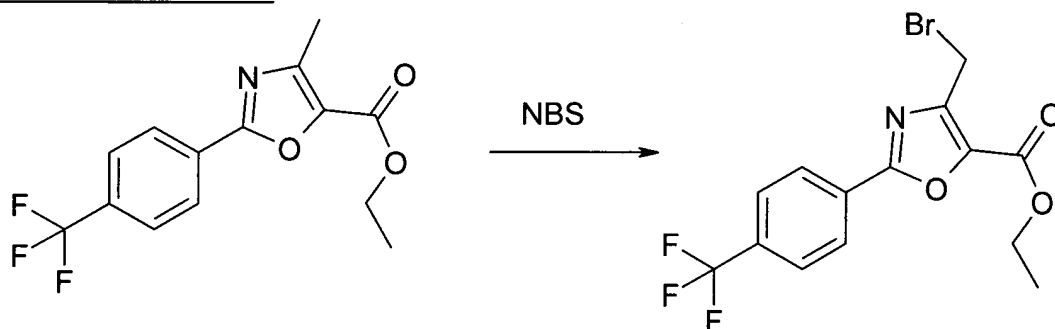
- 420 mg de {4-Metoximetil-2-[2-(4-metóxi-fenil)-vinil]-oxazol-5-}-metanol foi dissolvido em 5 ml de diclorometano e resfriados em um banho de gelo. 0,32 ml de trietilamina foi adicionado, seguido da adição de 141 µl de cloreto de metanossulfon. O banho de gelo foi removido e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por uma noite. 50 ml de diclorometano foram adicionados e a mistura reacional foi então lavada com água e salmoura, seca em MgSO_4 e o solvente foi removido a vácuo para obter 491 mg de 5-clorometil-4-metoximetil-2-[2-(4-metóxi-fenil)-vinil]-oxazol como um óleo que foi usado sem purificação posterior.

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClNO}_3$ (293,75), $R_f(\text{etila acetato:n-heptano} = 1:1) = 0,44$.

5-Clorometil-4-(2,2,2-trifluór-etoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol



éster etílico do ácido 4-Bromometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-carboxílico

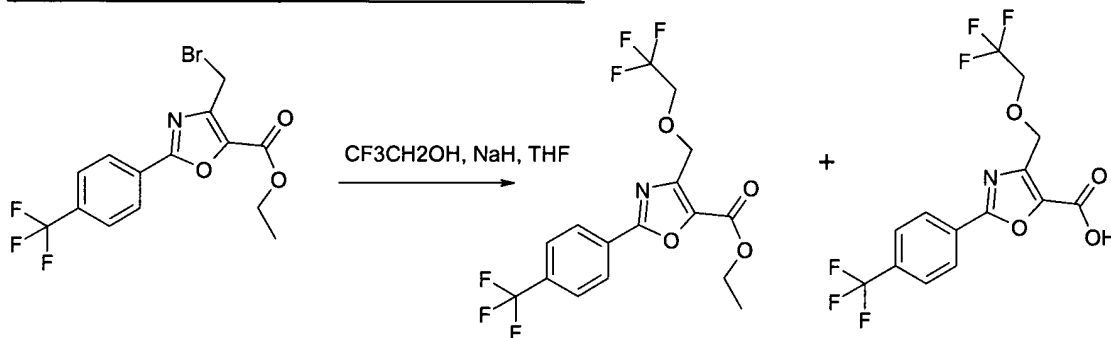


- A uma mistura em refluxo de 21,5 g de éster etílico do ácido 4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-carboxílico (sintetizado de acordo com o método descrito para 5-clorometil-4-metil-2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etila]-oxazol a partir de 4-trifluorometil-benzamida e 2-cloroacetoacetato) em 180 ml de tetracloreto de carbono foram adicionados aos poucos uma mistura de 15,4 g de N-bromossuccinimida e 4,73 g de 2,2'-azobis(2-metilpropionitril). A mistura reacional foi aquecida ao refluxo por cinco horas. A mistura reacional fria foi filtrada através de um bloco de celite, o filtrado foi evaporado a vácuo e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia sobre sílica gel com o e-

luente benzeno de petróleo: diclorometano = 7: 3 para dar 18,5 g de éster etílico do ácido 4-bromometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-carboxílico.

$C_{14}H_{11}BrF_3NO_3$ (378,15), MS(ESI): 378,3, 380,3 ($M+H^+$).

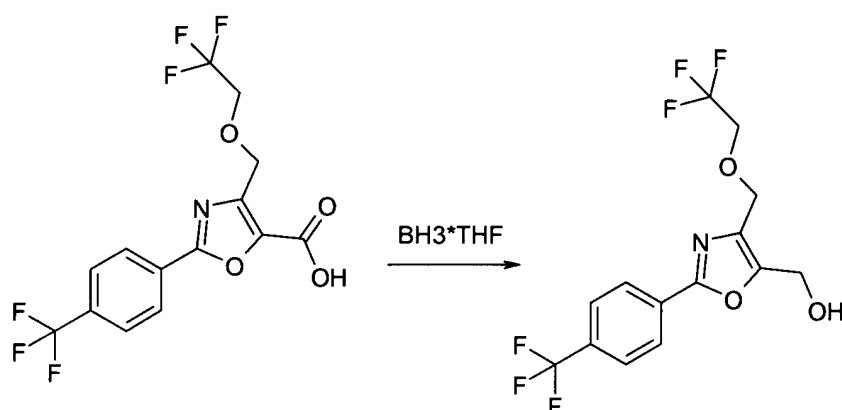
5 Éster etílico do ácido 4-(2,2,2-Trifluór-etoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-carboxílico e ácido 4-(2,2,2-Trifluór-etoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-carboxílico



4,0 g de éster etílico do ácido 4-Bromometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-carboxílico são dissolvidos em uma mistura de 20 ml de tetrahydrofurano e 50 ml de 2,2,2-trifluoroetanol. 635 mg de hidreto de sódio foram adicionados e a mistura reacional foi agitada a 60°C por três horas. A mistura reacional fria foi neutralizada pela adição de ácido acético (pH ~ 6). Os solventes foram removidos a vácuo, o resíduo foi dissolvido em 250 ml de etila acetato e lavado com 100 ml de salmoura. A fase orgânica foi seca em MgSO₄. O solvente foi removido a vácuo. O resíduo foi purificado por

10 RP-HPLC para obter 1,0 g de ácido 4-(2,2,2-trifluór-etoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-carboxílico $C_{14}H_9F_6NO_4$ (369,22), MS(ESI): 369,9 ($M+H^+$). e 830 mg de éster etílico do ácido 4-(2,2,2-trifluór-etoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-carboxílico. $C_{16}H_{13}F_6NO_4$ (397,28), MS(ESI): 398,0 ($M+H^+$).

20 [4-(2,2,2-Trifluór-etoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-]-metanol

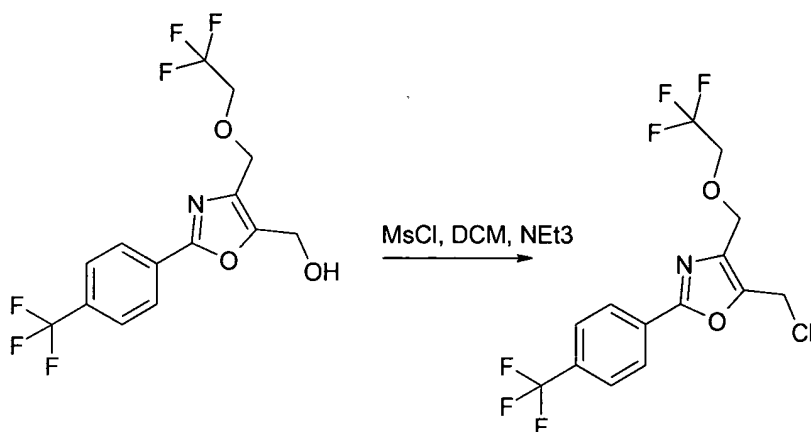


1,0 g de ácido 4-(2,2,2-Trifluór-etoximetil)-2-(4-triflurometil-fenil)-oxazol-5-carboxílico foram dissolvidos em 30 ml de tetrahidrofurano. A 0-5°C 6,6 ml de uma solução a um molar de complexo borano tetrahidrofurano foram adicionados. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por três horas e a 60°C por uma hora. A mistura reacional fria foi diluída por adição de 100 ml de etila acetato e lavada com 50 ml de água. A fase orgânica foi seca em MgSO_4 e em seguida o solvente foi removido a vácuo. O resíduo foi purificado por RP-HPLC para obter 422 mg [4-(2,2,2-trifluór-etoximetil)-2-(4-triflurometil-fenil)-oxazol-5-]metanol.

10

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{NO}_3$ (355,24), MS(ESI): 356,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5-Clorometil-4-(2,2,2-trifluór-etoximetil)-2-(4-triflurometil-fenil)-oxazol



422 mg de [4-(2,2,2-Trifluór-etoximetil)-2-(4-triflurometil-fenil)-oxazol-5-]metanol foram dissolvidos em 5 ml de diclorometano e resfriados em um bano de gelo. 247 μl de trietilamina foram adicionados, seguidos da adição de 110 μl de cloreto de metanossulfon. O banho de gelo foi removido e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por uma noite. 50

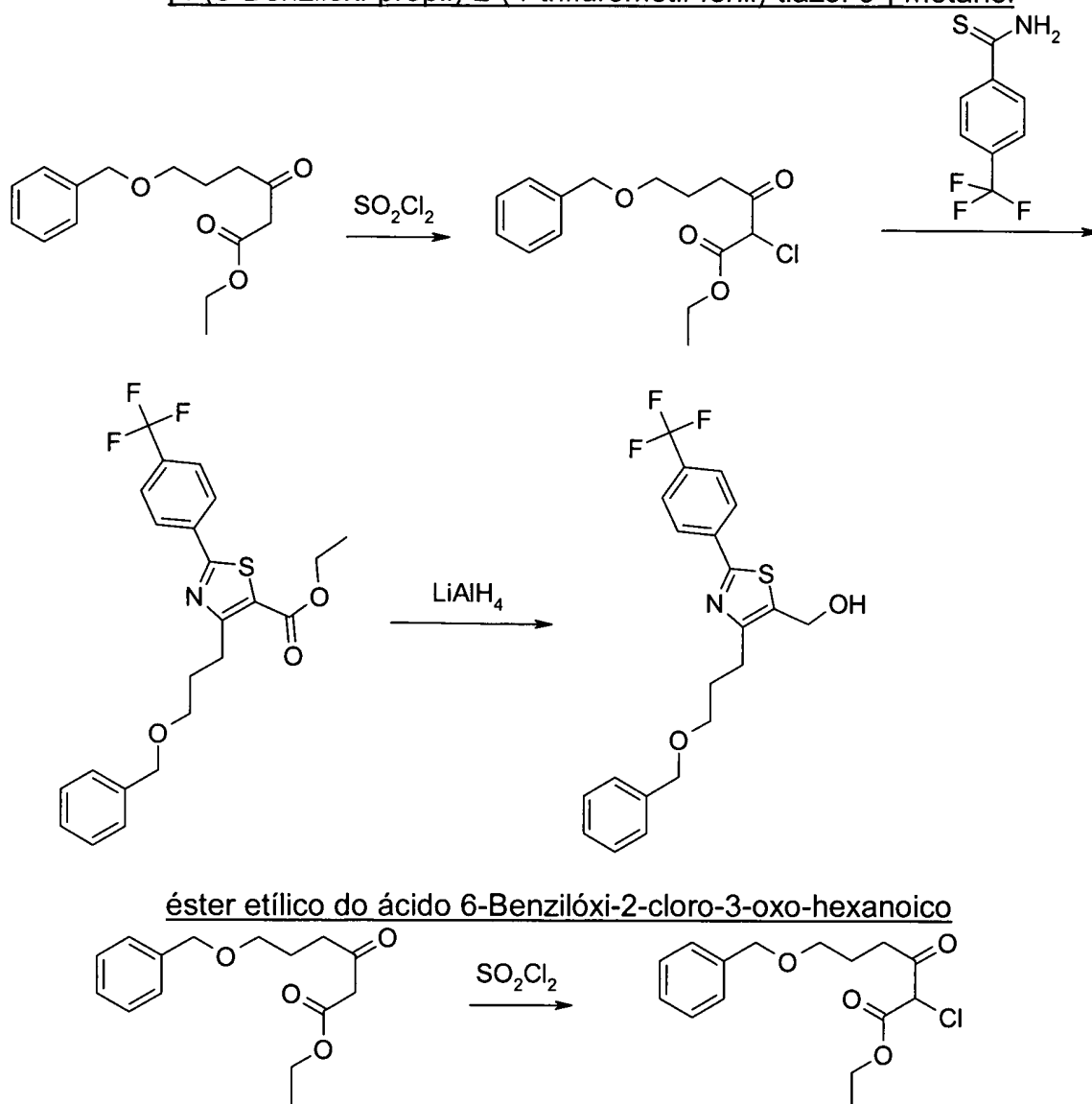
15

ml de diclorometano foram adicionados e a mistura reacional foi então lavada com água e salmoura, seca em MgSO_4 e o solvente foi removido a vácuo para obter 509 mg de 5-clorometil-4-(2,2,2-trifluor-etoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol como um óleo que foi usado sem purificação posterior.

$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClF}_6\text{NO}_2$ (373,68), MS(ESI): 373,9 (M+H+).

Síntese de blocos de construção de acordo com o processo H:

4-(3-Benzilóxi-propil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-]-metanol



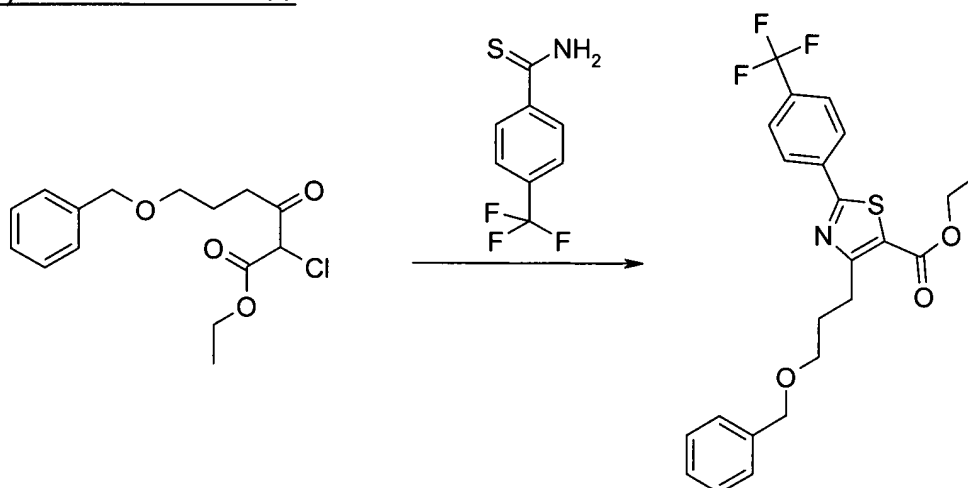
10

A uma solução de 1 g de éster etílico do ácido 6-benzilóxi-3-oxo-hexanoico² em 10 ml de diclorometano anidro a 0°C foi adicionado em

² Paulvannan, K.; Stille, J.R. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 1613-1620.

gotas 0,307 ml de cloreto de sulfurila. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos a 0°C e 1 hora à temperatura ambiente. A mistura reacional foi despejada em 20 ml de água e extraída duas vezes com porções de 100 ml de diclorometano. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água, secos em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados à pressão reduzida para dar 1,15 g de éster etílico do ácido 6-benzilóxi-2-cloro-3-oxo-hexanoico que foi usado na etapa seguinte sem purificação posterior.

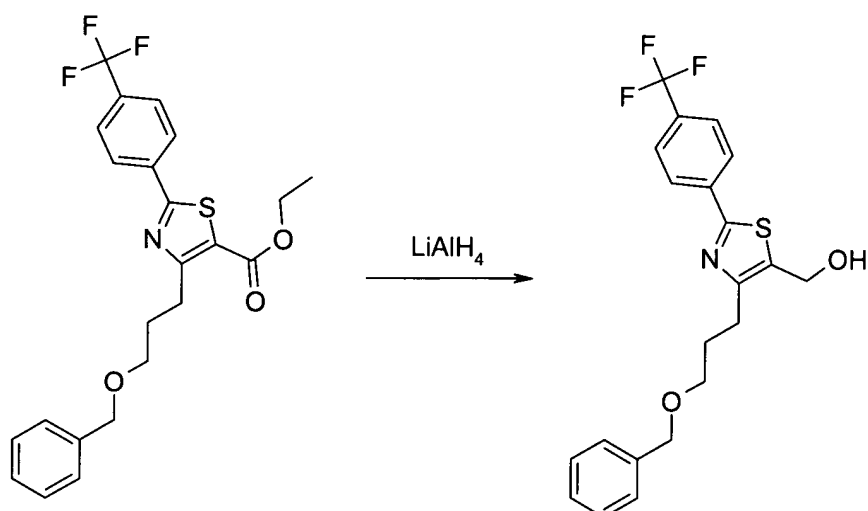
10 Éster etílico do ácido 4-(3-Benzilóxi-propil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico



A uma solução de 1,15 g de éster etílico do ácido 6-benzilóxi-2-cloro-3-oxo-hexanoico em 10 ml de etanol foi adicionado 0,932 g de 4-(trifluorometil)tiobenzamida. A mistura reacional foi refluxada por uma noite. O solvente foi removido à pressão reduzida. O resíduo resultante foi recuperado em etila acetato, lavado com água. A camada aquosa foi separada e extraída com etila acetato. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água, secos em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados à pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano 90/etila acetato 10) para dar 1,15 g de éster etílico do ácido 4-(3-benzilóxi-propil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico como um líquido incolor.

C₂₃H₂₂F₃NO₃S (449,49), MS(ESI): 450 (M+H⁺).

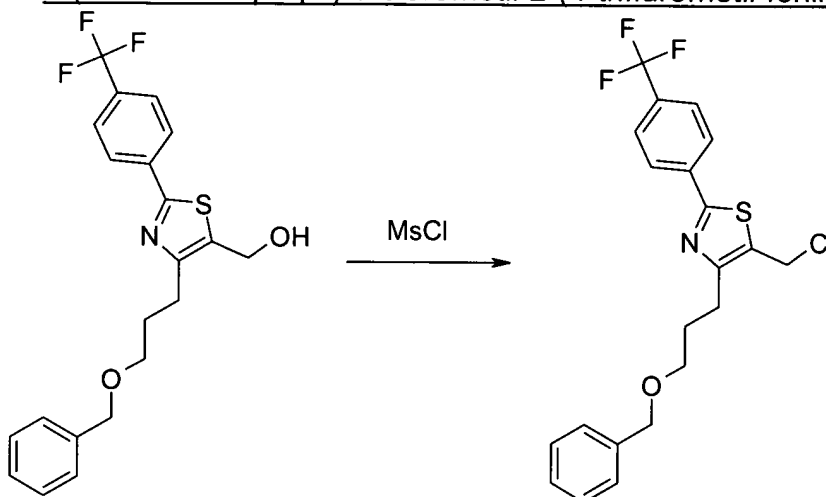
[4-(3-Benzilóxi-propil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-]-metanol



- A uma solução de 2,76 g de éster etílico do ácido 4-(3-benzilóxi-propil)-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico em 50 ml de tetrahidrofurano foi adicionado 6,14 ml de uma solução 1 M de hidreto de lítio e alumínio em tetrahidrofurano. A mistura resultante foi lavada à temperatura ambiente por 1 hora. Etila acetato foi adicionado seguido de uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio. A camada aquosa foi separada e extraída três vezes com etila acetato. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água, secos em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados à pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano 70/ etila acetato 30) para dar 1,69 g de [4-(3-benzilóxi-propil)-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-]metanol como um sólido branco.

C₂₁H₂₀F₃NO₂S (407,45), MS(ESI): 408 (M+H⁺).

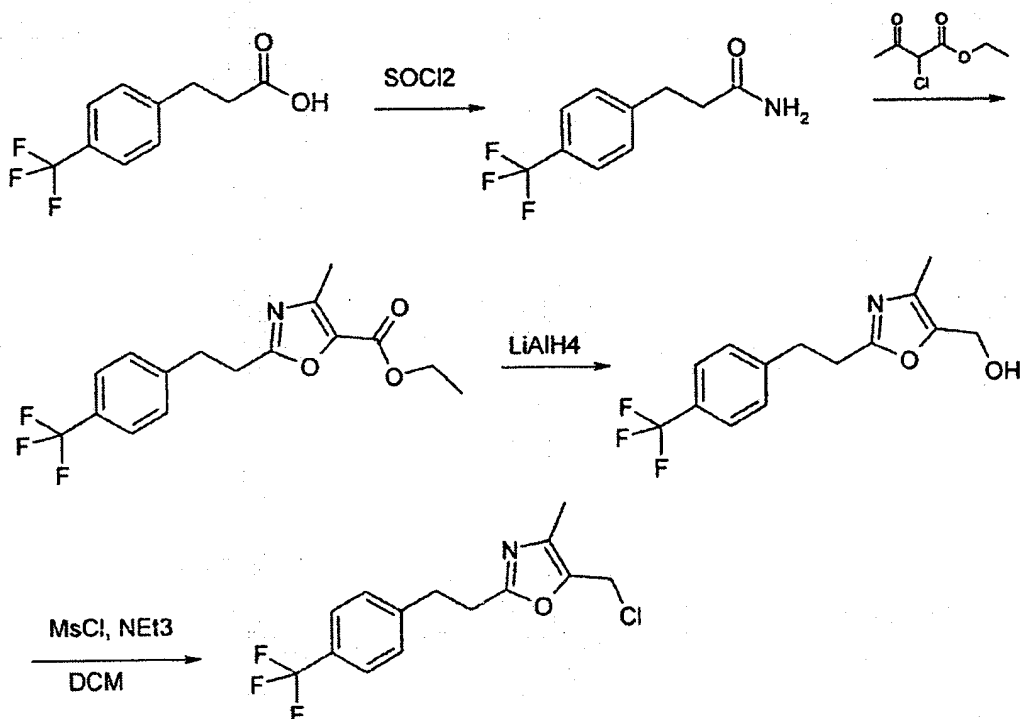
4-(3-Benzilóxi-propil)-5-clorometil-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol



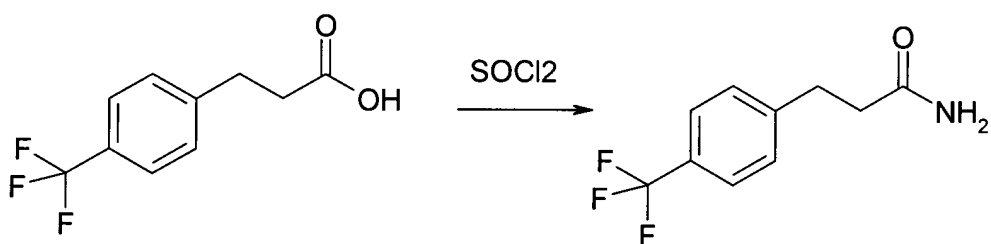
A uma solução de 1,5 g de [4-(3-benzilóxi-propil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-]-metanol em 15 ml de diclorometano foi adicionado 1,026 ml de trietilamina e 0,484 ml de cloreto de metanossulfon. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi então diluída com diclorometano e água foi adicionada. A camada aquosa foi separada e extraída três vezes com diclorometano. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água, secos em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados à pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano 90/ etila acetato 10) para dar 0,84 g de 4-(3-benzilóxi-propil)-5-clorometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol como um óleo amarelo.

C₂₁H₁₉ClF₃NOS (425,90), em(EI): 425 (M⁺).

5-Clorometil-4-metil-2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etila]-oxazol



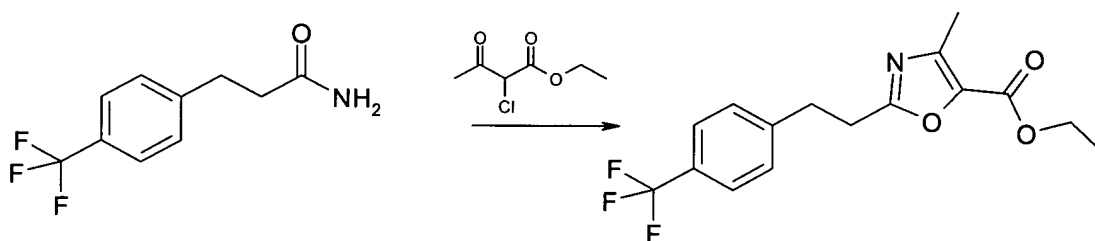
3-(4-Trifluorometil-fenil)-propionamida



20,0 g de ácido 4-(Trifluorometil)hidrocinâmico foram aquecidos ao refluxo em 150 ml de cloreto de tion por três horas. O cloreto de tion foi removido a vácuo e o resíduo foi dissolvido em 150 ml de tetrahydrofurano e adicionado em gotas a uma solução agitada de amônia concentrada em água. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente. Depois de 15 minutos a camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída duas vezes com porções de 100 ml de etila acetato. As camadas orgânicas combinadas foram secas em MgSO_4 . O solvente foi removido a vácuo para obter 18,6 g de 3-(4-trifluorometil-fenil)-propionamida como um sólido branco.

10 $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}$ (217,19), MS(ESI): 218,1.

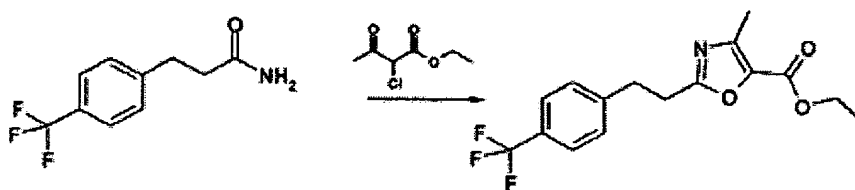
Éster etílico do ácido 4-Metil-2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etila]-oxazol-5-carboxílico



18,6 g de 3-(4-Trifluorometil-fenil)-propionamida e 42,8 ml de 2-cloroacetoacetato de etila foram misturados e agitados a 150 °C por oito horas. O excesso de 2-cloroacetoacetato de etila foi removido a vácuo (bomba de óleo) e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica gel com o eluente éter de petróleo: etila acetato = 3: 1 para obter 13,75 g de éster etílico do ácido 4-metil-2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etila]-oxazol-5-carboxílico como um óleo.

20 $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_3$ (327,31), MS(ESI): 328,2.

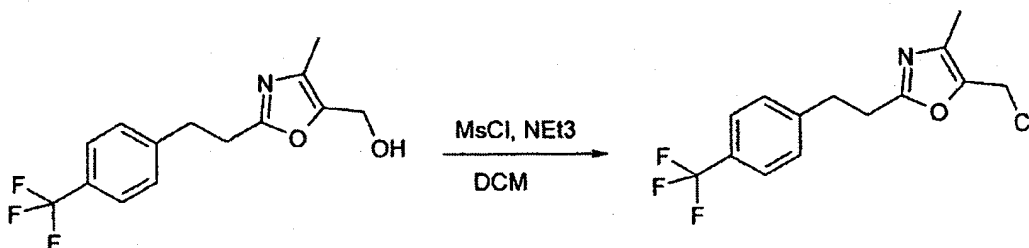
{4-Metil-2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etila]-oxazol-5-}-metanol



9,70 g de éster etílico do ácido 4-Metil-2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etila]-oxazol-5-carboxílico foram dissolvidos em 20 ml de tetrahidrofurano e adicionados a uma solução gelada de 1,13 de hidreto de lítio e alumínio em 10 ml de tetrahidrofurano. A mistura reacional foi agitada a 0°C por uma hora. Em seguida 100 ml de etila acetato e 50 ml de solução saturada de NH₄Cl foram adicionados. O precipitado foi removido por filtração através de um bloco de celite e lavado com etila acetato. A camada orgânica do filtrado foi separada. A camada aquosa do filtrado foi extraída duas vezes com porções de 100 ml de etila acetato. As camadas orgânicas combinadas foram secas em MgSO₄. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica gel com o eluente benzeno de petróleo: etila acetato = 1: 1 para obter 4,20 g de {4-metil-2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etila]-oxazol-5-}-metanol como um sólido amarelo.

C₁₄H₁₄F₃NO₂ (285,27), MS(ESI): 286,2.

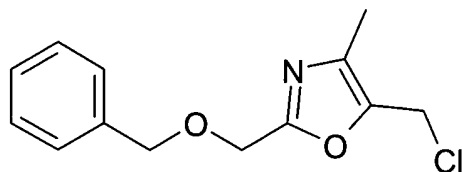
5-Clorometil-4-metil-2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etila]-oxazol



4,20 g de {4-Metil-2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etila]-oxazol-5-}-metanol foram dissolvidos em 20 ml de diclorometano e resfriados em um banho de gelo. 3,10 ml de trietilamina foram adicionados, seguidos da adição de 1,37 ml de cloreto de metanossulfon. O banho de gelo foi removido e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por uma noite. A mistura reacional foi então lavada com água e salmoura, seca em MgSO₄ e o solvente foi removido a vácuo para obter 4,0 g de 5-clorometil-4-metil-2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etila]-oxazol como um óleo que foi usado sem purificação posterior.

$C_{14}H_{13}ClF_3NO$ (303,71), MS(ESI): 304,1 ($M+H^+$), R_f (etila acetato:n-heptano = 1:1) = 0,52.

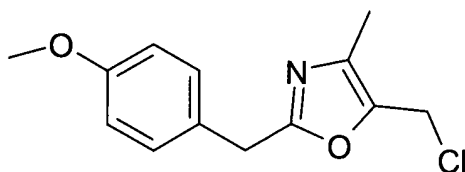
2-Benziloximetil-5-clorometil-4-metil-oxazol



De acordo com o método descrito para 5-clorometil-4-metil-2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etila]-oxazolila, 2-benziloximetil-5-clorometil-4-metil-oxazol foi obtido a partir de ácido benziloxa-acético e 2-cloroacetoacetato de etila.

$C_{13}H_{14}ClNO_2$ (251,72), R_f (n-heptano:etila acetato = 1:1) = 0,51.

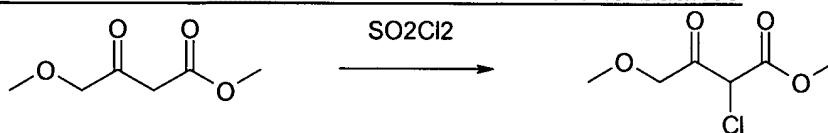
10 5-Clorometil-2-(4-metóxi-benzil)-4-metil-oxazol



De acordo com o método descrito para 5-clorometil-4-metil-2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etila]-oxazolila, 5-clorometil-2-(4-metóxi-benzil)-4-metil-oxazol foi obtido a partir de 4-metoxifenilacetamida e 2-cloroacetoacetato de etila.

15 $C_{13}H_{14}ClNO_2$ (251,72), MS(ESI): 252,1 ($M+H^+$), R_f (n-heptano:etila acetato = 1:1) = 0,49.

Éster metílico do ácido 2-Cloro-4-metóxi-3-oxo-butírico

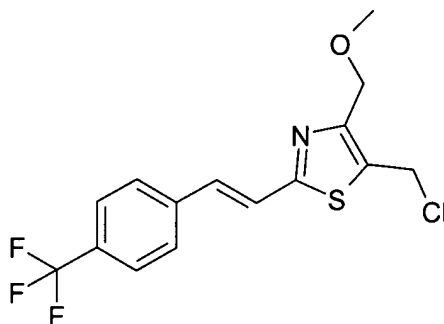


46,0 g de 4-metoxiacetoacetato de metila foram dissolvidos em 500 ml de diclorometano. 28,1 ml de cloreto de sulfúria foram adicionados de uma só vez. A mistura reacional foi agitada por uma noite à temperatura ambiente. O solvente foi removido à pressão reduzida, o resíduo resultante foi dissolvido em 300 ml de etila acetato e lavado com 100 ml de água e 100 ml de salmoura. A camada orgânica foi seca em $MgSO_4$ e o solvente foi re-

movido à pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia sobre sílica gel com o eluente n-heptano:etila acetato = 5:1 => 2:1 para obter 45,0 g de éster metílico do ácido 2-cloro-4-metóxi-3-oxo-butírico como um óleo amarelo.

- 5 $C_6H_9ClO_4$ (180,59), MS(ESI): 181,2 ($M+H^+$), Rf(n-heptano: etila acetato = 2:1) = 0,31.

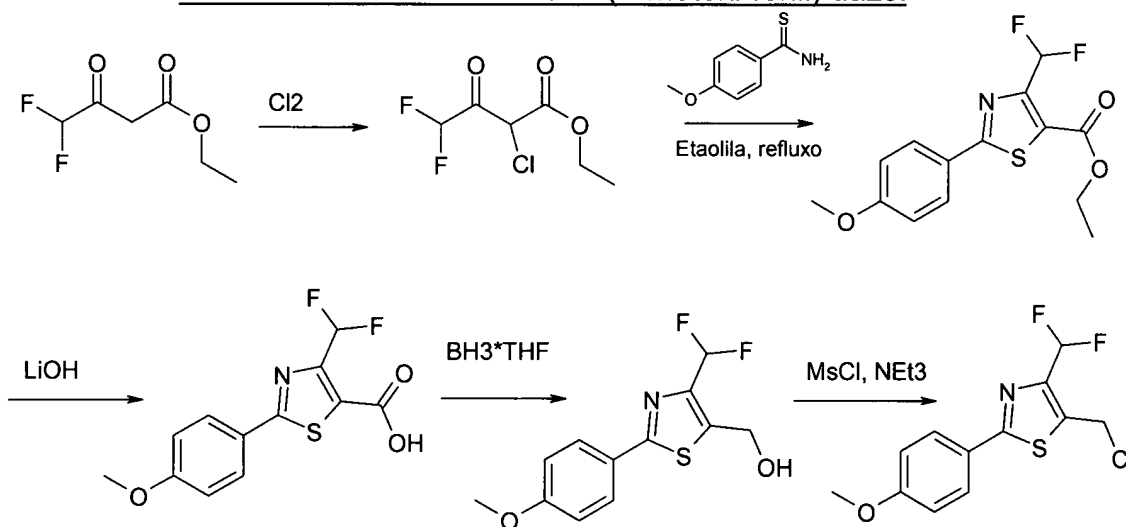
5-Clorometil-4-metoximetil-2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-tiazol



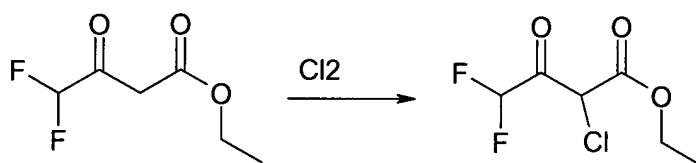
- De acordo com o método descrito para 5-clorometil-4-metil-2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etila]-oxazolila, 5-clorometil-4-metoximetil-2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-tiazol foi obtido a partir de 4-(trifluorometil)cinamida e éster metílico do ácido 2-cloro-4-metóxi-3-oxo-butírico.

$C_{15}H_{13}ClF_3NOS$ (347,79), MS(ESI): 348,0 ($M+H^+$).

5-Clorometil-4-difluorometil-2-(4-metóxi-fenil)-tiazol



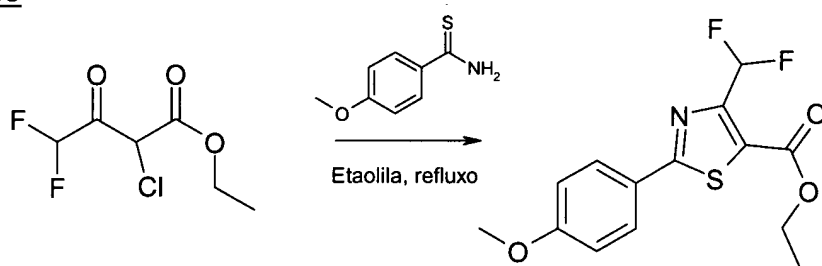
éster etílico do ácido 2-Cloro-4,4-difluor-3-oxo-butírico



Cloro foi borbulhado através de 10,0 g 4,4-difluoracetoacetato de etila por quinze minutos à temperatura ambiente. Em seguida argônio foi borbulhado. Foram obtidos 11,67 g de éster etílico do ácido 2-Cloro-4,4-difluor-3-oxo-butírico como um material bruto que foi usado sem purificação posterior.

C₆H₇ClF₂O₃ (200,57), MS(ESI): 200,95 (M+H⁺), R_f(n-heptano: etila acetato = 1:1) = 0,10.

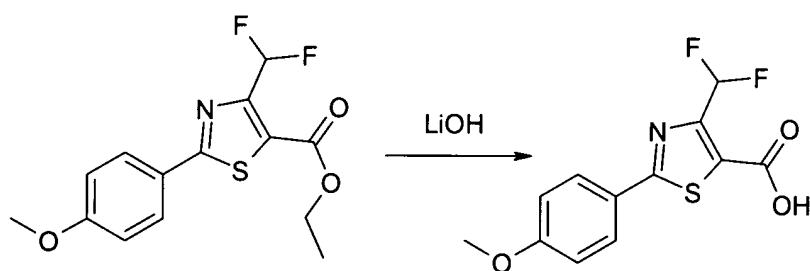
Éster etílico do ácido 4-Difluorometil-2-(4-metóxi-fenil)-tiazol-5-carboxílico



8,84 g de 4-Metoxitiobenzamida foram dissolvidos em 100 ml de etanol e aquecidos até 50°C. Em seguida 10,59 g de éster etílico do ácido 2-cloro-4,4-difluor-3-oxo-butírico foram adicionados e a mistura reacional foi agitada ao refluxo por três horas. A mistura reacional fria foi evaporada a vácuo e o resíduo por purificado por cromatografia sobre sílica gel com o eluente etila acetato/benzeno de petróleo = 1: 4 para obter 7,04 g de éster etílico do ácido 4-difluorometil-2-(4-metóxi-fenil)-tiazol-5-carboxílico como um sólido amarelo-pálido.

C₁₄H₁₃F₂NO₃S (313,33), MS(ESI): 313,95 (M+H⁺).

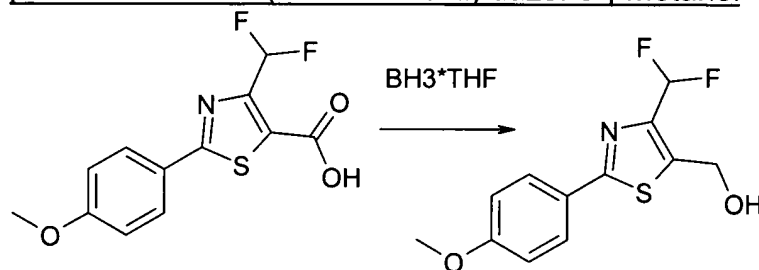
Ácido 4-Difluorometil-2-(4-metóxi-fenil)-tiazol-5-carboxílico



3,0 g de éster etílico do ácido 4-Difluorometil-2-(4-metóxi-fenil)-tiazol-5-carboxílico foram dissolvidos em 90 ml de tetrahidrofurano. Uma solução de 2,29 g de hidróxido de lítio dissolvidos em 30 ml de água foi adicionada e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por uma
 5 noite. Ácido acético concentrado foi adicionado até ser atingido um pH de ~ 6, e em seguida o tetrahidrofurano foi removido a vácuo. A fase aquosa residual foi extraída três vezes com porções de 100 ml de etila acetato. As camadas orgânicas combinadas foram secas em MgSO₄. Em seguida o solvente foi removido a vácuo para obter 2,73 g de ácido 4-difluorometil-2-(4-
 10 metóxi-fenil)-tiazol-5-carboxílico como um sólido amarelo-pálido.

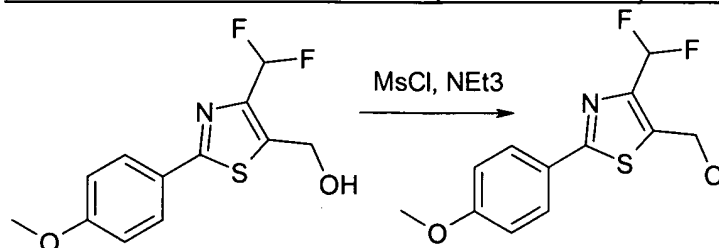
C₁₂H₉F₂NO₃S (285,27), MS(ESI): 285,90 (M+H⁺).

[4-Difluorometil-2-(4-metóxi-fenil)-tiazol-5-]-metanol



2,73 g de ácido 4-Difluorometil-2-(4-metóxi-fenil)-tiazol-5-carboxílico foram dissolvidos em 30 ml de tetrahidrofurano. 23 ml de uma
 15 solução a um molar de complexo borano tetrahidrofurano foram adicionados e a mistura reacional agitada a 40°C por três horas. A mistura reacional resfriada foi despejada em água gelada e extraída três vezes com porções de 100 ml de etila acetato. As camadas orgânicas combinadas foram secas em MgSO₄. Em seguida o solvente foi removido a vácuo para obter 2,70 g de [4-
 20 difluorometil-2-(4-metóxi-fenil)-tiazol-5-]-metanol.

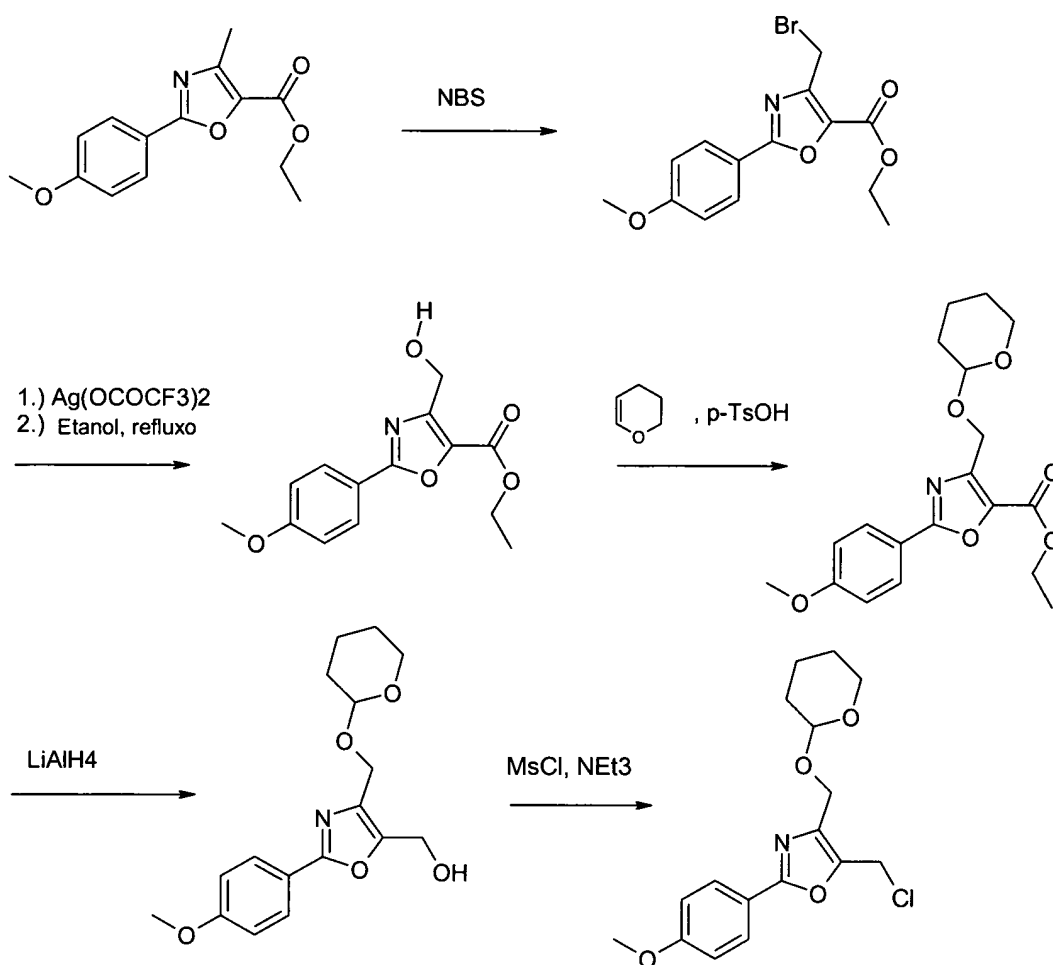
C₁₂H₁₁F₂NO₂S (271,29), MS(ESI): 272,0 (M+H⁺).

5-Clorometil-4-difluorometil-2-(4-metóxi-fenil)-tiazol

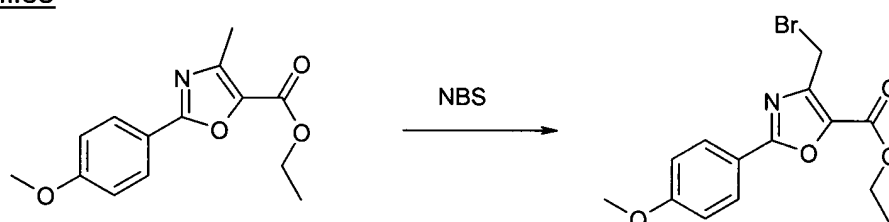
2,70 g de [4-Difluorometil-2-(4-metóxi-fenil)-tiazol-5-]-metanol foram dissolvidos em 15 ml de diclorometano e resfriados em um banho de gelo. 2,07 ml de trietilamina foram adicionados, seguidos da adição de 0,92 ml de cloreto de metanossulfon. O banho de gelo foi removido e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por uma noite. Em seguida 2,07 ml de trietilamina e 0,92 ml de cloreto de metanossulfonila foram novamente adicionados e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por mais quatro horas. A mistura reacional foi então lavada com água e salmoura, seca em MgSO_4 e o solvente foi removido a vácuo para obter 3,0 g de 5-clorometil-4-difluorometil-2-(4-metóxi-fenil)-tiazol bruto como um óleo que foi usado sem purificação posterior.

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClF}_2\text{NOS}$ (289,73), MS(ESI): 289,9 ($\text{M}+\text{H}^+$), $R_f(\text{etila acetato:n-heptano} = 1:1) = 0,76$.

Síntese de blocos de construção de acordo com o processo J:
[2-(4-Metóxi-fenil)-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-oxazol-5-]-
metanol e 5-clorometil-2-(4-metóxi-fenil)-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-
oxazol



éster etílico do ácido 4-Bromometil-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-5-carboxílico



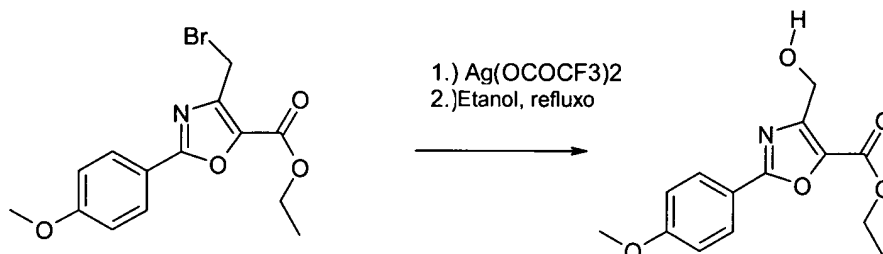
A uma solução em ebulição de 23,5 g de éster etílico do ácido 2-(4-metóxi-fenil)-4-metil-oxazol-5-carboxílico em 250 ml de tetraclo-

5 metano foram adicionados aos poucos uma mistura de 5,92 g de 2,2'-azobis(2-metilpropionitril) e 19,3 g de N-bromossuccinimida. A mistura reacional foi refluxada por sete horas. A mistura reacional fria foi filtrada através de um bloco de celite e o solvente foi removido a vácuo para obter 30,7 g de éster etílico do ácido 4-bromometil-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-5-carboxílico

10 bruto. O material foi usado sem purificação posterior na etapa seguinte.

$C_{14}H_{14}BrNO_4$ (340,18), MS(ESI): 340,0 e 342,0 ($M+H^+$),
 $R_f(\text{etila acetato:n-heptano} = 7:3) = 0,43$.

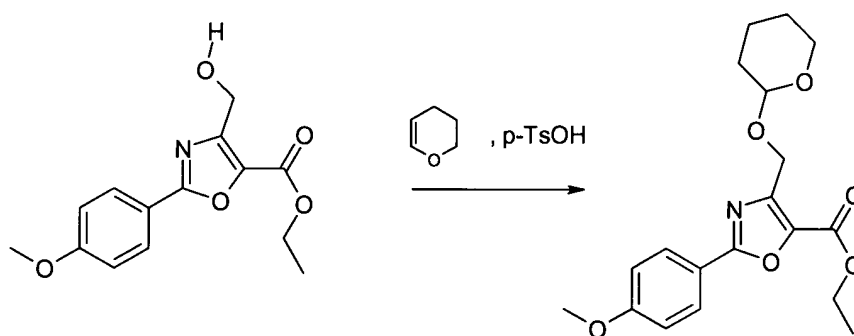
Éster etílico do ácido 4-Hidroximetil-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-5-carboxílico



5 30,7 g de éster etílico do ácido 4-Bromometil-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-5-carboxílico bruto foram dissolvidos em 170 ml de dimetilformamida seca. 29,95 g de trifluoracetato de prata foram adicionados e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por uma noite. 100 ml de salmoura foram adicionados e a mistura foi agitada por uma hora. A mistura reacional foi
 10 filtrada através de um bloco de celite, o solvente foi removido a vácuo e o resíduo resultante foi dissolvido em 200 ml de etanol. A mistura foi aquecida até o refluxo por três horas. Em seguida o solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi dissolvido em água e extraído cinco vezes com etila acetato. As camadas orgânicas combinadas foram secas em $MgSO_4$, o solvente foi re-
 15 movido a vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida sobre sílica gel (eluindo com n-heptano:etila acetato = 5:1 => etila acetato) para obter 17,8 g de éster etílico do ácido 4-hidroximetil-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-5-carboxílico como um sólido.

20 $C_{14}H_{15}NO_5$ (277,28), MS(ESI): 278,1 ($M+H^+$), $R_f(\text{etila acetato:n-heptano} = 1:2) = 0,11$.

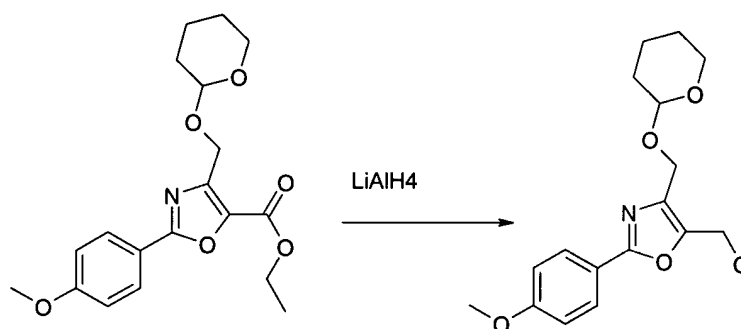
Éster etílico do ácido 2-(4-Metóxi-fenil)-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-oxazol-5-carboxílico



10,0 g de éster etílico do ácido 4-Hidroximetil-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-5-carboxílico foram dissolvidos em 85 ml de diclorometano. 4,0 ml de 3,4-di-hidro-2H-pirano e 1,85 mg de p-toluenossulfonato de piridínio foram adicionados e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por uma noite. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida sobre sílica gel (eluindo com n-heptano:etila acetato = 4:1 => 1:1) para obter 12,3 g de éster etílico do ácido 2-(4-metóxi-fenil)-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-oxazol-5-carboxílico como um óleo.

C₁₉H₂₃NO₆ (361,40), MS(ESI): 362,2 (M+H⁺), 278,2 (M-THP+H⁺), R_f(etila acetato:n-heptano = 1:1) = 0,56.

[2-(4-Metóxi-fenil)-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-oxazol-5-]-metanol

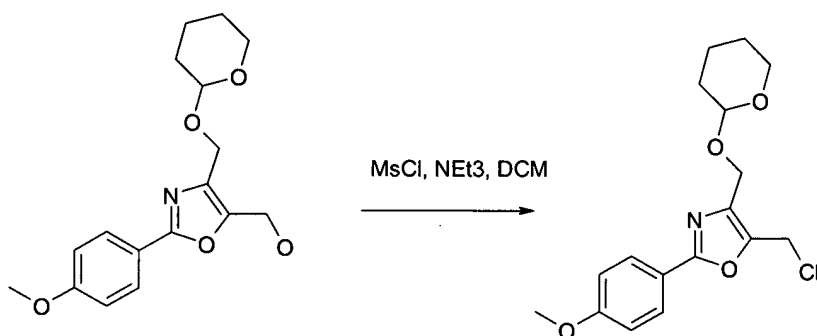


A uma suspensão fria de 2,73 g de hidreto de lítio e alumínio em 180 ml de tetrahidrofurano foi adicionada uma solução de 12,3 g de éster etílico do ácido 2-(4-metóxi-fenil)-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-oxazol-5-carboxílico em 120 ml tetrahidrofurano a 0°C. O banho de gelo foi removido e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por uma hora. A mistura reacional foi resfriada em um banho de gelo mais uma vez e 100 ml de etila acetato foram adicionados seguidos da adição de éter metila ter-butílico. Em seguida uma solução de 10,92 g de hidróxido de sódio em 12,3

ml de água foi adicionada. O precipitado sólido foi removido por filtração através de um bloco de celite. O filtrado foi seco em MgSO_4 e em seguida o solvente foi removido a vácuo para obter 11,8 g de [2-(4-metóxi-fenil)-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-oxazol-5-]-metanol como um sólido.

5 $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ (319,36), MS(ESI): 320,2 ($\text{M}+\text{H}^+$), Rf (etila acetato:n-heptano = 1:1) = 0,18.

5-Clorometil-2-(4-metóxi-fenil)-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-oxazol

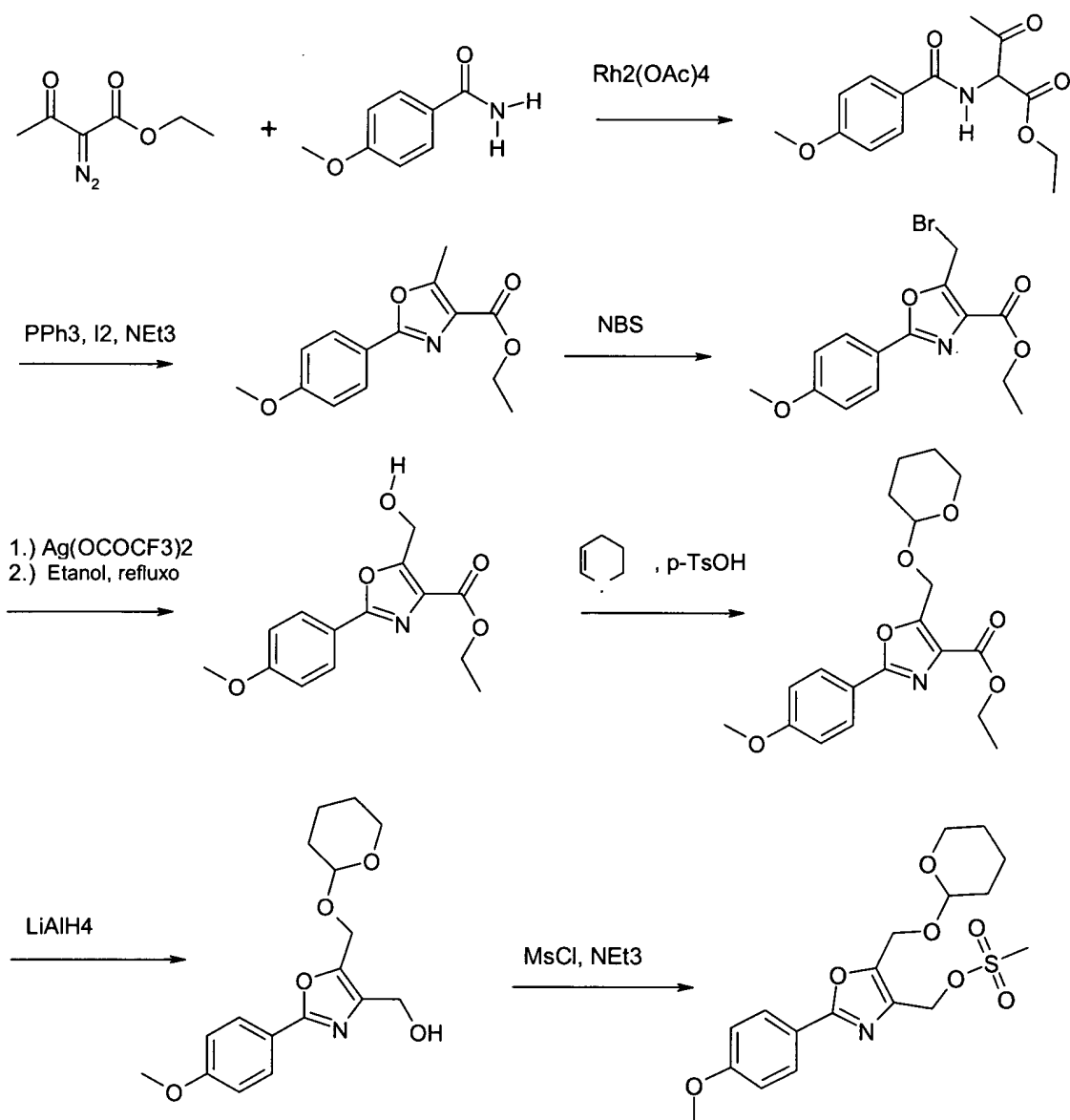


2,0 g de [2-(4-Metóxi-fenil)-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-oxazol-5-]-metanol foram dissolvidos em 30 ml de diclorometano e resfriados em um banho de gelo. 0,88 ml de trietilamina foi adicionado, seguido da adição de 0,49 ml de cloreto de metanossulfon. O banho de gelo foi removido e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por uma noite. A mistura reacional foi então lavada com água e salmoura, seca em MgSO_4 e o solvente foi removido a vácuo para obter 2,5 g de 5-clorometil-2-(4-metóxi-fenil)-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-oxazol como um óleo que foi usado sem purificação posterior.

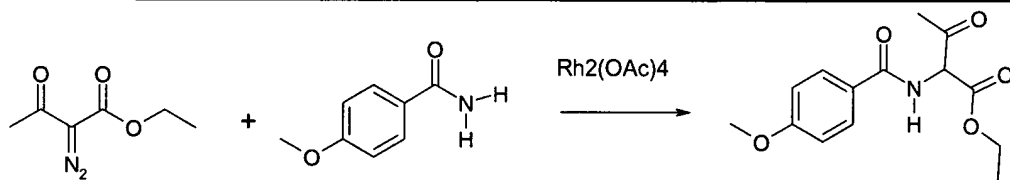
15 $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4$ (337,81), MS(ESI): 338,2 ($\text{M}+\text{H}^+$), Rf (etila acetato:n-heptano = 1:1) = 0,42.

20 Síntese de blocos de construção de acordo com o processo K:

[2-(4-Metóxi-fenil)-5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-oxazol-4-]-metanol e éster 2-(4-metóxi-fenil)-5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-oxazol-4-ilmetílico do ácido metanossulfônico



éster etílico do ácido 2-(4-Metóxi-benzoilamino)-3-oxo-butírico



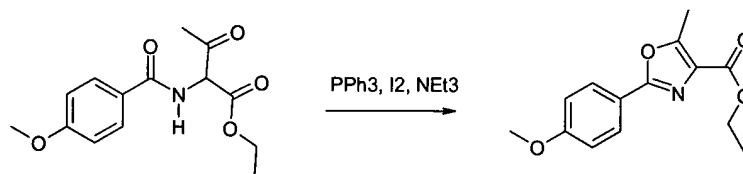
Uma solução de 12,1 g de etil-2-diazo-3-oxobutanoato³ em 100 ml de 1,2-dicloroetano foi adicionada em gotas durante 5 horas a uma solução em ebulição de 9,0 g de 4-metoxibenzamida e 1,05 g de dímero de acetato de ródio (II) em 200 ml de 1,2-dicloroetano seco. A mistura foi refluxada por trinta minutos, deixada esfriar, evaporada a vácuo e purificada por cro-

³ J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1, 1998, 591-600.

matografia rápida sobre sílica gel para obter 11,3 g de éster etílico do ácido 2-(4-metóxi-benzoilamino)-3-oxo-butírico.

$C_{14}H_{17}NO_5$ (279,30), MS(ESI): 280,2 ($M+H^+$), R_f (etila acetato:n-heptano = 1:1) = 0,32.

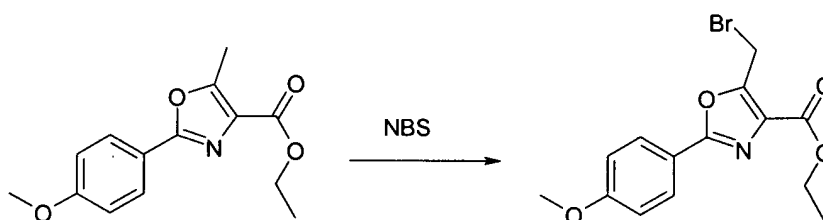
5 Éster etílico do ácido 2-(4-Metóxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-carboxílico



23,2 ml de trietilamina e uma solução de 11,3 g de éster etílico do ácido 2-(4-metóxi-benzoilamino)-3-oxo-butírico em 200 ml de diclorometano foram sequencialmente adicionados a uma solução agitada de 20,5 g de iodo e 21,2 g de trifetilfosfina em 500 ml de diclorometano seco. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por uma noite. O solvente foi evaporado a vácuo e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia rápida sobre sílica gel para obter 6,0 g de éster etílico do ácido 2-(4-metóxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-carboxílico como um sólido amarelo-pálido.

15 $C_{14}H_{15}NO_4$ (261,28), MS(ESI): 262,2 ($M+H^+$), R_f (etila acetato:n-heptano = 2:1) = 0,31.

Éster etílico do ácido 5-Bromometil-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico

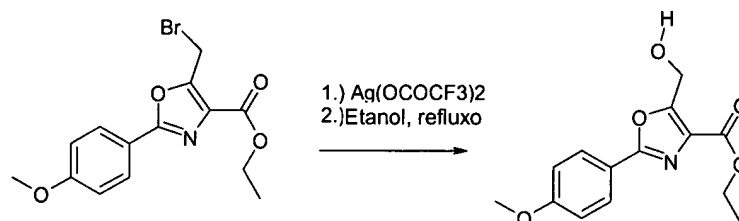


A uma solução em ebulição de 6,0 g de éster etílico do ácido 2-(4-metóxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-carboxílico em 100 ml de tetracloreto de carbono foram adicionados aos poucos uma mistura de 1,51 g de 2,2'-azobis(2-metilpropionitril) e 4,9 g de N-bromossuccinimida. A mistura reacional foi refluxada por três horas. A mistura reacional fria foi filtrada através de um bloco de celite e o solvente foi removido a vácuo para obter 10,6 g de éster etílico do ácido 5-bromometil-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico bruto, que con-

têm um pouco do subproduto dibromado. O material foi usado sem purificação posterior na etapa seguinte.

$C_{14}H_{14}BrNO_4$ (340,18), MS(ESI): 340,0 e 342,0 ($M+H^+$), R_f (etila acetato:n-heptano = 2:1) = 0,27).

5 Éster etílico do ácido 5-Hidroximetil-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico



8,0 g de éster etílico do ácido 5-Bromometil-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico foram dissolvidos em 50 ml de dimetilformamida seca.

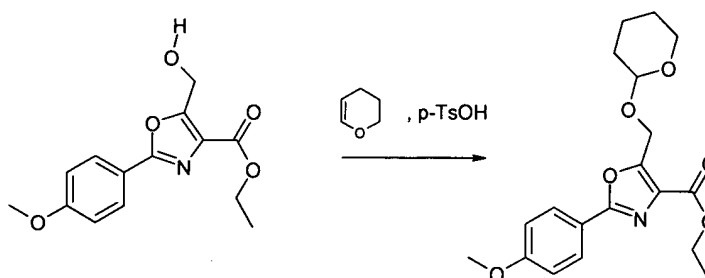
10 7,8 g de trifluoroacetato de prata foram adicionados e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por duas horas. 30 ml de salmoura foram adicionados e a mistura foi agitada por duas horas. A mistura reacional foi filtrada através de um bloco de celite, o solvente foi removido a vácuo e o resíduo resultante foi dissolvido em 200 ml de etanol. A mistura foi aquecida até o refluxo por

15 três horas. Em seguida o solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi dissolvido em água e extraído cinco vezes com etila acetato. As camadas orgânicas combinadas foram secas em $MgSO_4$, o solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida sobre sílica gel (eluyendo com n-heptano:etila acetato = 2:3 => etila acetato) para obter 4,8 g de

20 éster etílico do ácido 5-hidroximetil-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico como um sólido.

$C_{14}H_{15}NO_5$ (277,28), MS(ESI): 278,1 ($M+H^+$), R_f (etila acetato:n-heptano = 1:2) = 0,09.

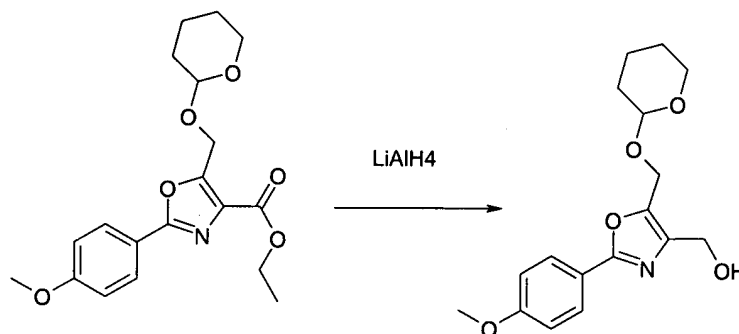
25 Éster etílico do ácido 2-(4-Metóxi-fenil)-5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-oxazol-4-carboxílico



4,8 g de éster etílico do ácido 5-Hidroximetil-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico foram dissolvidos em 75 ml de diclorometano. 1,9 ml de 3,4-di-hidro-2H-pirano e 870 mg de p-toluenossulfonato de piridínio foram adicionados e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por uma noite. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida sobre sílica gel (eluindo com n-heptano:etila acetato = 3:1 => 1:1) para obter 5,3 g de éster etílico do ácido 2-(4-metóxi-fenil)-5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-oxazol-4-carboxílico.

C₁₉H₂₃NO₆ (361,40), MS(ESI): 362,2 (M+H⁺), 278,1 (M-THP+H⁺).

[2-(4-Metóxi-fenil)-5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-oxazol-4-]-metanol

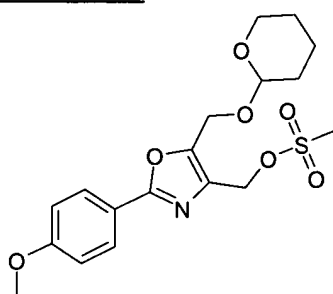


5,3 g de éster etílico do ácido 2-(4-Metóxi-fenil)-5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-oxazol-4-carboxílico foram dissolvidos em 100 ml de tetrahidrofurano e resfriados em um banho de gelo. 21,8 ml de uma solução a um molar de hidreto de lítio e alumínio em tetrahidrofurano foram adicionados. O banho de resfriamento foi removido e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por trinta minutos. A mistura reacional foi resfriada em um banho de gelo mais uma vez e foram sequencialmente adicionados 6 ml de água, 12 ml de NaOH a 15% e 18 ml de água. Depois de ser agitada por uma hora à temperatura ambiente a mistura reacional foi filtrada através

de um bloco de celite e lavada com etila acetato. O filtrado foi seco em MgSO_4 e o solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida sobre sílica gel (eluindo com n-heptano:etila acetato = 6:4 => 9:1 => etila acetato) para obter 3,0 g de [2-(4-metóxi-fenil)-5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-oxazol-4-]-metanol.

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ (319,36), MS(ESI): 320,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

éster 2-(4-metóxi-fenil)-5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-oxazol-4-ilmetílico do ácido metanossulfônico

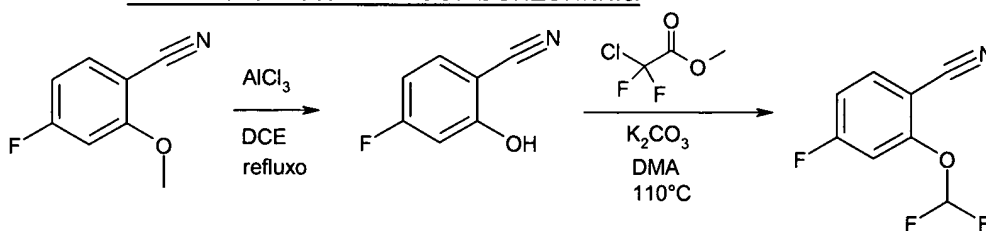


0,44 g de [2-(4-Metóxi-fenil)-5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-oxazol-4-]-metanol foram dissolvidos em 30 ml de diclorometano e resfriados em um banho de gelo. 0,29 ml de trietilamina foi adicionado, seguido da adição de 0,13 ml de cloreto de metanossulfon. A mistura reacional foi agitada a 0°C por uma hora e em seguida o banho de gelo foi removido e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por mais uma hora. A mistura reacional foi então lavada com água e salmoura, seca em MgSO_4 e o solvente foi removido a vácuo para obter 0,55 mg de éster 2-(4-metóxi-fenil)-5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-oxazol-4-ilmetílico do ácido metanossulfônico como um óleo que foi usado sem purificação posterior.

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_7\text{S}$ (397,45), MS(ESI): 398,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Síntese de blocos de construção de acordo com o processo N:

2-Difluorometóxi-4-flúor-benzonitrila



4-Flúor-2-metóxi-benzonitrila foi preparada de acordo com uma

publicação anterior.⁴

A uma solução de 1 g de 4-flúor-2-metóxi-benzonitrila em 15 ml de dicloroetano foi adicionado 1,1 g de tricloreto de alumínio. A mistura resultante foi refluxada por 1 dia e em seguida lentamente despejada em água e extraída com etila acetato. Os extratos orgânicos foram lavados duas vezes com solução aquosa a 10% de hidróxido de sódio. As camadas básicas combinadas foram lavadas duas vezes com etila acetato, acidificadas com solução aquosa concentrada de ácido clorídrico e extraídas três vezes com etila acetato. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água, com salmoura, secos em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados à pressão reduzida para dar 0,78 g de 4-flúor-2-hidróxi-benzonitrila como um sólido branco.

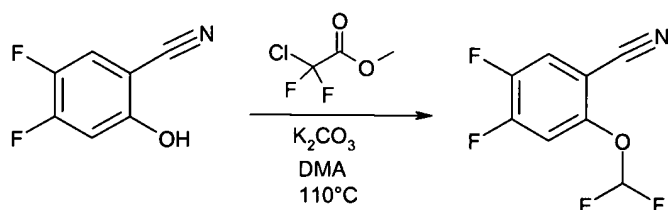
C₇H₄FNO (137,11), MS(ESI): 138,17 (M+H⁺).

A uma solução de 4,6 g de 4-flúor-2-hidróxi-benzonitrila em 15 ml de dimetilacetamida anidra foram adicionados 6,8 g de clorodifluoracetato de metila e 6,5 g de carbonato de potássio. A mistura resultante foi degaseificada por borbulhamento de argônio através da mesma e aquecida até 110°C por 2 horas e em seguida mais 6,5 g de clorodifluoracetato de metila e 6,5 g de carbonato de potássio foram adicionados. A mistura resultante foi aquecida até 110°C por mais uma hora e em seguida concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi recuperado em etila acetato, lavado duas vezes com uma solução aquosa a um molar de hidróxido de sódio, com água e salmoura, seco em sulfato de magnésio, filtrado e concentrado à pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (gradiente de heptano 100 a heptano 80/ etila acetato 20) para dar 4,78 g de 2-difluorometóxi-4-flúor-benzonitrila como um líquido amarelado.

C₈H₄F₃NO (187,12), MS(ESI): 188,0 (M+H⁺).

2-Difluorometóxi-4,5-diflúor-benzonitrila

⁴ JP9143139

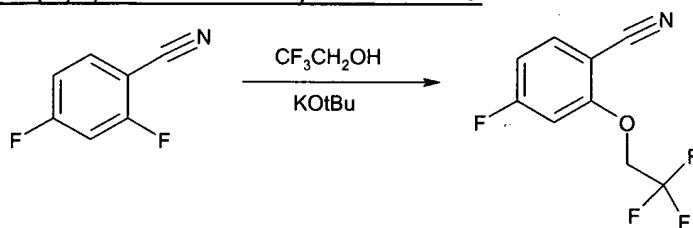


A uma solução de 1 g de 4,5-difluór-2-hidróxi-benzonitrila comercialmente disponível em 5 ml de dimetilacetamida anidra foram adicionados 1,3 g de clorodifluoracetato de metila e 1,28 g de carbonato de potássio. A mistura resultante foi desgaseificada por borbulhamento de argônio através da mesma e aquecida até 110°C por 1,5 hora e em seguida concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi recuperado em etila acetato, lavado duas vezes com uma solução aquosa a um molar de hidróxido de sódio, com água e salmoura, seco em sulfato de magnésio, filtrado e concentrado à pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (gradiente de heptano 100 a heptano 80/ etila acetato 20) para dar 0,42 g de 2-difluorometóxi-4,5-difluór-benzonitrila como um líquido amarelado.

$C_8H_3F_4NO$ (205,11), em(EI): 205 (M^+).

Síntese de blocos de construção de acordo com o processo M:

15 4-Fluór-2-(2,2,2-trifluór-etóxi)-benzonitrila

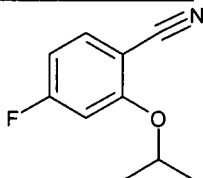


A uma solução de 359 mg de trifluoretanol em 3 ml de tetrahydrofurano anidro a 5°C foram lentamente adicionados 3,6 ml de uma solução a um molar de ter-butóxido de potássio em ter-butanol. A solução resultante foi agitada por 30 minutos a 5°C e lentamente adicionada a uma solução de 500 mg de 2,4-difluór-benzonitrila em 3 ml de tetrahydrofurano anidro a 5°C. A mistura resultante foi agitada por 1 hora a 5°C, e em seguida despejada em água e extraída com etila acetato. Os extratos orgânicos foram secos em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados à pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel

(gradiente de heptano 100 a heptano 90/ etila acetato 10) para dar 640 mg de 4-flúor-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzonitrila como um sólido branco.

C₉H₅F₄NO (219,14), MS(ESI): 220 (M+H⁺).

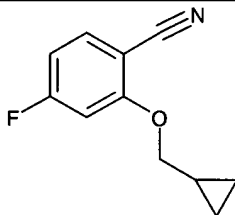
4-Flúor-2-isopropóxi-benzonitrila



- 5 De acordo com o método descrito para 4-flúor-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzonitrila, 4-flúor-2-isopropóxi-benzonitrila foi obtida a partir de 2,4-diflúor-benzonitrila e isopropanol.

C₁₀H₁₀FNO (179,20), MS(ESI): 180 (M+H⁺).

2-Ciclopropilmetóxi-4-flúor-benzonitrila



- 10 De acordo com o método descrito para 4-flúor-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzonitrila, 2-ciclopropilmetóxi-4-flúor-benzonitrila foi obtida a partir de 2,4-diflúor-benzonitrila e ciclopropilmetanol.

C₁₁H₁₀FNO (191,21), em(EI): 205 (M⁺).

- Os exemplos a seguir foram preparados de acordo com o processo B:

Exemplo 1

3-{2-Metóxi-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

inserir fórmula

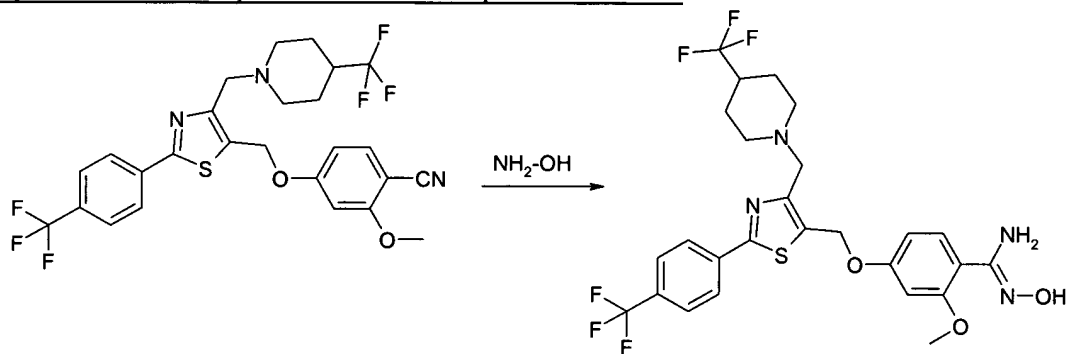
- 20 2-Metóxi-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-benzonitrila

- A uma solução de 474 mg de [2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-]-metanol em 2,9 ml de dimetilformamida foram adicionados 60 mg de hidreto de sódio. A mistura resultante
25 foi agitada por 30 minutos a 0°C e em seguida 208 mg de 4-flúor-2-

metoxibenzonitrila foram adicionados. Depois de agitar por 30 minutos a 0°C, a temperatura foi deixada esquentar até a temperatura ambiente e a mistura reacional foi agitada por 30 minutos. O solvente foi removido à pressão reduzida e diclorometano/água foram adicionados ao resíduo. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída três vezes com diclorometano. Os extratos orgânicos combinados foram secos em sulfato de magnésio, filtrados, e concentrado à pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (diclorometano 95/ metanol 5) para dar 279 mg de 2-metóxi-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-benzonitrila.

C₂₆H₂₃F₆N₃O₂S (555,55), MS(ESI): 556 (M+H⁺).

N-hidróxi-2-metóxi-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-benzamidina



A uma solução de 279 mg de 2-metóxi-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-benzonitrila em 3 ml de tetrahydrofurano e 1,5 ml de metanol foram adicionados 333 mg de cloridrato de hidroxilamina seguidos de 0,69 ml de trietilamina. A mistura resultante foi aquecida até 60°C por uma noite. Depois de ser deixada esfriar até a temperatura ambiente, a mistura foi despejada em água e extraída com diclorometano. Os extratos orgânicos foram secos em sulfato de magnésio, filtrados, e concentrados à pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (gradiente de diclorometano 100 a diclorometano 95/ metanol 5) para dar 154 mg de N-hidróxi-2-metóxi-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-benzamidina.

C₂₆H₂₆F₆N₄O₃S (588,58), MS(ESI): 589 (M⁺+H).

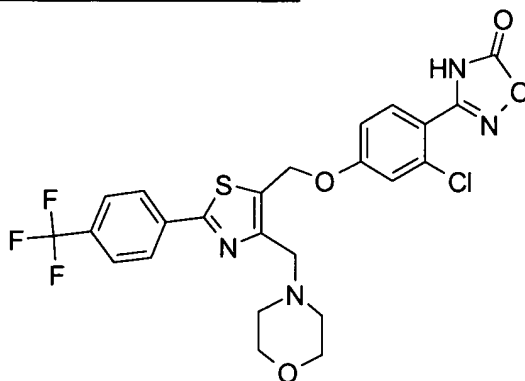
3-{2-Metóxi-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

A uma solução de 150 mg de *N*-hidróxi-2-metóxi-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-benzamidina em 5 ml de diclorometano anidro a 0°C foram adicionados em gotas 50 µl de *p*-piridina seguidos de 40 µl de fenilcloroformiato. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora e em seguida água e diclorometano foram adicionados. A camada aquosa foi separada e extraída com diclorometano. Os extratos orgânicos combinados foram secos em sulfato de sódio, filtrados e concentrados à pressão reduzida. A uma solução do resíduo resultante em 2,7 ml de acetonitrila foram adicionados 60 µl de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por uma noite. O solvente foi removido a vácuo. O resíduo resultante foi recuperado em tetrahidrofurano/etila acetato 50/50, lavado com água, seco em sulfato de magnésio, filtrado, e concentrado à pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (gradiente de diclorometano 100 a diclorometano 90/ metanol 10) para dar 105 mg de 3-{2-metóxi-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona.

20 C₂₇H₂₄F₆N₄O₄S (614,57), em (EI): 614 (M⁺).

Exemplo 2

3-{2-Cloro-4-[4-morfolinil-4-ilmetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



De acordo com o método descrito no exemplo 1, 3-{2-cloro-4-[4-morfolinil-4-ilmetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-

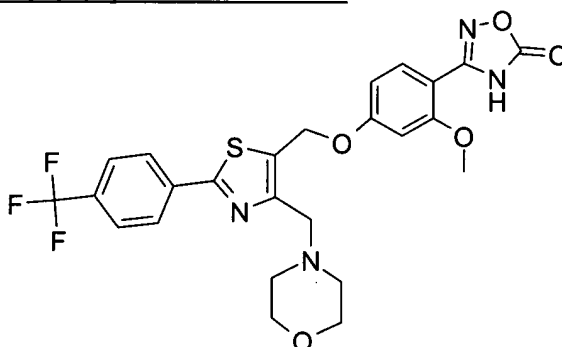
[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de [4-morfolinil-4-ilmetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-]-metanol e 2-cloro-4-flúor-benzonitrila comercialmente disponível.

C₂₄H₂₀ClF₃N₄O₄S (552,96), em(EI): 552 (M⁺).

5

Exemplo 3

3-{2-Metóxi-4-[4-morfolinil-4-ilmetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



De acordo com o método descrito no exemplo 1, 3-{2-metóxi-4-[4-morfolinil-4-ilmetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-

10

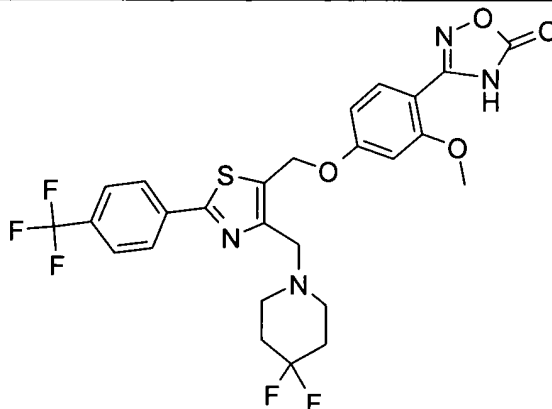
[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de [4-morfolinil-4-ilmetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-]-metanol e 4-flúor-2-metoxibenzonitrila comercialmente disponível.

C₂₅H₂₃F₃N₄O₅S (548,54), MS(ESI): 549 (M+H⁺).

Exemplo 4

15

3-{4-[4-(4,4-Diflúor-piperidin-1-ilmetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



De acordo com o método descrito no exemplo 1, 3-{4-[4-(4,4-diflúor-piperidin-1-ilmetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-

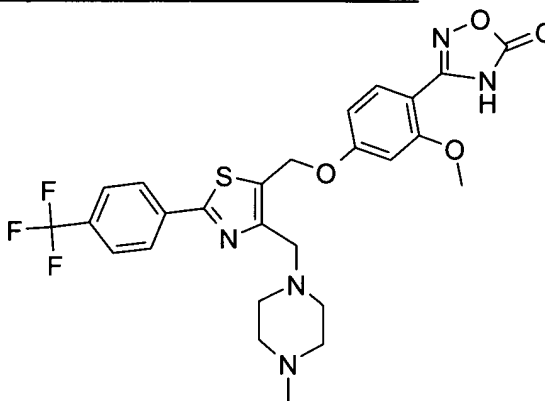
fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de 4-(4,4-difluór-piperidin-1-ilmetil)-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-]-metanol e 4-flúor-2-metoxibenzonitrila comercialmente disponível.

C₂₆H₂₃F₅N₄O₄S (582,55), MS(ESI): 583 (M+H⁺).

5

Exemplo 5

3-{2-Metóxi-4-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



De acordo com o método descrito no exemplo 1, 3-{2-metóxi-4-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de [4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-]-metanol e 4-flúor-2-metoxibenzonitrila comercialmente disponível.

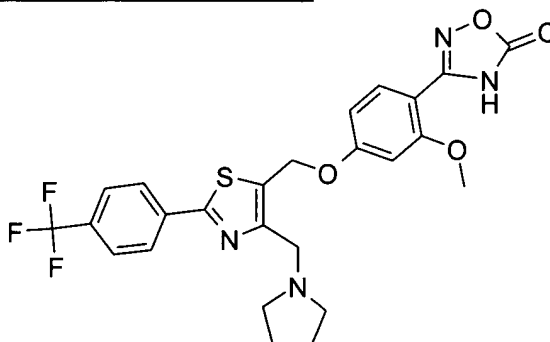
10

C₂₆H₂₆F₃N₅O₄S (561,59), MS(ESI): 562 (M+H⁺).

Exemplo 6

15

3-{2-Metóxi-4-[4-pirrolidin-1-ilmetil-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



De acordo com o método descrito no exemplo 1, 3-{2-metóxi-4-[4-pirrolidin-1-ilmetil-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-

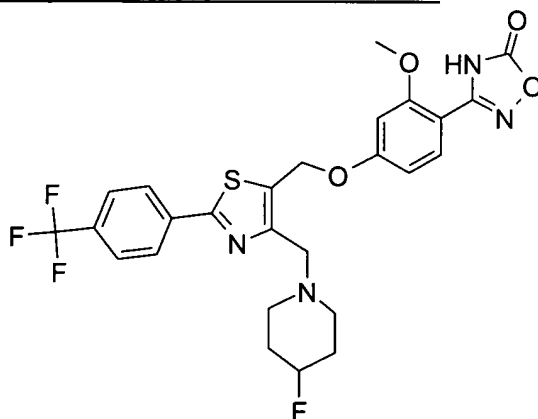
[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de [4-pirrolidin-1-ilmetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-]-metanol e 4-flúor-2-metoxibenzonitrila comercialmente disponível.

C₂₅H₂₃F₃N₄O₄S (532,54), MS(ESI): 533 (M+H⁺).

5

Exemplo 7

3-{4-[4-(4-Flúor-piperidin-1-ilmetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



De acordo com o método descrito no exemplo 1, 3-{4-[4-(4-flúor-piperidin-1-ilmetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de [4-(4-flúor-piperidin-1-ilmetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-]-metanol e 4-flúor-2-metoxibenzonitrila comercialmente disponível.

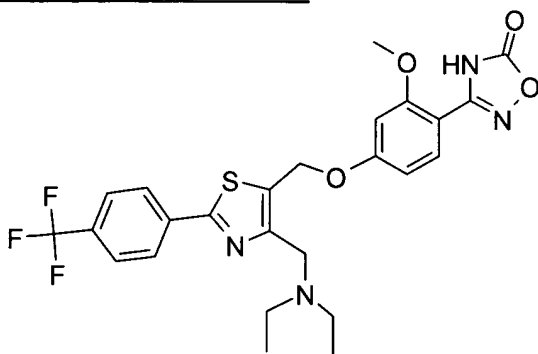
10

C₂₆H₂₄F₄N₄O₄S (564,56), MS(ESI): 565 (M+H⁺).

Exemplo 8

15

3-{4-[4-Dietilaminometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



De acordo com o método descrito no exemplo 1, 3-{4-[4-dietilaminometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-

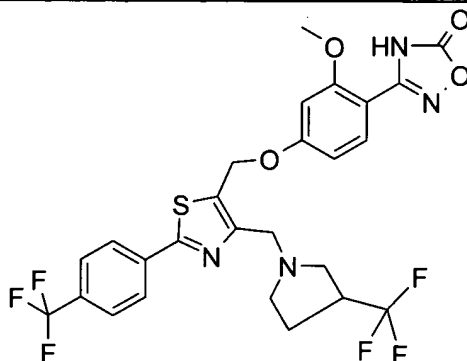
[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de [4-dietilaminometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-]-metanol e 4-flúor-2-metoxibenzonitrila comercialmente disponível.

C₂₅H₂₅F₃N₄O₄S (534,56), MS(ESI): 535 (M+H⁺).

5

Exemplo 9

3-{2-Metóxi-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(3-trifluorometil-pirrolidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



De acordo com o método descrito no exemplo 1, 3-{2-metóxi-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(3-trifluorometil-pirrolidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona racêmica foi obtida a partir de [2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(3-trifluorometil-pirrolidin-1-ilmetil)-tiazol-5-]-metanol racêmico e 4-flúor-2-metoxibenzonitrila comercialmente disponível.

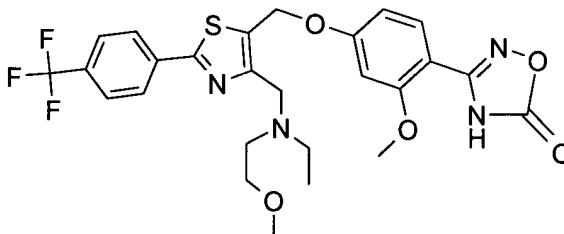
10

C₂₆H₂₂F₆N₄O₄S (600,54), MS(ESI): 601 (M+H⁺).

Exemplo 10

15

3-{4-[4-{[Etil-(2-metóxi-etil)-amino]-metil}-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



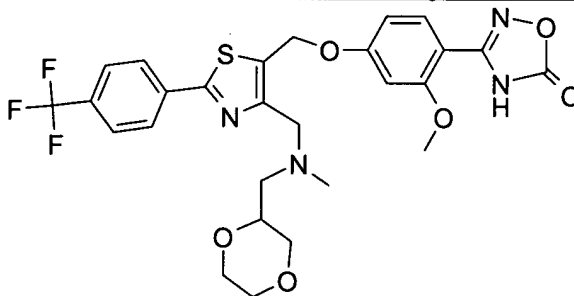
De acordo com o método descrito no exemplo 1, 3-{4-[4-{[etil-(2-metóxi-etil)-amino]-metil}-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de [4-{[etil-(2-metóxi-etil)-amino]-metil}-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-]-metanol e 4-flúor-2-metoxibenzonitrila comercialmente disponível.

20

C₂₆H₂₇F₃N₄O₅S (564,59), em(CI): 565 (M+H⁺).

Exemplo 11

3-{4-[4-[[[1,4]Dioxan-2-ilmetil-metil-amino)-metil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

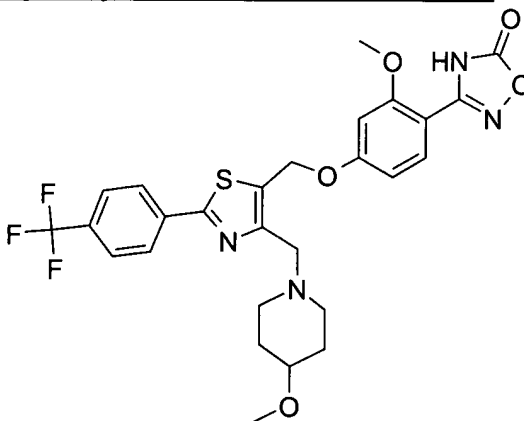


- 5 De acordo com o método descrito no exemplo 1, 3-{4-[4-[[[1,4]dioxan-2-ilmetil-metil-amino)-metil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona racêmica foi obtida a partir de [4-[[[1,4]dioxan-2-ilmetil-metil-amino)-metil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-]-metanol racêmico e 4-flúor-2-metoxibenzonitrila comercialmente disponível.
- 10

C₂₇H₂₇F₃N₄O₆S (592,60), MS(ESI): 593 (M+H⁺).

Exemplo 12

3-{2-Metóxi-4-[4-(4-metóxi-piperidin-1-ilmetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

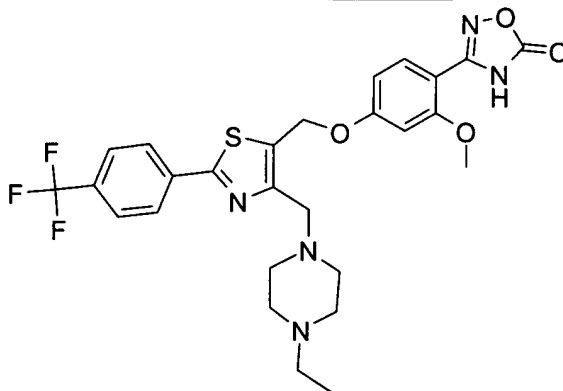


- 15 De acordo com o método descrito no exemplo 1, 3-{2-metóxi-4-[4-(4-metóxi-piperidin-1-ilmetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de [4-(4-metóxi-piperidin-1-ilmetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-]-metanol e 4-flúor-2-metoxibenzonitrila comercialmente disponível.

C₂₇H₂₇F₃N₄O₅S (576,60), MS(ESI): 577 (M+H⁺).

Exemplo 13

3-{4-[4-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil)-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

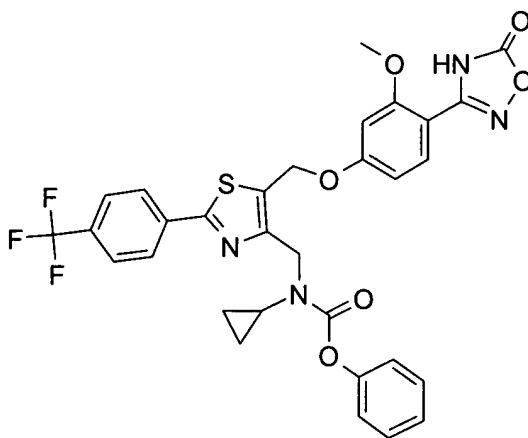


5 De acordo com o método descrito no exemplo 1, 3-{4-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de [4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-]-metanol e 4-flúor-2-metoxibenzonitrila comercialmente disponível.

10 C₂₇H₂₈F₃N₅O₄S (575,61), MS(ESI): 576 (M+H⁺).

Exemplo 14

Éster fenílico do ácido Ciclopropil-[5-[3-metóxi-4-(5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3-)-fenoximetil]-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-4-ilmetil]-carbâmico



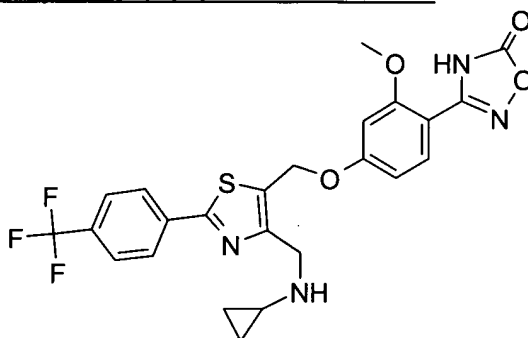
15 De acordo com o método descrito no exemplo 1, éster fenílico do ácido ciclopropil-[5-[3-metóxi-4-(5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3-)-fenoximetil]-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-4-ilmetil]-carbâmico foi obtido a par-

tir de [4-ciclopropilaminometil-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-]-metanol e 4-flúor-2-metoxibenzonitrila comercialmente disponível. Durante a formação do anel oxadiazolona, a ciclopropilamina secundária reagiu com cloroformiato a fenila para dar o carbamato de fenila citado.

5 C₃₁H₂₅F₃N₄O₆S (638,63), em(Cl): 639 (M+H⁺).

Exemplo 15

3-{4-[4-Ciclopropilaminometil-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



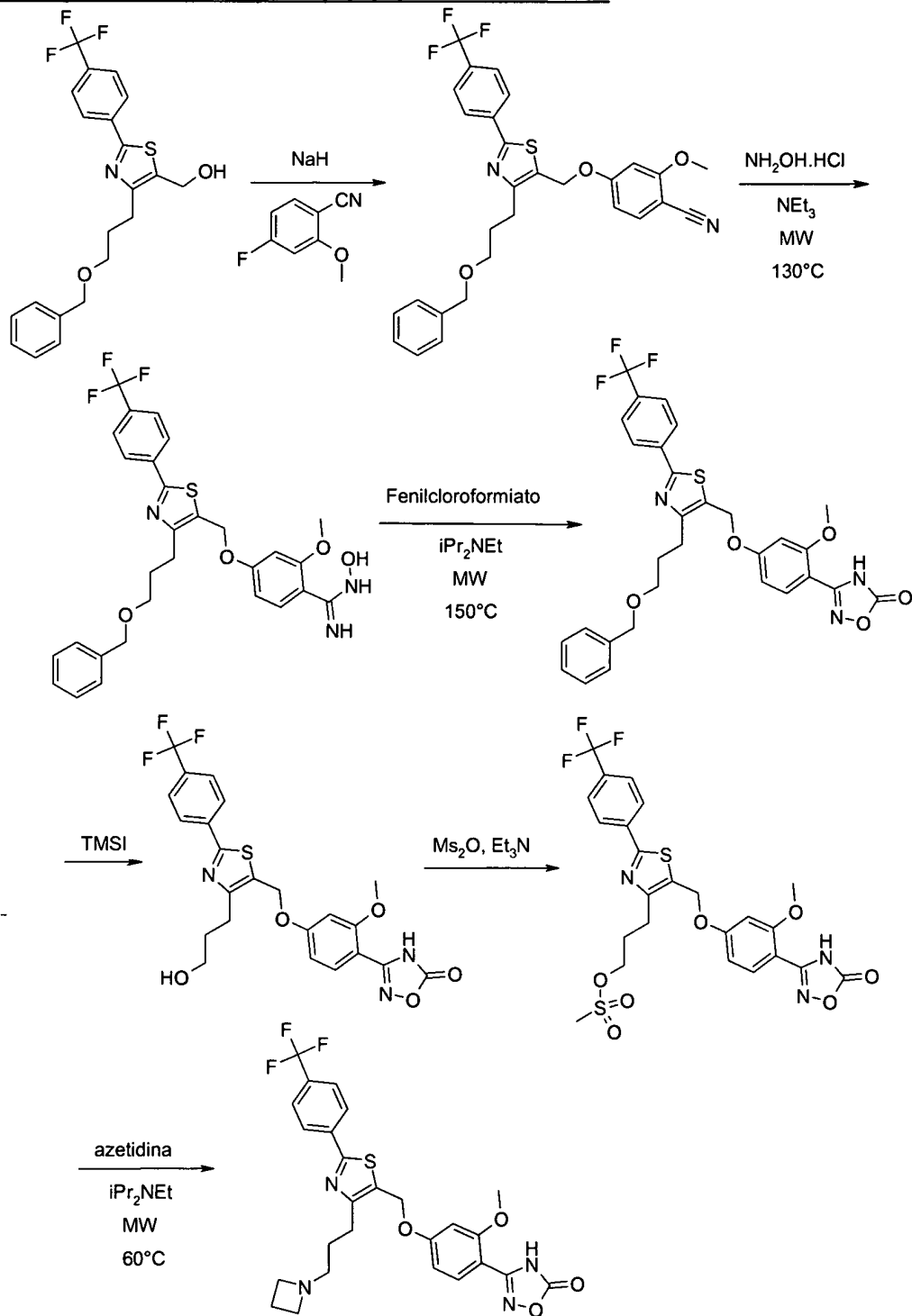
A uma solução de 32,6 mg de éster fenílico do ácido ciclopropil-
 10 [5-[3-metóxi-4-(5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3-)-fenoximetil]-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-4-ilmetil]-carbâmico em 2 ml de etileno glicol foram adicionados 2 ml de uma solução saturada de hidróxido de potássio em água. A mistura resultante foi agitada em um tubo vedado sob irradiação com micro-ondas por 25 minutos até 100°C, e em seguida por mais de 10 minutos até 120°C e finalmente por mais 15 minutos até 140°C. Ela foi então extraída com diclorometano. Os extratos orgânicos foram lavados com água,
 15 secos em sulfato de magnésio, filtrados, e concentrados à pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (gradiente de diclorometano 100 a diclorometano 90/ metanol 10) para dar
 20 9,5 mg de 3-{4-[4-ciclopropilaminometil-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona.

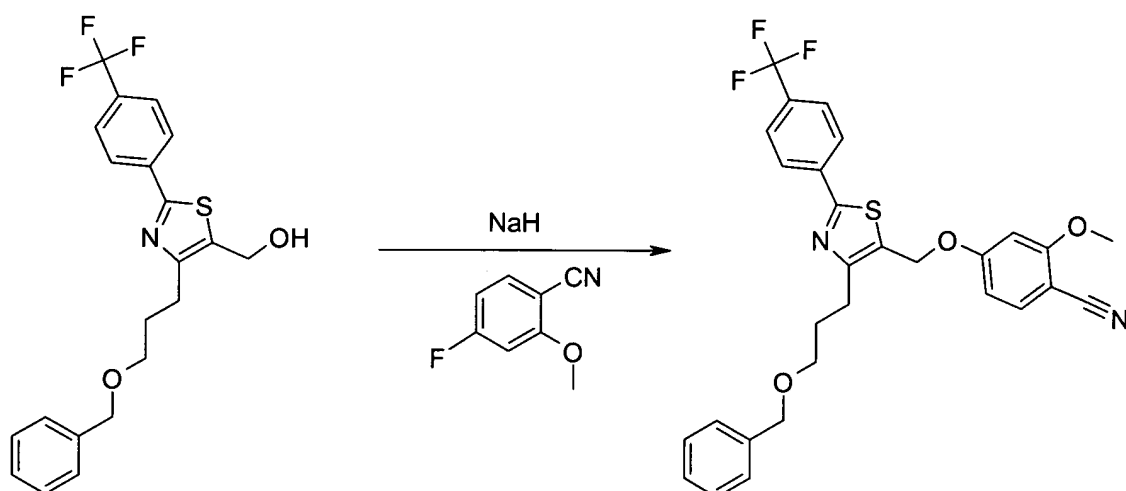
C₂₄H₂₁F₃N₄O₄S (518,52), MS(ESI): 519 (M+H⁺).

Os exemplos a seguir foram preparados de acordo com o processo D, sendo que as duas primeiras etapas reacionais foram realizadas
 25 de acordo com o processo B:

Exemplo 16

3-{4-[4-(3-Azetidin-1-propil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



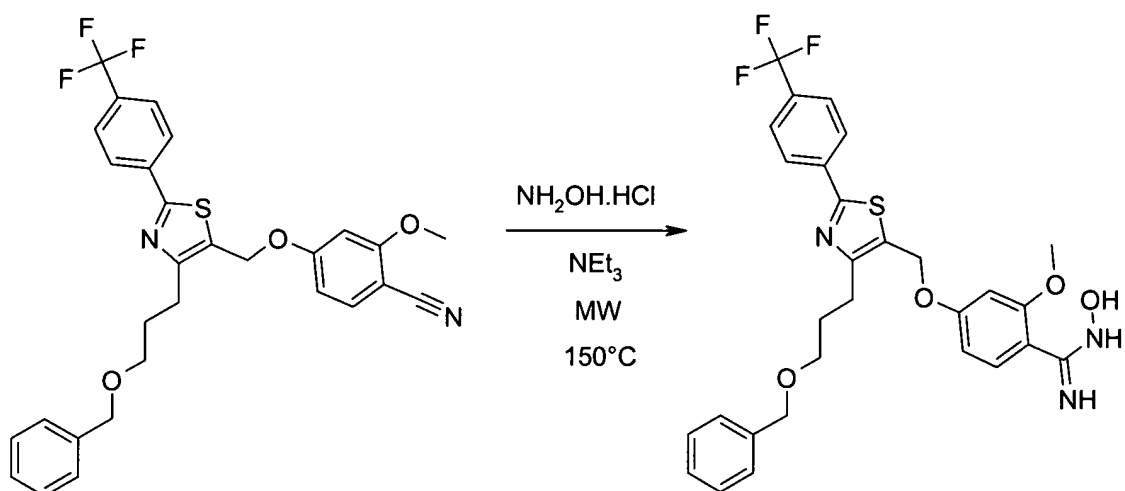


A uma solução de 1,34 g de [4-(3-benzilóxi-propil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-]-metanol em 20 ml de dimetilformamida a 0°C foram adicionados 158 mg de uma suspensão a 60% de hidreto de sódio em óleo mineral. A mistura resultante foi agitada por 10 minutos a 0°C e em seguida 497 mg de 4-flúor-2-metoxibenzonitrila foram adicionados. Depois de agitar por 30 minutos a 0°C, a temperatura foi deixada aumentar até a temperatura ambiente e a mistura reacional foi agitada até o término da reação.

O solvente foi removido à pressão reduzida e diclorometano/água foram adicionados ao resíduo. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída três vezes com diclorometano. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos em sulfato de magnésio, filtrados, e concentrados à pressão reduzida para dar 1,82 g de produto bruto como um óleo amarelo. Uma solução 1/1 de heptano/éter di-isopropílico foi adicionada ao resíduo e o produto solidificado foi removido por filtração para dar uma primeira colheita de 1,26 g do produto desejado. O licor-mãe foi concentrado e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (heptano 60/ etila acetato 40) para dar mais 110 mg. As duas frações foram combinadas para obter 1,37 g de 4-[4-(3-benzilóxi-propil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-benzonitrila.

C₂₉H₂₅F₃N₂O₃S (538,59), MS(ESI): 539 (M+H⁺).

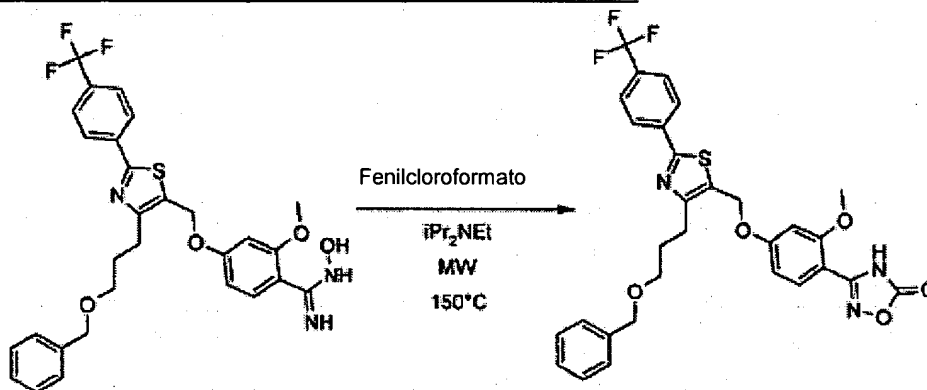
4-[4-(3-Benzilóxi-propil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-N-hidróxi-2-metóxi-benzamidina



A uma solução de 300 mg de 4-[4-(3-benzilóxi-propil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-benzonitrila em 1,8 ml de tetra-hidrofurano e 2 ml de metanol foram adicionados 387 mg de cloridrato de hidroxilamina seguidos de 0,62 ml de trietilamina. A mistura resultante foi aquecida até 150°C com irradiação com micro-ondas por 10 minutos. Depois de ser deixada esfriar até a temperatura ambiente, a mistura foi concentrada à pressão reduzida e diclorometano/água foram adicionados ao resíduo. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída três vezes com diclorometano. Os extratos orgânicos combinados foram secos em sulfato de magnésio, filtrados, e concentrados à pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano 50/ etila acetato 50) para dar 162 mg de 4-[4-(3-benzilóxi-propil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-N-hidróxi-2-metóxi-benzamidina.

$\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ (571,62), MS(ESI): 572 ($\text{M}+\text{H}^+$).

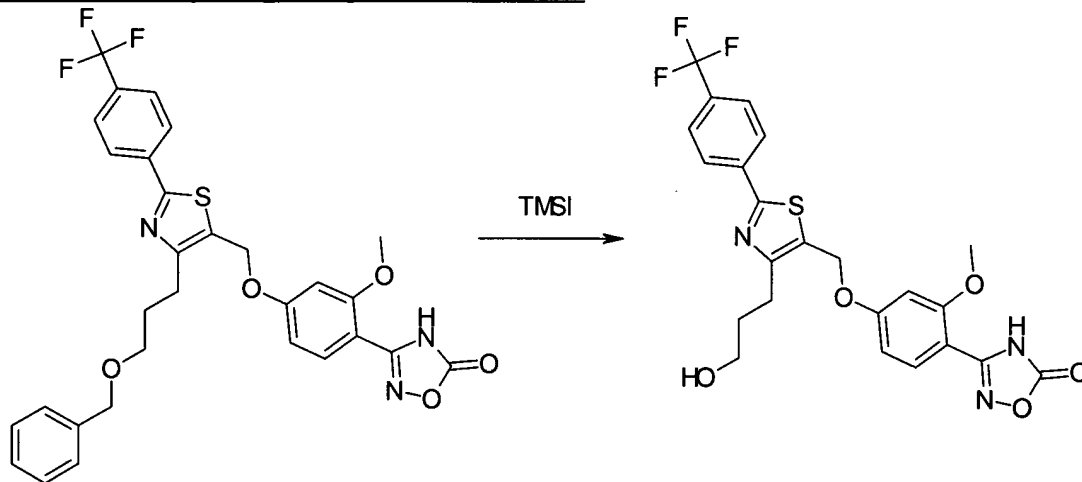
3-{4-[4-(3-Benzilóxi-propil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



A uma solução de 1,05 g de 4-[4-(3-benzilóxi-propil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-*N*-hidróxi-2-metóxi-benzamidina em 5 ml de tetrahydrofurano foram adicionados 254 ml de cloroformato de fenila e 607 µl de di-isopropiletilamina. A mistura resultante foi aquecida até 150°C sob irradiação com micro-ondas por 20 minutos. Depois de ser deixada esfriar até a temperatura ambiente, a mistura foi concentrada à pressão reduzida e diclorometano/água foram adicionados ao resíduo. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída três vezes com diclorometano. Os extratos orgânicos combinados foram secos em sulfato de magnésio, filtrados, e concentrados à pressão reduzida. Éter di-isopropílico foi adicionado ao resíduo e o sólido foi recolhido por filtração e lavado com éter di-isopropílico para dar 558 mg de 3-{4-[4-(3-benzilóxi-propil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona.

C₃₀H₂₆F₃N₃O₅S (597,62), MS(ESI): 598 (M+H⁺).

3-{4-[4-(3-Hidróxi-propil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

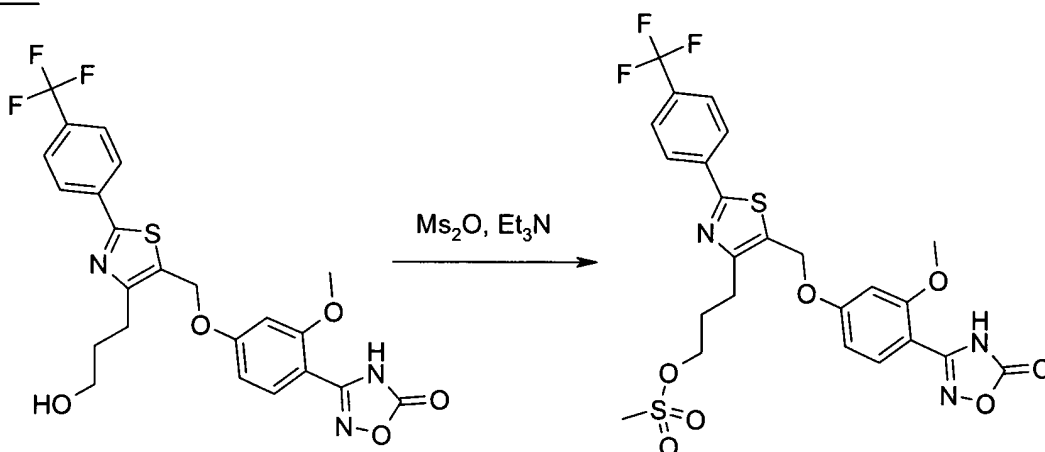


118 mg de 3-{4-[4-(3-benzilóxi-propil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foram dissolvidos em 14 ml de diclorometano com aquecimento e deixando-se resfriar até a temperatura ambiente. À solução resultante foram adicionados 144 µl de iodotrimetilsilano. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 6,5 horas e 6 ml de metanol foram adicionados seguidos de uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. A mistura foi agitada por 1

hora, filtrada e concentrada à pressão reduzida. Diclorometano/água foram adicionados ao resíduo. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída três vezes com diclorometano. Os extratos orgânicos combinados foram secos em sulfato de magnésio, filtrados, e concentrados à pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (diclorometano 90/ metanol 10) para dar 40 mg de 3-{4-[4-(3-hidróxi-propil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona.

C₂₃H₂₀F₃N₃O₅S (507,49), MS(ESI): 508 (M+H⁺).

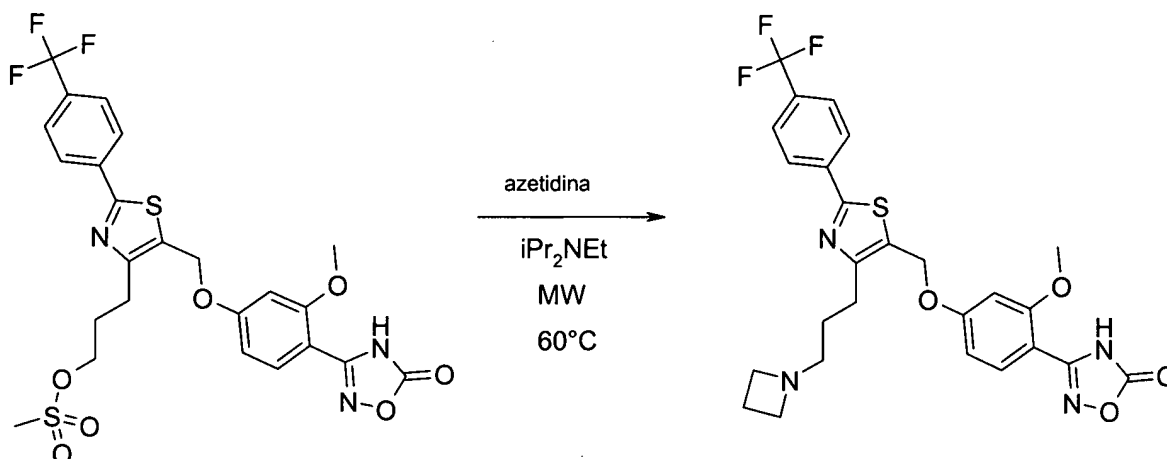
10 éster 3-[5-[3-metóxi-4-(5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3-)-fenoximetil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-]-propílico do ácido metanossulfônico



A uma solução de 300 mg de 3-{4-[4-(3-hidróxi-propil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona em 15 ml de diclorometano foram adicionados 1,2 ml de trietilamina e 217 mg de anidrido metanossulfônico. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. Uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio foi adicionada. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa extraída três vezes com diclorometano. Os extratos orgânicos combinados foram secos em sulfato de magnésio, filtrados, e concentrados à pressão reduzida para dar 228 mg de éster 3-[5-[3-metóxi-4-(5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3-)-fenoximetil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-]-propílico do ácido metanossulfônico que foi usado na etapa seguinte sem purificação posterior.

C₂₄H₂₂F₃N₃O₇S₂ (585,58), MS(ESI): 586 (M+H⁺).

3-{4-[4-(3-Azetidin-1-propil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



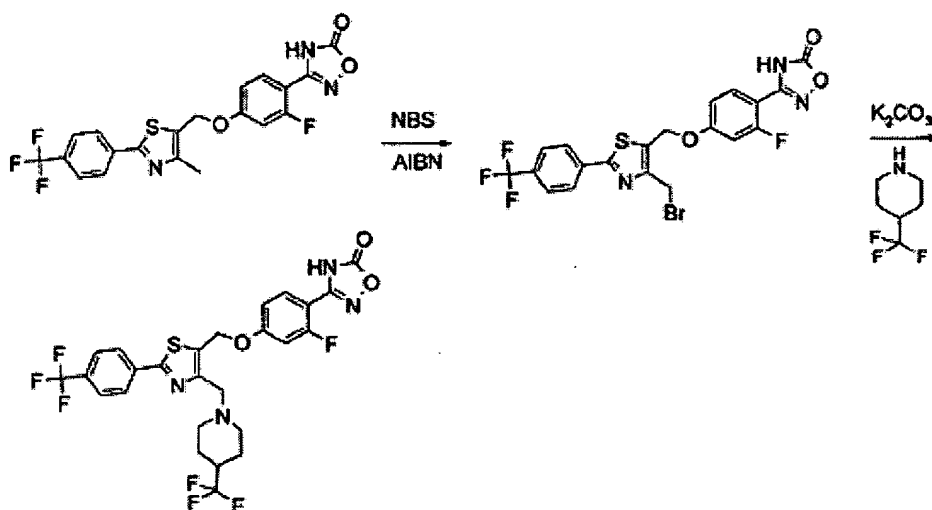
- 5 A uma suspensão de 130 mg de éster 3-[5-[3-metóxi-4-(5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3-)-fenoximetil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-]-propílico do ácido metanossulfônico em 7 ml de acetonitrila foram adicionados 25 ml de azetidina e 57 mg de di-isopropiletila amina. A mistura resultante foi aquecida em um tubo vedado até 60°C com irradiação com micro-
- 10 ondas por 30 minutos e em seguida concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (gradiente de diclorometano 100 to diclorometano 90/ metanol 10/água 1/ácido acético 1) seguida de uma coluna 2g SCX Waters com um gradiente de CH₂Cl₂/MeOH 30/70 a NH₃ a 7 N em MeOH e uma outra cromatografia em
- 15 coluna de sílica gel (eluindo com diclorometano 90/ metanol 10) para dar 3,5 mg de 3-{4-[4-(3-azetidin-1-propil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona.

C₂₆H₂₅F₃N₄O₄S (546,57), MS(ESI): 547 (M+H⁺).

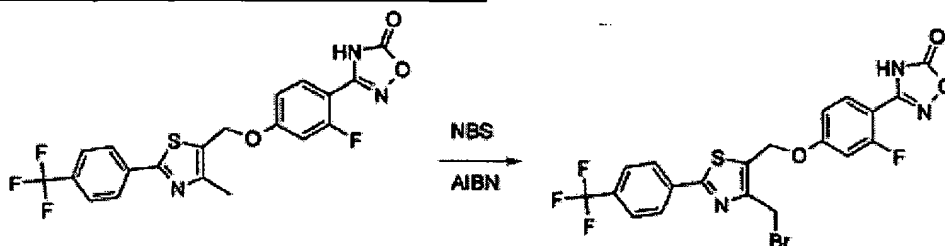
- Os exemplos a seguir foram preparados de acordo com o processo F:
- 20

Exemplo 17

3-{2-Flúor-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



3-{4-[4-Bromometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-flúor-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

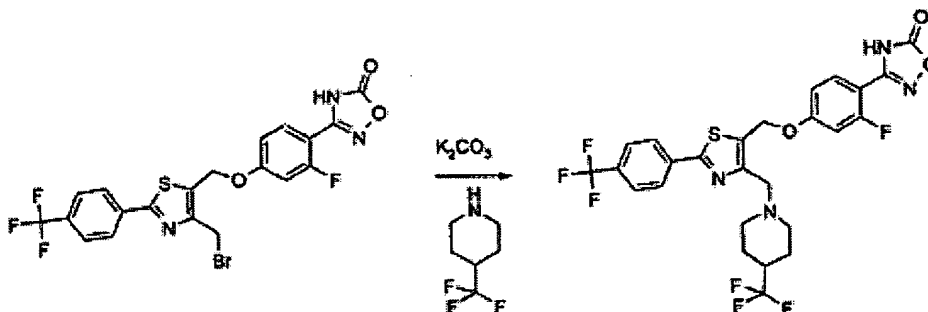


A uma mistura de 100 mg de 3-{2-flúor-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona⁵ em 3 ml de tetracloreto de carbono e 2 ml de hexafluorisopropanol ao refluxo foram adicionados 100 mg de N-bromossuccinimida e 10 mg de AIBN. A mistura resultante foi refluxada por 1 hora. Ela foi em seguida despejada em água e extraída com diclorometano. Os extratos orgânicos foram secos em sulfato de magnésio, filtrados, e concentrados à pressão reduzida. O sólido foi recuperado em diclorometano, precipitado por adição de éter di-isopropílico, filtrado e lavado com éter di-isopropílico. O sólido branco foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (gradiente de diclorometano/metanol de 100/0 a 80/20) para dar 59 mg de 3-{4-[4-bromometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-flúor-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona como um sólido branco.

⁵ Exemplo 1 do pedido de patente WO2005/097786

$C_{20}H_{12}BrF_4N_3O_3S$ (530,29), em(Cl): 530 ($M+H^+$).

3-{2-Flúor-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

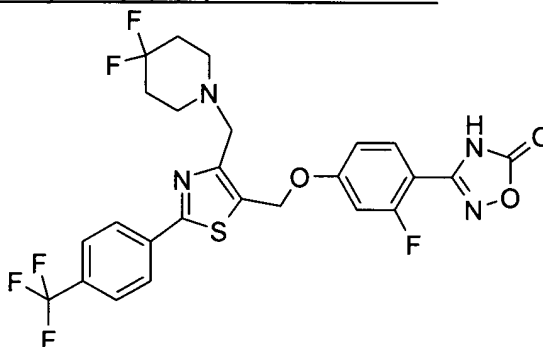


- 5 A uma mistura de 136 mg de 3-{4-[4-bromometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-flúor-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona em 17 ml de acetonitrila foram adicionados 48,6 mg de cloridrato de 4-trifluorpiperidina e 70 mg de carbonato de potássio. A mistura resultante foi agitada por uma noite e em seguida concentrada à pressão reduzida. Ela foi recuperada em diclorometano e lavada com água. A camada aquosa foi extraída com diclorometano. Os extratos orgânicos combinados foram secos em sulfato de magnésio, filtrados, e concentrados à pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (diclorometano 98/metanol 2) para dar 51,6 mg de 3-{2-flúor-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona como um sólido branco.

$C_{26}H_{21}F_7N_4O_3S$ (602,53), MS(ESI): 603 ($M+H^+$).

Exemplo 18

20 3-{4-[4-(4,4-Diflúor-piperidin-1-ilmetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-flúor-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

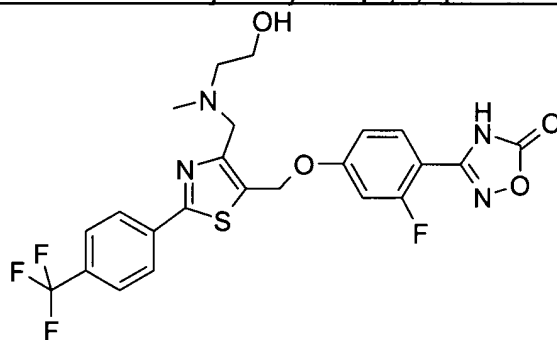


De acordo com o método descrito para 3-{2-flúor-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, 3-{4-[4-but-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2,6-diflúor-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de 3-{2-flúor-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona e cloridrato de 4,4-diflúor-piperidina.

C₂₅H₂₀F₆N₄O₃S (570,51), MS(ESI): 571 (M+H⁺).

Exemplo 19

3-{2-Flúor-4-[4-[(2-hidróxi-etil)-metil-amino]-metil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

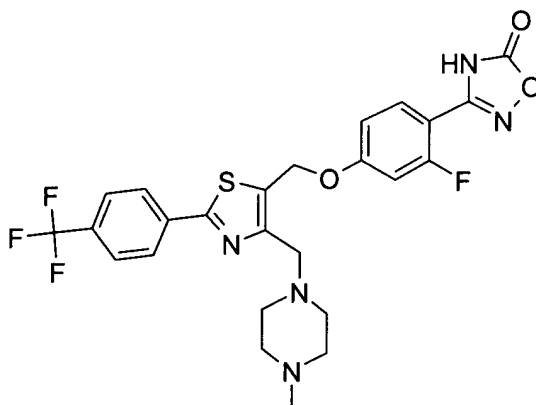


De acordo com o método descrito para 3-{2-flúor-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, 3-{2-flúor-4-[4-[(2-hidróxi-etil)-metil-amino]-metil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de 3-{2-flúor-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona e 2-metilaminoetanol.

C₂₃H₂₀F₄N₄O₄S (524,49), MS(ESI): 525 (M+H⁺).

Exemplo 20

3-{2-Flúor-4-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

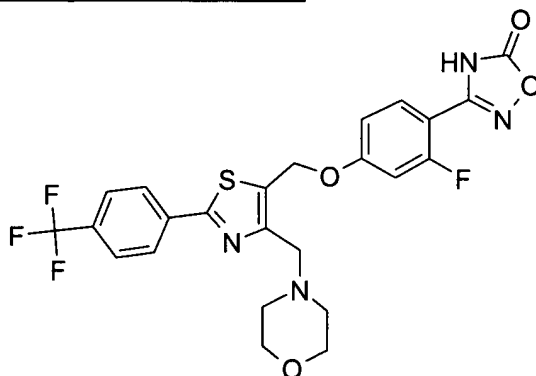


De acordo com o método descrito para 3-{2-flúor-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, 3-{2-flúor-4-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de 3-{2-flúor-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona e 4-metil-piperazina.

C₂₅H₂₃F₄N₅O₃S (549,55), MS(ESI): 550 (M+H⁺).

Exemplo 21

3-{2-Flúor-4-[4-morfolinil-4-ilmetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

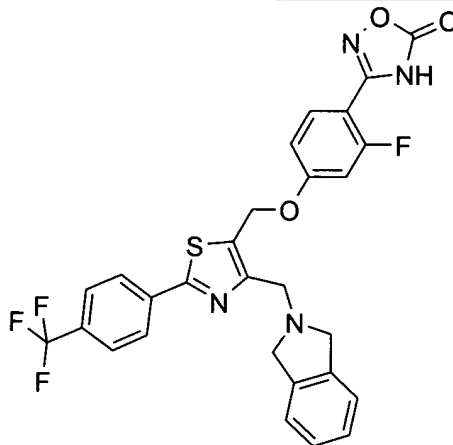


De acordo com o método descrito para 3-{2-flúor-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, 3-{2-flúor-4-[4-morfolinil-4-ilmetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de 3-{2-flúor-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona e morfolina.

C₂₄H₂₀F₄N₄O₄S (536,50), MS(ESI): 537 (M+H⁺).

Exemplo 22

3-{4-[4-(1,3-Di-hidro-isoindol-2-ilmetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-
tiazol-5-ilmetóxi]-2-flúor-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

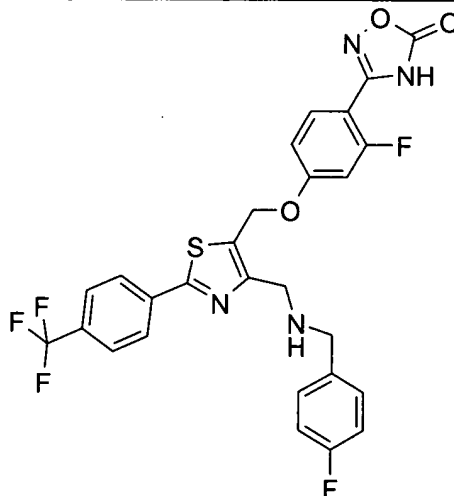


De acordo com o método descrito para 3-{2-flúor-4-[2-(4-
 5 trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-
 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, 3-{4-[4-(1,3-di-hidro-isoindol-2-ilmetil)-2-(4-trifluoro-
 metil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-flúor-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida
 a partir de 3-{2-flúor-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-
 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona e 2,3-di-hidro-1H-isoindol.

10 C₂₈H₂₀F₄N₄O₃S (568,55), MS(ESI): 569 (M+H⁺).

Exemplo 23

3-{2-Flúor-4-[4-[(4-flúor-benzilamino)-metil]-2-(4-trifluorometil-
fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



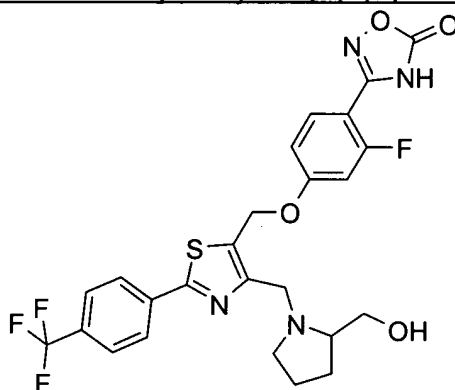
De acordo com o método descrito para 3-{2-flúor-4-[2-(4-
 15 trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-

4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, 3-{2-flúor-4-[4-[(4-flúor-benzilamino)-metil]-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de 3-{2-flúor-4-[4-metil-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona e 4-flúor-benzilamina.

5 C₂₇H₁₉F₅N₄O₃S (574,53), MS(ESI): 575 (M+H⁺).

Exemplo 24

3-{2-Flúor-4-[4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

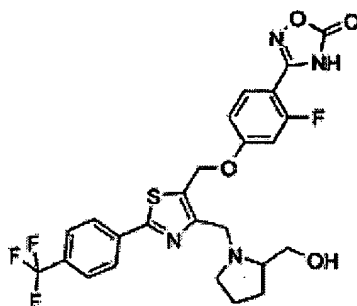


De acordo com o método descrito para 3-{2-flúor-4-[2-(4-triflurometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, 3-{2-flúor-4-[4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona racêmica foi obtida a partir de 3-{2-flúor-4-[4-metil-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona e 2-hidroximetil-pirrolidina racêmica.

C₂₅H₂₂F₄N₄O₄S (550,53), MS(ESI): 551 (M+H⁺).

Exemplo 25

3-{2-Flúor-4-[4-[(furan-2-ilmetil)-amino]-metil]-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

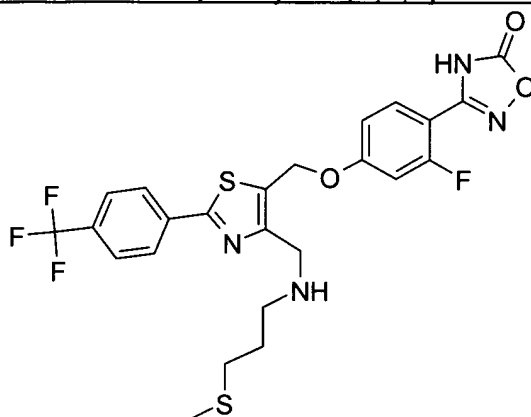


A uma solução de 50 mg de 3-{4-[4-bromometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-flúor-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona em 2,5 ml de acetonitrila foram adicionados 12 mg de furfurilamina e 25 mg de diisopropiletila amina. A mistura resultante foi aquecida em um tubo vedado
 5 até 90°C sob irradiação com micro-ondas por 5 minutos e em seguida concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (gradiente de diclorometano 100 a diclorometano 90/ metanol 10/água 1/ácido acético 1) seguido de lavagens com éter diisopropílico para dar 18 mg de 3-{2-flúor-4-[4-[(furan-2-ilmetil)-amino]-metil]-
 10 2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona.

C₂₅H₁₈F₄N₄O₄S (546,50), MS(ESI): 547 (M+H⁺).

Exemplo 26

3-{2-Flúor-4-[4-[(3-metilsulfan-propilamino)-metil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

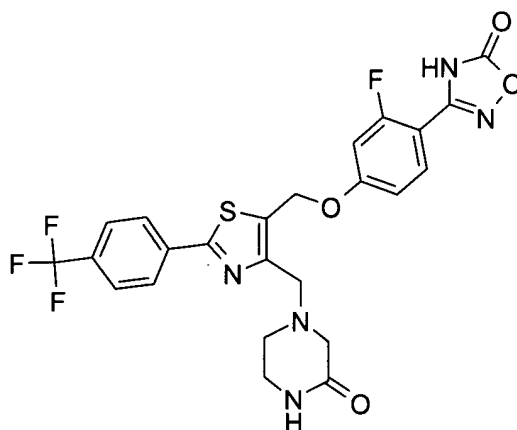


De acordo com o método descrito para 3-{2-flúor-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, 3-{2-flúor-4-[4-[(3-metilsulfan-propilamino)-metil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de 3-{2-flúor-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-
 20 fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona e 3-metilsulfan-propilamina.

C₂₄H₂₂F₄N₄O₃S₂ (554,59), MS(ESI): 555 (M+H⁺).

Exemplo 27

4-[5-[3-Flúor-4-(5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3)-fenoximetil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-ilmetil]-piperazin-2-ona

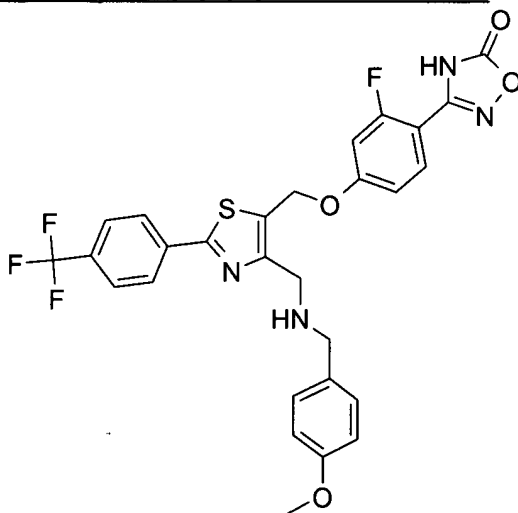


De acordo com o método descrito para 3-{2-flúor-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, 4-[5-[3-flúor-4-(5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3-)-fenoximetil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-ilmetil]-piperazin-2-ona foi obtida a partir de 3-{2-flúor-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona e piperazin-2-ona.

C₂₄H₁₉F₄N₅O₄S (549,50), MS(ESI): 550 (M+H⁺).

Exemplo 28

10 3-{2-Flúor-4-[4-[(4-metóxi-benzilamino)-metil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



De acordo com o método descrito para 3-{2-flúor-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, 3-{2-flúor-4-[4-[(4-metóxi-benzilamino)-metil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de 3-{2-flúor-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-

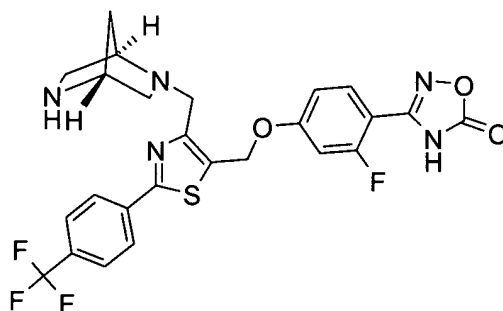
15

4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona e 4-metóxi-benzilamina.

C₂₈H₂₂F₄N₄O₄S (586,56), MS(ESI): 587 (M+H⁺).

Exemplo 29

3-{4-[4-[(1R,4R)-1-(2,5-Diaza-biciclo[2,2,1]heptil-2-)metil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-flúor-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

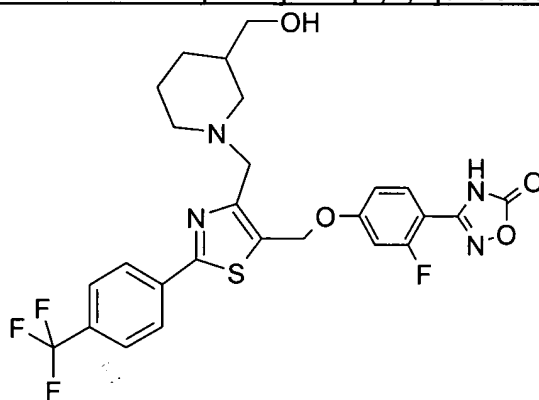


De acordo com o método descrito para 3-{2-flúor-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, 3-{4-[4-[(1R,4R)-1-(2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptil-2-)metil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-flúor-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de 3-{2-flúor-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona e (1R,4R)-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano.

C₂₅H₂₁F₄N₅O₃S (547,53), MS(ESI): 548 (M+H⁺).

Exemplo 30

3-{2-Flúor-4-[4-(3-hidroximetil-piperidin-1-ilmetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



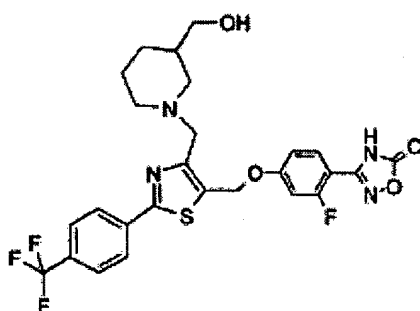
De acordo com o método descrito para 3-{2-flúor-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, 3-{2-flúor-4-[4-(3-hidroximetil-piperidin-1-ilmetil)-

2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona racêmica foi obtida a partir de 3-{2-flúor-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona e 3-hidroximetil-piperidina racêmica.

5 C₂₆H₂₄F₄N₄O₄S (564,56), MS(ESI): 565 (M+H⁺).

Exemplo 31

3-{5-Bromo-2-metóxi-4-[4-piperidin-1-ilmetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



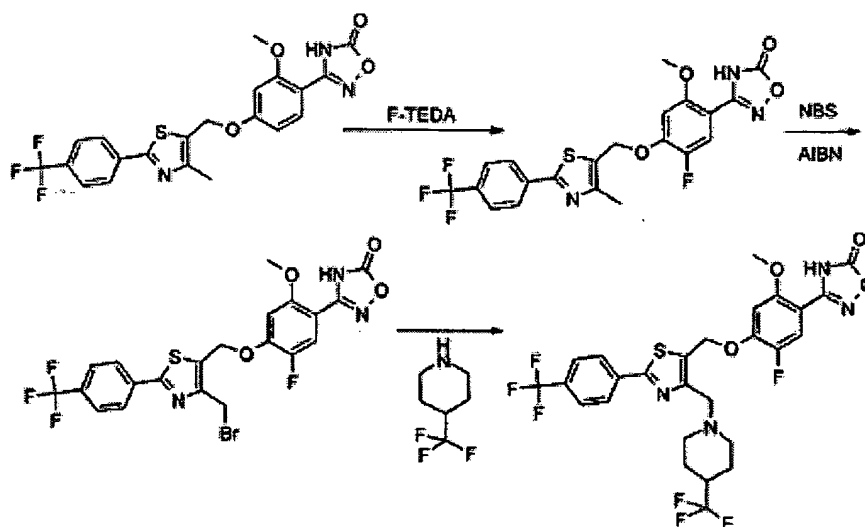
De acordo com o método descrito para 3-{2-flúor-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, 3-{5-bromo-2-metóxi-4-[4-piperidin-1-ilmetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de 3-{2-metóxi-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona⁶ e piperidina. Durante a etapa de bromação em 3-{2-metóxi-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, foi obtida a 3-{5-bromo-4-[4-bromometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona. Ela foi convertida no produto citado por reação com piperidina.

C₂₆H₂₄BrF₃N₄O₄S (625,46), MS(ESI): 625 (M+H⁺).

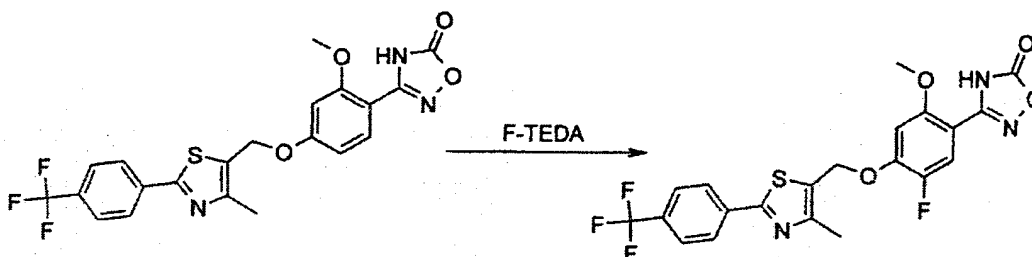
20 Exemplo 32

3-{5-Flúor-2-metóxi-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

⁶ Exemplo 11 from application WO2005/097786



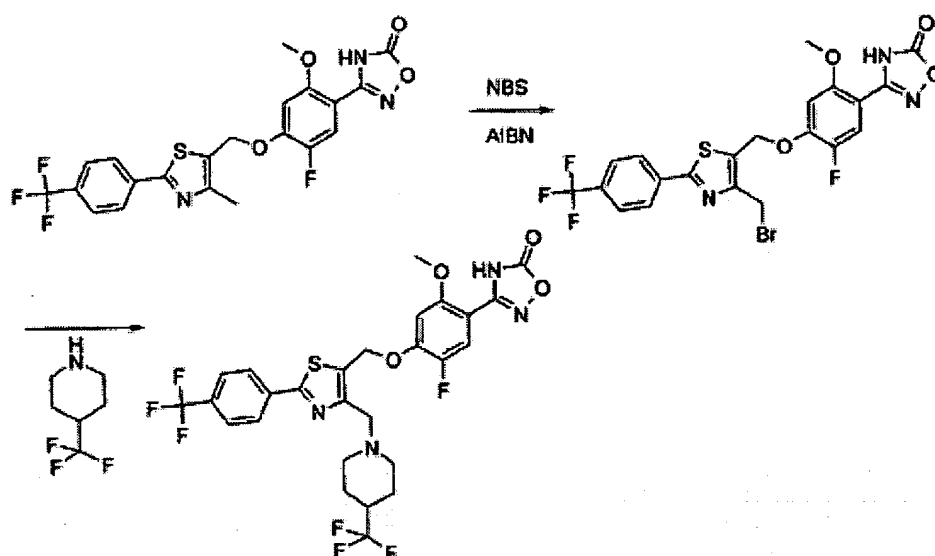
3-{5-Flúor-2-metóxi-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



A uma solução de 1,13 g de 3-{2-metóxi-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona em 40 ml de ácido trifluoracético foram adicionados 738 mg de 1-clorometil-4-flúor-1,4-diazoniabíciclo[2,2,2]octano bis(tetrafluorborato) (F-TEDA). A mistura resultante foi aquecida até 70°C por 6 horas e em seguida despeja em água e extraída com diclorometano. Os extratos orgânicos foram secos em sulfato de magnésio, filtrados, e concentrados à pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (gradiente de diclorometano 100 a diclorometano 80/ metanol 20) para dar 164 mg de uma mistura 1/1 de 3-{5-flúor-2-metóxi-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona e de material de partida que foi usado na etapa seguinte sem purificação posterior.

C₂₁H₁₅F₄N₃O₄S (481,42), MS(ESI): 482 (M+H⁺).

3-{5-Flúor-2-metóxi-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



De acordo com o método descrito para 3-{2-fluór-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, 3-{5-fluór-2-metóxi-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de 3-{5-fluór-2-metóxi-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona e 4-trifluorometil-piperidina.

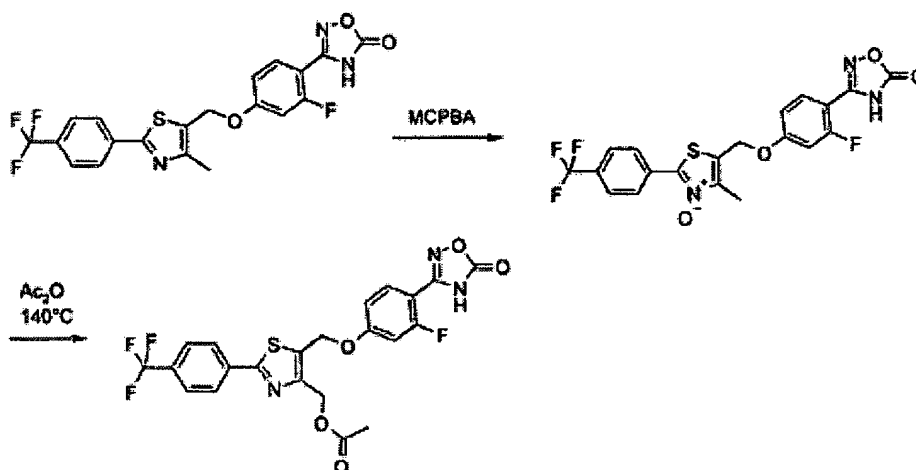
C₂₇H₂₃F₇N₄O₄S (632,55), MS(ESI): 633 (M+H⁺).

Os exemplos a seguir foram preparados de acordo com o processo G:

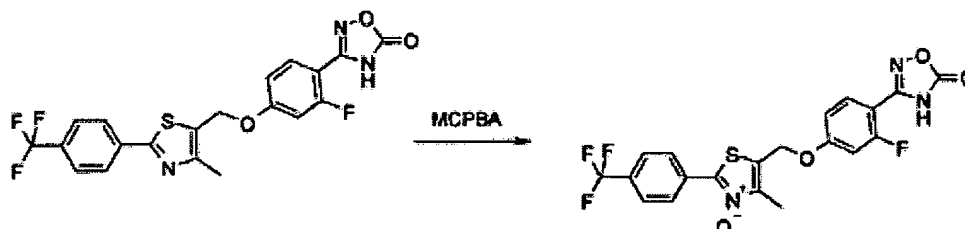
10

Exemplo 33

éster 5-[3-fluór-4-(5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3-)-fenoxi-metil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-ilmetílico do ácido acético



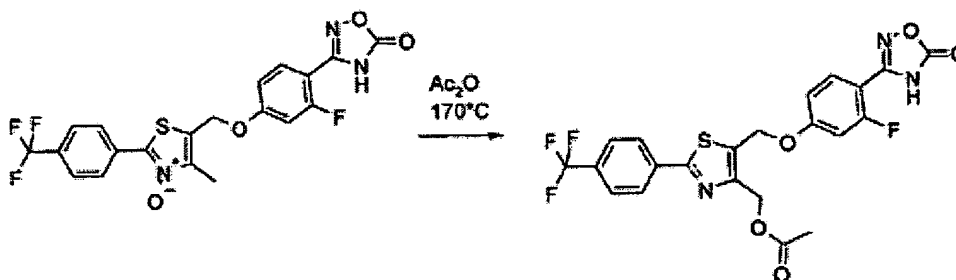
3-{2-Flúor-4-[4-metil-3-óxi-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



1 g de 3-{2-flúor-4-[4-metil-3-óxi-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi dissolvido em 23 ml de hexafluorisopropanol. À solução resultante foram adicionados 2,1 g de MCPBA (70% puro). A mistura resultante foi aquecida até 50°C por 6 horas e agitada à temperatura ambiente por uma noite. O precipitado foi filtrado. O filtrado foi concentrado à pressão reduzida e 8 ml de etila acetato foram adicionados ao resíduo. O sólido foi filtrado e lavado com etila acetato para dar 0,48 g de uma primeira colheita do produto desejado como um sólido branco. O filtrado foi concentrado e recristalizado em metanol para dar mais 0,19 g do produto desejado como um sólido branco. O licor-mãe foi concentrado e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (heptano 1/ etila acetato 3 e em seguida diclorometano 95/ metanol 5). As colheitas foram combinadas para dar 0,67 g de 3-{2-flúor-4-[4-metil-3-óxi-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona como um sólido branco.

C₂₀H₁₃F₄N₃O₄S (467,40), MS(ESI): 468 (M+H⁺).

éster 5-[3-flúor-4-(5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3-)-fenóxi-metil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-ilmetílico do ácido acético



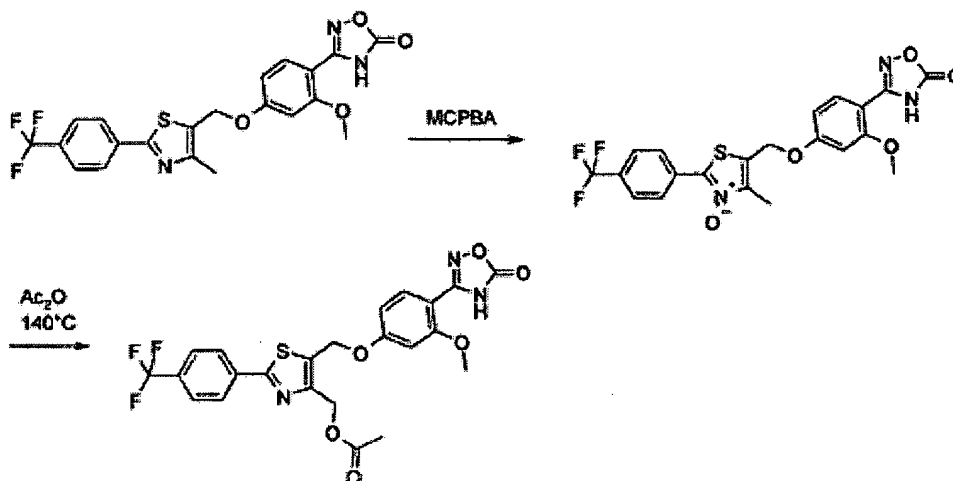
Uma mistura de 470 mg de 3-{2-flúor-4-[4-metil-3-óxi-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona em 5 ml de anidrido acético foi aquecida até 170°C por 18 minutos. A mistura foi

despejada em água/etila acetato. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída três vezes com etila acetato. Os extratos orgânicos combinados foram secos em sulfato de magnésio, filtrados, e concentrados à pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (gradiente de heptano 4/ etila acetato 1 a heptano 1/ etila acetato 1) para dar 180 mg de éster 5-[3-flúor-4-(5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3-)-fenoximetil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-ilmetílico do ácido acético como um sólido bege.

C₂₂H₁₅F₄N₃O₅S (509,43), MS(ESI): 510 (M+H⁺).

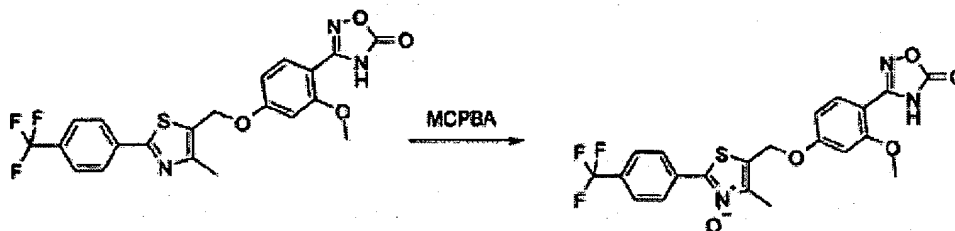
Exemplo 34

éster 5-[3-metóxi-4-(5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3-)-fenoximetil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-ilmetílico do ácido acético



3-{2-Metóxi-4-[4-metil-3-óxi-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-

ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

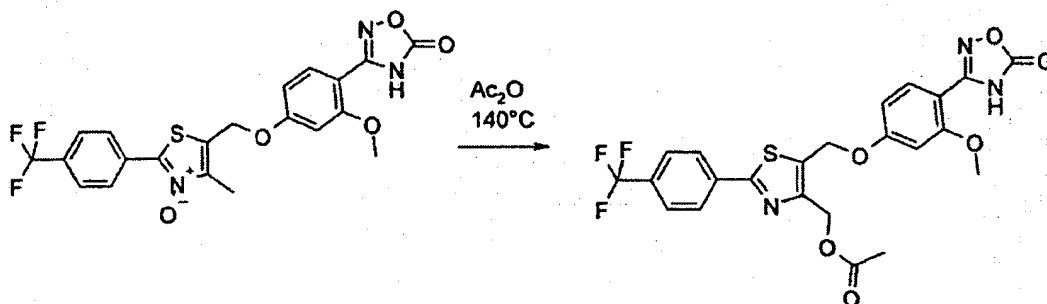


7,55 g de 3-{2-metóxi-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foram dissolvidos pela adição de 210 ml de hexafluorisopropanol seguidos de 2,5 ml de diclorometano. À solução resultante foram adicionados 16,3 g de MCPBA (70% puro). A mistura resultante foi aquecida até 50°C por 5 horas e lentamente agitada à tempe-

ratura ambiente durante o fim-de-semana. O precipitado foi filtrado e lavado com 3 ml de hexafluorisopropanol. O filtrado foi concentrado à pressão reduzida e 250 ml de etila acetato foram adicionados ao resíduo. A suspensão resultante foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas e em seguida filtrada e lavada com uma mistura de hexano e éter di-isopropílico para dar 4,77 g de 3-{2-metóxi-4-[4-metil-3-óxi-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona como um sólido branco que foi usado na etapa seguinte sem purificação posterior.

C₂₁H₁₆F₃N₃O₅S (479,43), MS(ESI): 480 (M+H⁺).

10 éster 5-[3-metóxi-4-(5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3)-fenoximetil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-ilmetílico do ácido acético

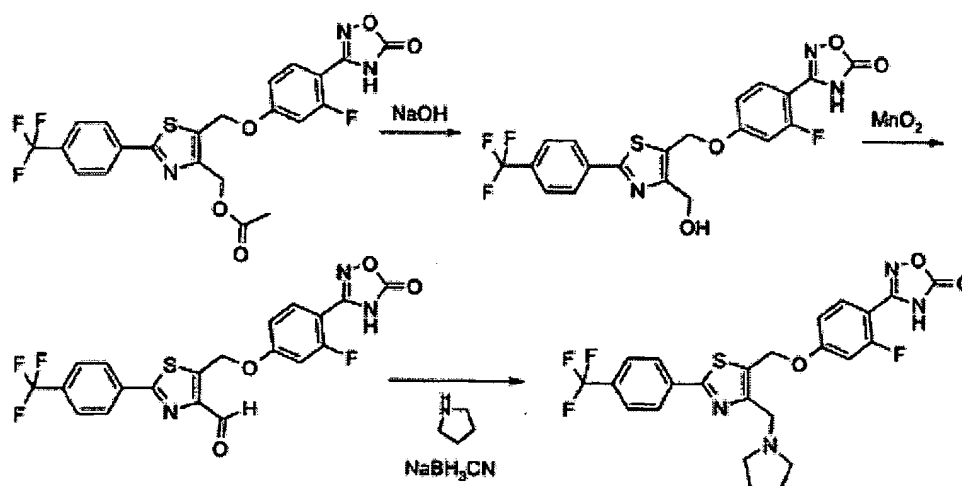


Uma suspensão de 0,4 g de 3-{2-metóxi-4-[4-metil-3-óxi-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona em 15 ml de anidrido acético foi aquecida até 140°C por 1,5 hora. A mistura foi deixada esfriar até a temperatura ambiente. 20 ml de tolueno foram adicionados e a mistura foi concentrada à pressão reduzida para dar 0,5 g de éster 5-[3-metóxi-4-(5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3)-fenoximetil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-ilmetílico do ácido acético que foi usado na etapa seguinte sem purificação posterior.

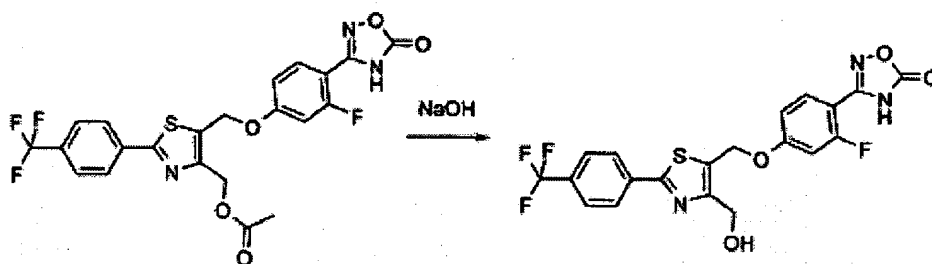
20 C₂₁H₁₆F₃N₃O₅S (479,43), MS(ESI): 478 (M-H⁺).

Os exemplos a seguir foram preparados de acordo com o processo E:

3-{2-Flúor-4-[4-pirrolidin-1-ilmetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



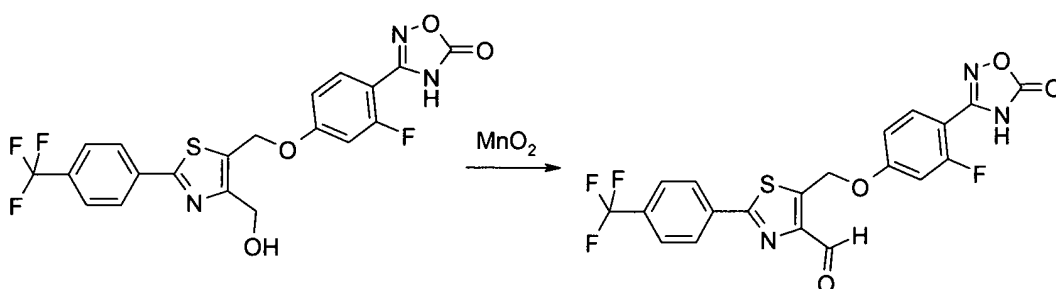
3-{2-Flúor-4-[4-hidroxitil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



A uma suspensão de 150 mg de éster 5-[3-flúor-4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-)-fenoximetil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-ilmetílico do ácido acético em 5 ml de metanol a 0°C foi adicionado em gotas 0,29 ml de uma solução aquosa a 1 molar de hidróxido de sódio. Depois de agitar por 15 minutos a 10°C, a mistura reacional foi concentrada à pressão reduzida. Etila acetato/uma solução aquosa a 1 molar de hidrogenofosfato de sódio foi adicionado. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída três vezes com etila acetato. Os extratos orgânicos combinados foram secos em sulfato de magnésio, filtrados, e concentrados à pressão reduzida para dar 110 mg de 3-{2-flúor-4-[4-hidroxitil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona como um sólido amarelado.

C₂₀H₁₃F₄N₃O₄S (467,40), MS(ESI): 468 (M+H⁺).

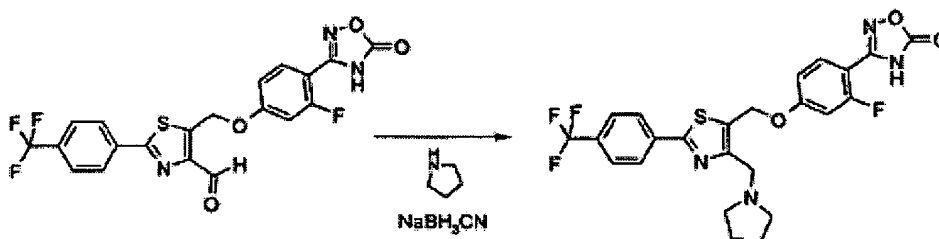
5-[3-Flúor-4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-)-fenoximetil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbaldeído



A uma mistura de 20 mg de 3-{2-fluor-4-[4-hidroximetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona em 10 ml de clorofórmio foram adicionados 23 mg de dióxido de manganês. Depois de agitar à temperatura ambiente por uma noite, a mistura reacional foi filtrada
5 através de celite e lavada com diclorometano/metanol. O filtrado foi concentrado à pressão reduzida para dar 200 mg de 5-[3-fluor-4-(5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3-)-fenoximetil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbaldeído como um sólido bege.

C₂₀H₁₁F₄N₃O₄S (465,39), em(Cl): 483 (M+NH₄⁺).

10 3-{2-Fluor-4-[4-pirrolidin-1-ilmetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



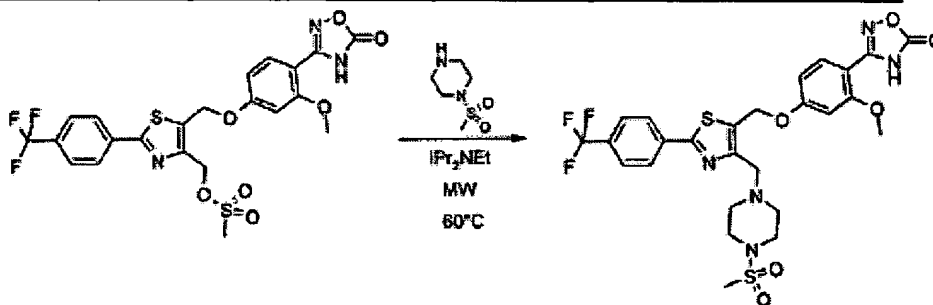
A uma suspensão de 50 mg de 5-[3-fluor-4-(5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3-)-fenoximetil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbaldeído em 2 ml de metanol foi adicionado 0,03 ml de pirrolidina. A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 1,5 hora e em seguida 13,5 mg de
15 cianoboroidreto de sódio foram adicionados. Depois de agitar à temperatura ambiente por 4 horas, a mistura reacional foi concentrada à pressão reduzida. Etila acetato/água foi adicionado ao resíduo. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída três vezes com etila acetato. Os ex-
20 tratatos orgânicos combinados foram secos em sulfato de magnésio, filtrados, e concentrados à pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (diclorometano 80/ metanol 20) para

dar 9 mg de 3-{2-flúor-4-[4-pirrolidin-1-ilmetil-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona como um sólido bege.

C₂₄H₂₀F₄N₄O₃S (520,51), MS(ESI): 521 (M+H⁺).

Exemplo 36

5 3-(2-Metóxi-4-{2-(4-triflurometil-fenil)-4-[(3,3,3-trifluor-propilamino)-metil]-tiazol-5-ilmetóxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

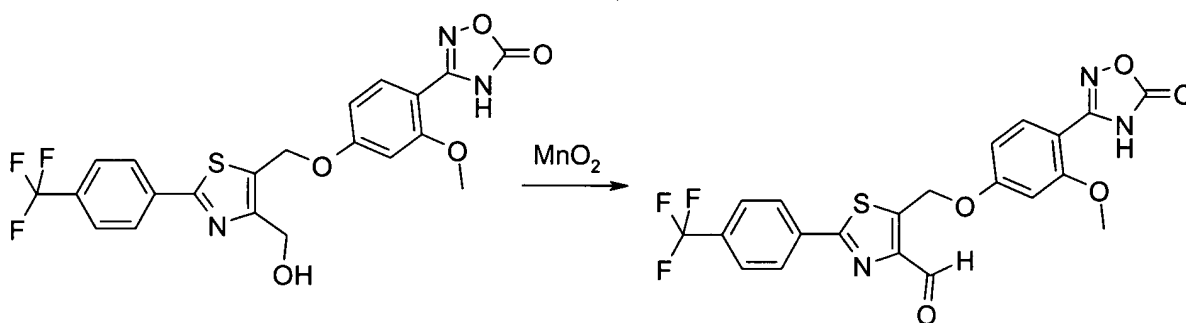


3-{4-[4-Hidroximetil-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

A uma suspensão de 0,5 g de éster 5-[3-metóxi-4-(5-oxo-4,5-di-
10 hidro-[1,2,4]oxadiazol-3-)-fenoximetil]-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-4-ilmetílico do ácido acético em 5 ml de metanol a 0°C foi adicionado 0,22 g de hidróxi-
do de lítio. A solução resultante foi agitada por 45 minutos a 0°C e em se-
guida deixada esquentar até a temperatura ambiente. O solvente foi parci-
almente removido à pressão reduzida e etila acetato/solução aquosa a 1
15 molar de KH₂PO₄ foi adicionado. A camada orgânica foi separada e a ca-
mada aquosa foi extraída três vezes com etila acetato. Os extratos orgâni-
cos combinados foram secos em sulfato de magnésio, filtrados, e concen-
trados à pressão reduzida. 40 ml de etila acetato foram adicionados ao resí-
duo e, depois de agitar por 30 minutos, o sólido resultante foi recolhido por
20 filtração para dar 225 mg de 3-{4-[4-hidroximetil-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-
5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona como um sólido bege.

C₂₁H₁₆F₃N₃O₅S (479,44), MS(ESI): 480 (M+H⁺).

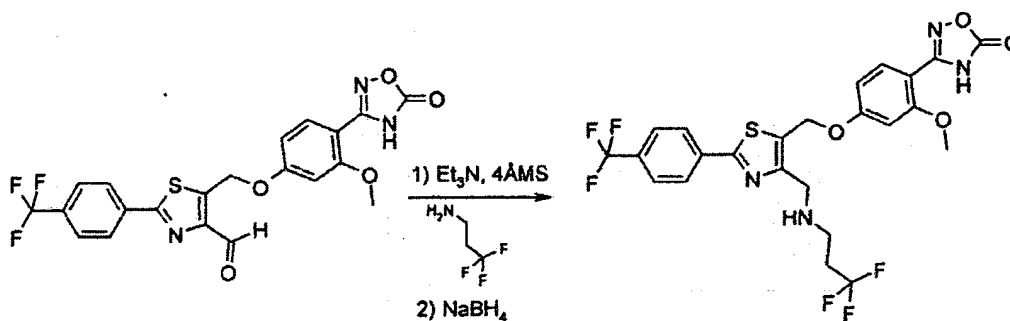
5-[3-Metóxi-4-(5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3-)-fenoximetil]-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-4-carbaldeído



50 mg de 3-[4-[4-hidroximetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foram dissolvidos em 2 ml de dimetilformamida com aquecimento até 60°C e 2 ml de diclorometano foram adicionados. À solução resultante foram adicionados 90 mg de dióxido de manganês. A mistura reacional foi aquecida até 60°C por uma noite. 5 ml de dimetilformamida foram adicionados. A mistura quente foi filtrada através de celite e lavada com diclorometano/metanol. O filtrado foi concentrado à pressão reduzida para dar 30 mg de 5-[3-metóxi-4-(5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3-)-fenoximetil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbaldeído que foi usado na etapa seguinte sem purificação posterior.

C₂₁H₁₄F₃N₃O₅S (477,42), MS(ESI): 478 (M+H⁺).

3-(2-Metóxi-4-{2-(4-trifluorometil-fenil)-4-[(3,3,3-trifluór-propilamino)-metil]-tiazol-5-ilmetóxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



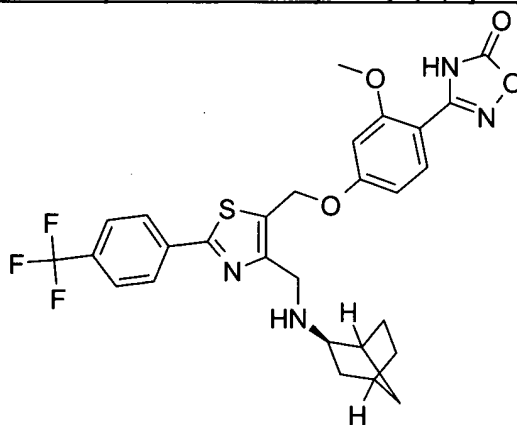
A uma suspensão de 30 mg de 5-[3-metóxi-4-(5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3-)-fenoximetil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbaldeído em 1,5 ml de metanol foi adicionado 0,018 ml de trietilamina, 10 mg de cloridrato de 3,3,3-trifluór-propilamina e 0,5 g de peneiras moleculares em pó 4Å. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora e em seguida 2,4 mg de boroidreto de sódio foram adicionados. Depois de agitar por 45 minutos, a mistura reacional foi concentrada à pressão re-

duzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia preparatória em camada fina sobre sílica gel (diclorometano 90/ metanol 10/ água 1/ ácido acético 1) seguida de remoção azeotrópica de traços de ácido acético com ciclo-hexano para dar 6,5 mg de 3-(2-metóxi-4-{2-(4-trifluorometil-fenil)-4-
 5 [(3,3,3-trifluór-propilamino)-metil]-tiazol-5-ilmetóxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona como um sólido branco.

C₂₄H₂₀F₆N₄O₄S (574,50), MS(ESI): 575 (M+H⁺).

Exemplo 37

10 3-{4-[4-((1R,2R,4S)-Biciclo[2,2,1]heptil-2-ilaminometil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

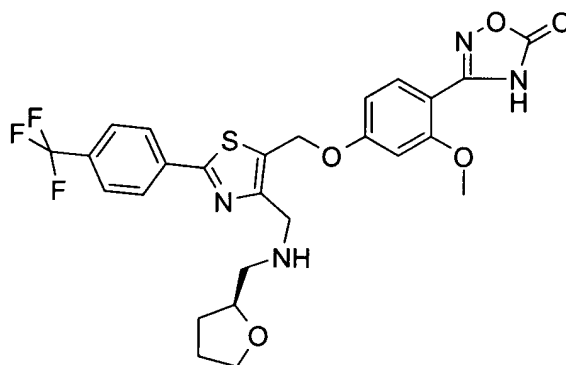


De acordo com o método descrito para 3-(2-metóxi-4-{2-(4-trifluorometil-fenil)-4-[(3,3,3-trifluór-propilamino)-metil]-tiazol-5-ilmetóxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, 3-{4-[4-((1R,2R,4S)-biciclo[2,2,1]heptil-2-ilaminometil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-
 15 [1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de 5-[3-metóxi-4-(5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3-)-fenoximetil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbaldeído e exo-2-aminonorbornano.

C₂₈H₂₇F₃N₄O₄S (572,61), MS(ESI): 573 (M+H⁺).

Exemplo 38

20 3-{2-Metóxi-4-[4-({[(S)-1-(tetrahydro-furan-2-)metil]-amino)-metil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

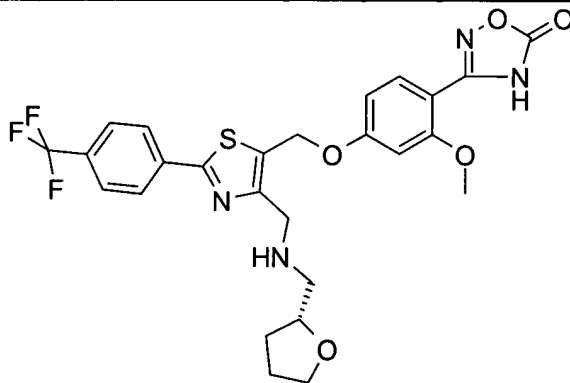


De acordo com o método descrito para 3-(2-metóxi-4-{2-(4-trifluorometil-fenil)-4-[(3,3,3-trifluor-propilamino)-metil]-tiazol-5-ilmetóxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, 3-{2-metóxi-4-[4-({[(S)-1-(tetrahidro-furan-2-)metil]-amino)-metil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de 5-[3-metóxi-4-(5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3-)-fenoximetil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbaldeído e (S)-(+)-tetrahidrofurfur amina.

C₂₆H₂₅F₃N₄O₅S (562,57), MS(ESI): 563 (M+H⁺).

Exemplo 39

10 3-{2-Metóxi-4-[4-({[(R)-1-(tetrahidro-furan-2-)metil]-amino)-metil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

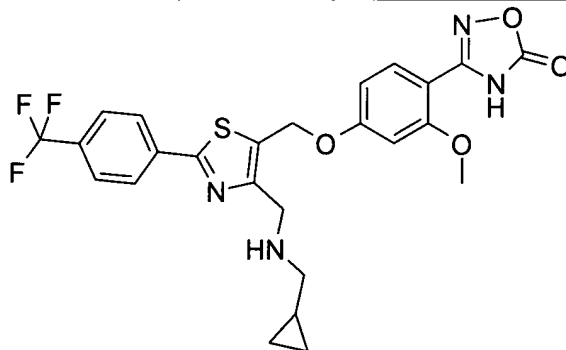


De acordo com o método descrito para 3-(2-metóxi-4-{2-(4-trifluorometil-fenil)-4-[(3,3,3-trifluor-propilamino)-metil]-tiazol-5-ilmetóxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, 3-{2-metóxi-4-[4-({[(R)-1-(tetrahidro-furan-2-)metil]-amino)-metil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de 5-[3-metóxi-4-(5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3-)-fenoximetil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbaldeído e (R)-(-)-tetrahidrofurfur amina.

C₂₆H₂₅F₃N₄O₅ (562,57), MS(ESI): 563 (M+H⁺).

Exemplo 40

3-{4-[4-[(Ciclopropilmetil-amino)-metil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-
tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



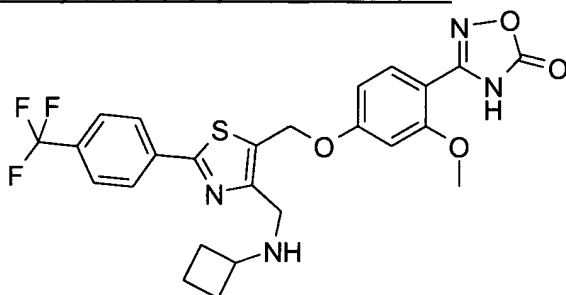
5 De acordo com o método descrito para 3-(2-metóxi-4-{2-(4-trifluorometil-fenil)-4-[(3,3,3-trifluór-propilamino)-metil]-tiazol-5-ilmetóxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, 3-{4-[4-[(ciclopropilmetil-amino)-metil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de 5-[3-metóxi-4-(5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3-)-

10 fenoximetil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbaldeído e ciclopropilmetila amina.

C₂₅H₂₃F₃N₄O₄S (532,54), MS(ESI): 533 (M+H⁺).

Exemplo 41

3-{4-[4-Ciclobutilaminometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-
ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



De acordo com o método descrito para 3-(2-metóxi-4-{2-(4-trifluorometil-fenil)-4-[(3,3,3-trifluór-propilamino)-metil]-tiazol-5-ilmetóxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, 3-{4-[4-ciclobutilaminometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a

20 partir de 5-[3-metóxi-4-(5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3-)-fenoximetil]-2-

(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbaldeído e ciclobutilamina.

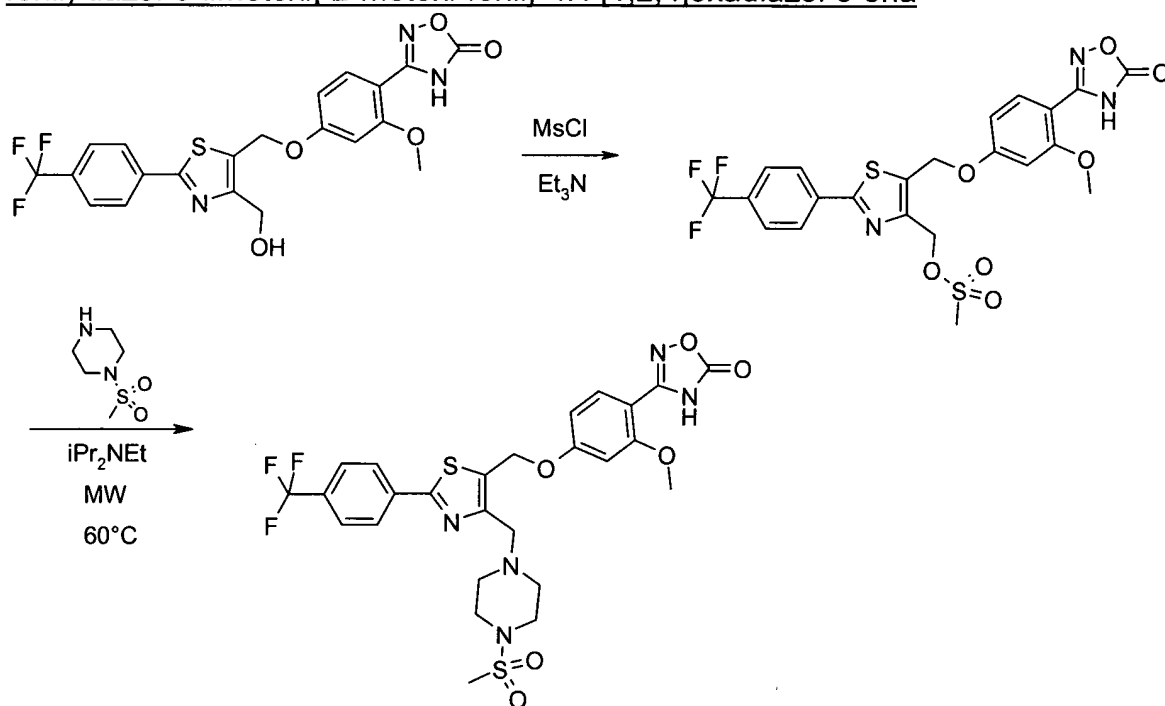
C₂₅H₂₃F₃N₄O₄S (532,54), MS(ESI): 533 (M+H⁺).

Os exemplos a seguir foram preparados de acordo com o processo D:

5

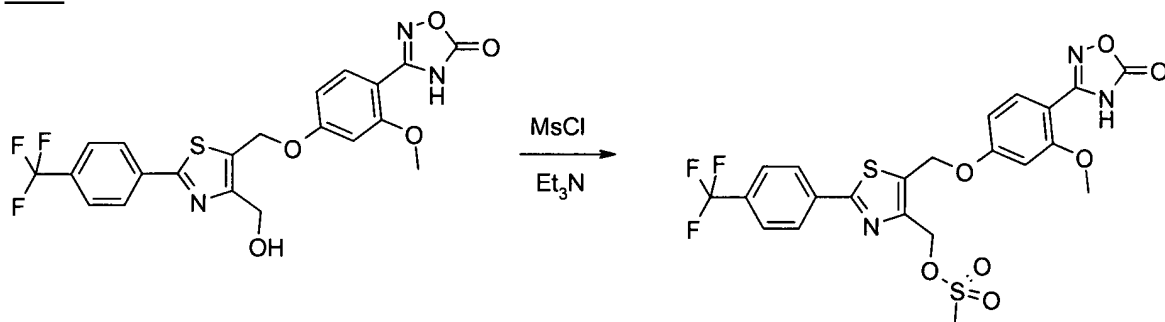
Exemplo 42

3-{4-[4-(4-Metanossulfon-piperazin-1-ilmetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



éster 5-[3-metóxi-4-(5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3)-fenoximetil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-ilmetílico do ácido metanossulfônico

10



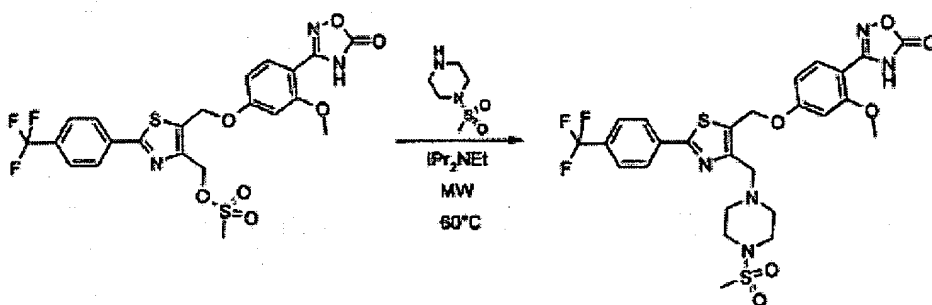
A uma solução de 400 mg de 3-{4-[4-hidroximetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona em 8 ml de dimetilformamida foi adicionado 0,42 ml de trietilamina seguido da adição em gotas de 0,1 ml de cloreto de metanossulfon. A mistura resul-

tante foi agitada à temperatura ambiente por 45 minutos e em seguida concentrada à pressão reduzida para dar 830 mg de éster 5-[3-metóxi-4-(5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3-)-fenoximetil]-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-4-ilmetílico do ácido metanossulfônico bruto que foi usado na etapa seguinte

5 sem purificação posterior.

C₂₂H₁₈F₃N₃O₇S₂ (557,52), MS(ESI): 558 (M+H⁺).

3-{4-[4-(4-Metanossulfon-piperazin-1-ilmetil)-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



A uma solução de 50 mg de éster 5-[3-metóxi-4-(5-oxo-4,5-di-

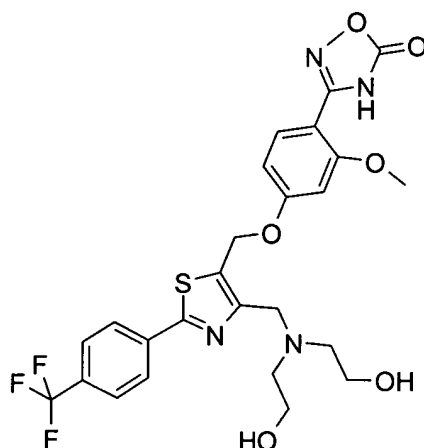
10 hidro-[1,2,4]oxadiazol-3-)-fenoximetil]-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-4-ilmetílico do ácido metanossulfônico em 2 ml de dimetilformamida foram adicionados 80 ml de di-isopropiletila amina e 19,2 mg de 1-metilsulfonilpiperazina. A mistura resultante foi aquecida em um tubo vedado até 90°C sob irradiação com micro-ondas por 5 minutos e em seguida concentrada à pressão redu-

15 zida. O resíduo foi purificado por cromatografia em uma coluna SCX Waters com um gradiente de CH₂Cl₂/MeOH 30/70 a NH₃ a 7N em MeOH seguida de recristalização em diclorometano 9/ metanol 1 para dar 6,7 mg de 3-{4-[4-(4-metanossulfon-piperazin-1-ilmetil)-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona.

20 C₂₆H₂₆F₃N₅O₆S₂ (625,65), MS(ESI): 626.

Exemplo 43

3-{4-[4-{[Bis-(2-hidróxi-etil)-amino]-metil}-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



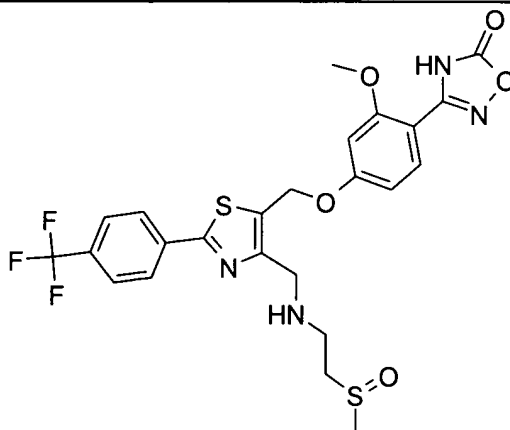
De acordo com o método descrito para 3-{4-[4-(4-metanossulfon-piperazin-1-ilmetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, 3-{4-[4-[[bis-(2-hidróxi-etil)-amino]-metil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-

- 5 [1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de éster 5-[3-metóxi-4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-)-fenoximetil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-ilmetílico do ácido metanossulfônico e dietanolamina.

C₂₅H₂₅F₃N₄O₆S (566,55), MS(ESI): 567.

Exemplo 44

- 10 3-{4-[4-[(2-Metanossulfin-etilamino)-metil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



De acordo com o método descrito para 3-{4-[4-(4-metanossulfon-piperazin-1-ilmetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, 3-{4-[4-[(2-metanossulfin-etilamino)-metil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-

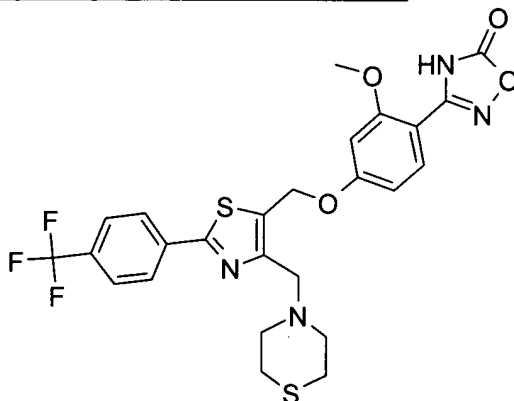
- 15 [1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de éster 5-[3-metóxi-4-(5-oxo-4,5-di-

hidro-[1,2,4]oxadiazol-3-)-fenoximetil]-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-4-ilmetílico do ácido metanossulfônico e 2-metanossulfin-etilamina.

C₂₄H₂₃F₃N₄O₅S₂ (568,59), MS(ESI): 569.

Exemplo 45

5 3-{2-Metóxi-4-[4-tiomorfolinil-4-ilmetil-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

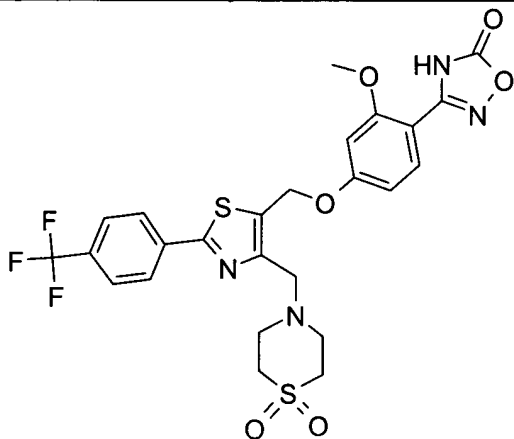


De acordo com o método descrito para 3-{4-[4-(4-metanossulfon-piperazin-1-ilmetil)-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, 3-{2-metóxi-4-[4-tiomorfolinil-4-ilmetil-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de éster 5-[3-metóxi-4-(5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3-)-fenoximetil]-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-4-ilmetílico do ácido metanossulfônico e tiomorfolina.

C₂₅H₂₃F₃N₄O₄S₂ (564,61), MS(ESI): 565.

15 Exemplo 46

3-{4-[4-(1,1-Dioxo-1⁶-tiomorfolinil-4-ilmetil)-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



50 mg de 3-{2-Metóxi-4-[4-tiomorfolinil-4-ilmetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foram suspensos em 3 ml de uma solução a 2 N em ácido clorídrico em éter e 3 ml de metanol foram adicionados. A solução resultante foi concentrada à pressão reduzida.

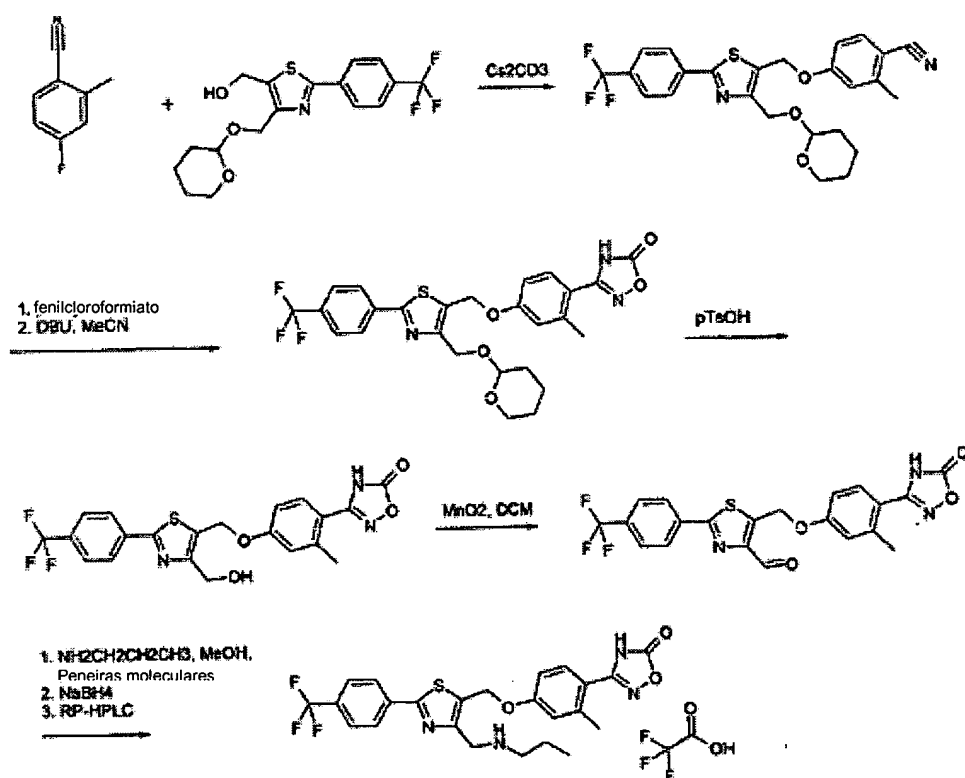
- 5 A uma suspensão do cloridrato resultante em 1,5 ml de acetonitrila e 0,5 ml de água foram adicionados 108 mg de Oxone® (peroximonossulfato de potássio). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora e em seguida despejada em diclorometano/água. A camada orgânica foi separada, lavada com uma solução aquosa saturada de Na₂S₂O₃, seca em sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada à pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia preparatória em camada fina sobre sílica gel (diclorometano 95/ acetona 5) para dar 4,5 mg de 3-{4-[4-(1,1-dioxo-1⁶-tiomorfolinil-4-ilmetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona.

15 C₂₅H₂₃F₃N₄O₆S₂ (596,60), MS(ESI): 597.

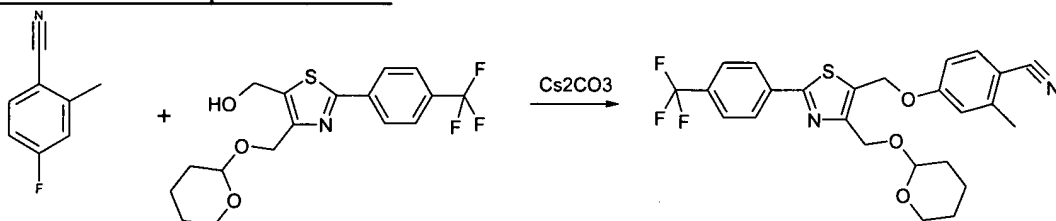
Os exemplos a seguir foram preparados de acordo com o processo E, sendo que as duas primeiras etapas reacionais foram realizadas de acordo com o processo B:

Exemplo 47

- 20 3-{2-Metil-4-[4-propilaminometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



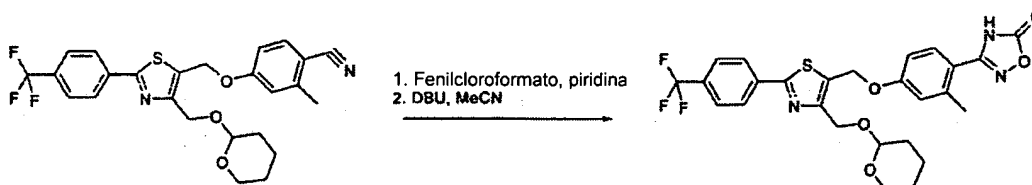
2-Metil-4-[4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-benzonitrila



A uma solução agitada de 1,09 g de 4-flúor-2-metilbenzonitrila em 50 ml dimetilformamida foram adicionados 3,0 g de [4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-] metanol⁷ e 2,62 g carbonato de céso. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por uma noite. 250 ml de etila acetato foram adicionados e a mistura foi lavada cinco vezes com porções de 50 ml de água e salmoura. A camada orgânica foi seca em MgSO₄, e em seguida o solvente foi removido a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica gel com o eluente n-heptano: etila acetato = 15: 1 => 2: 1 para obter 1,5 g de 2-metil-4-[4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-benzonitrila como um sólido amarelo-pálido.

C₂₅H₂₃F₃N₂O₃S (488,53), MS(ESI): 489,2, 405,2, R_f(n-heptano: etila acetato = 2: 1) = 0,36.

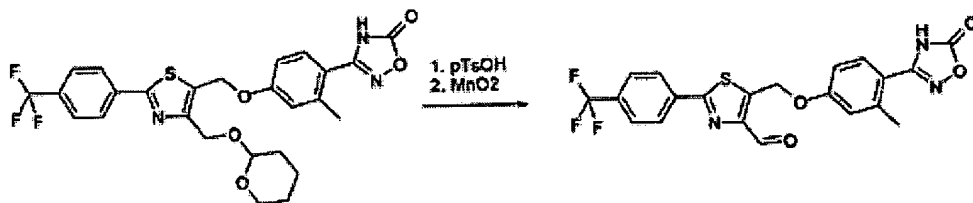
3-{2-Metil-4-[4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



- 5 1,5 g de 2-Metil-4-[4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-benzonitrila foi dissolvido em uma mistura de 10 ml de tetrahydrofurano e 10 ml de metanol. 2,12 g de cloridrato de hidroxilamina foram adicionados seguidos da adição de 5,08 ml de trietilamina. A mistura reacional foi agitada a 65°C por uma noite. Os solventes foram removidos a
- 10 vácuo e o resíduo resultante foi despejado em água e extraído cinco vezes com etila acetato. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos em MgSO₄ e o solvente foi evaporado a vácuo. O resíduo foi dissolvido em 10 ml de diclorometano. 0,32 ml de piridina e 0,49 ml de fenilcloroformiato foram adicionados e a mistura foi agitada à temperatura
- 15 ambiente por quinze minutos. A mistura foi diluída pela adição de 50 ml de acetonitrila e 2,28 ml de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno foram adicionados. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por trinta minutos. A mistura foi evaporada a vácuo e o material bruto resultante foi purificado por cromatografia sobre sílica gel com o eluente n-heptano: etila acetato = 4: 1
- 20 => etila acetato => etila acetato: metanol = 4:1 para obter 1,05 g de 3-{2-metil-4-[4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona como um sólido amarelo-pálido.

C₂₆H₂₄F₃N₃O₅S (547,56), MS(ESI): 464,2.

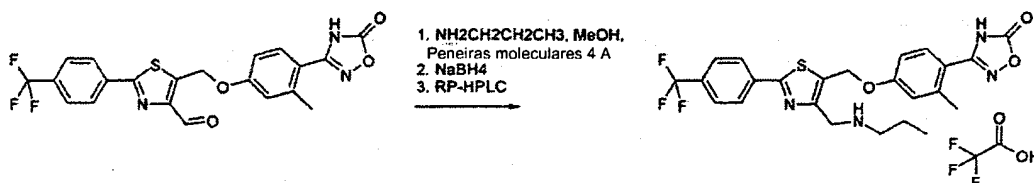
- 25 5-[3-Metil-4-(5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3-)-fenoximetil]-2-(4-rometil-fenil)-tiazol-4-carbaldeído



1,05 g de 3-{2-Metil-4-[4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi suspenso em 80 ml de metanol. 66,0 mg de ácido p-toluenossulfônico foram adicionados e a mistura reacional foi aquecida até 60°C até a mistura reacional se transformar em uma solução límpida. A mistura reacional fria foi evaporada a vácuo. O resíduo foi dissolvido em uma mistura de 10 ml de dimetilformamida e 40 ml de diclorometano. 3,76 g de óxido de manganês (IV) em carvão ativo foram adicionados e a mistura reacional foi aquecida até o refluxo por duas horas. A mistura reacional fria foi filtrada através de um bloco de celite. O filtrado foi evaporado a vácuo para obter 670 mg de 5-[3-metil-4-(5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3-)-fenoximetil]-2-(4-rometil-fenil)-tiazol-4-carbaldeído bruto que foi usado sem purificação posterior.

C₂₁H₁₄F₃N₃O₄S (461,42), MS(ESI):462,0, R_f(etila acetato: metanol = 19: 1) = 0,52.

15 3-{2-Metil-4-[4-propilaminometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



100 mg de 5-[3-Metil-4-(5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3-)-fenoximetil]-2-(4-rometil-fenil)-tiazol-4-carbaldeído e 12,8 mg de propilamina foram suspensos em 3 ml de metanol. 30,0 µl de trietilamina foram adicionados até a mistura reacional se transformar em uma solução límpida. 400 mg de peneiras moleculares de quatro angstroms foram adicionados e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por duas horas. Em seguida 8,2 mg de boroidreto de sódio foram adicionados e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por trinta minutos. A mistura reacional foi filtrada através de um bloco de celite. O filtrado foi evaporado a vácuo e em

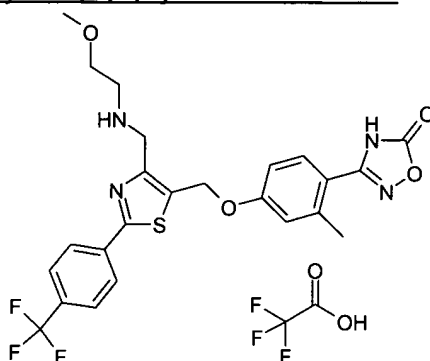
seguida evaporado a vácuo. O resíduo foi purificado por RP-HPLC para obter 45,7 mg de 3-{2-metil-4-[4-propilaminometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona como seu sal de trifluoracetato.

C₂₄H₂₃F₃N₄O₃S.C₂H₃F₃O₂(618,56), MS(ESI):505,1.

5

Exemplo 48

3-{4-[4-[(2-Metóxi-etilamino)-metil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



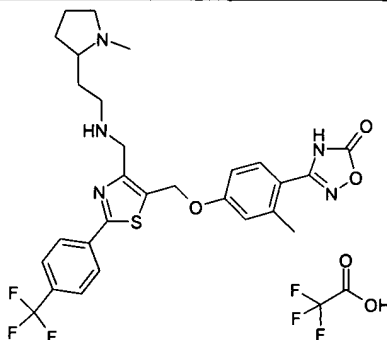
De acordo com o método descrito para 3-{2-metil-4-[4-propilaminometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona no exemplo 47, 3-{4-[4-[(2-metóxi-etilamino)-metil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de 5-[3-Metil-4-(5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3)-fenoximetil]-2-(4-rometil-fenil)-tiazol-4-carbaldeído e 2-metoxietilamina. O composto foi obtido como seu sal de trifluoracetato.

15

C₂₄H₂₃F₃N₄O₄S.C₂H₃F₃O₂ (634,56), MS(ESI):521,1.

Exemplo 49

3-{2-Metil-4-[4-{2-(1-metil-pirrolidin-2-)-etilamino]-metil}-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



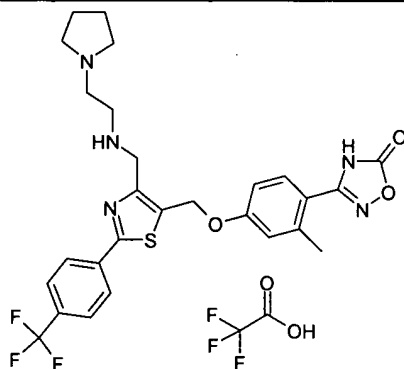
De acordo com o método descrito para 3-{2-metil-4-[4-

propilaminometil-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona no exemplo 47, 3-{2-metil-4-[4-{[2-(1-metil-pirrolidin-2)-etilamino]-metil}-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de 5-[3-metil-4-(5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3-)-fenoximetil]-2-(4-rometil-fenil)-tiazol-4-carbaldeído e 2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina. O composto foi obtido como seu sal de trifluoracetato.

C₂₄H₂₃F₃N₄O₃S.C₂H₃F₃O₂ (618,56), MS(ESI):574,2.

Exemplo 50

10 3-{2-Metil-4-[4-[(2-pirrolidin-1-etilamino)-metil]-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

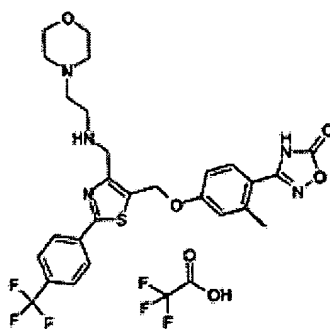


De acordo com o método descrito para 3-{2-metil-4-[4-propilaminometil-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona no exemplo 47, 3-{2-metil-4-[4-[(2-pirrolidin-1-etilamino)-metil]-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de 5-[3-metil-4-(5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3-)-fenoximetil]-2-(4-rometil-fenil)-tiazol-4-carbaldeído e N-(2-aminoetil)pirrolidina. O composto foi obtido como seu sal de trifluoracetato.

C₂₇H₂₈F₃N₅O₃S.2C₂H₃F₃O₂ (787,66), MS(ESI):560,2.

20 Exemplo 51

3-{2-Metil-4-[4-[(2-morfolinil-4-etilamino)-metil]-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

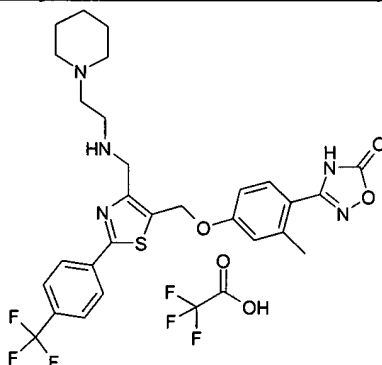


De acordo com o método descrito para 3-{2-metil-4-[4-propilaminometil-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona no exemplo 47, 3-{2-metil-4-[4-[(2-morfolinil-4-etilamino)-metil]-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de 5-[3-metil-4-(5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3-)-fenoximetil]-2-(4-rometil-fenil)-tiazol-4-carbaldeído e N-(2-aminoetil)-morfolina. O composto foi obtido como seu sal de trifluoracetato.

10 C₂₇H₂₈F₃N₅O₄S.C₂H₃F₃O₂ (803,66), MS(ESI):576,2.

Exemplo 52

3-{2-Metil-4-[4-[(2-piperidin-1-etilamino)-metil]-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



De acordo com o método descrito para 3-{2-metil-4-[4-propilaminometil-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona no exemplo 47, 3-{2-metil-4-[4-[(2-piperidin-1-etilamino)-metil]-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de 5-[3-metil-4-(5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3-)-fenoximetil]-2-(4-rometil-fenil)-tiazol-4-carbaldeído e 1-(2-aminoetil)piperidina. O composto foi obtido como seu sal de trifluoraceta-

15

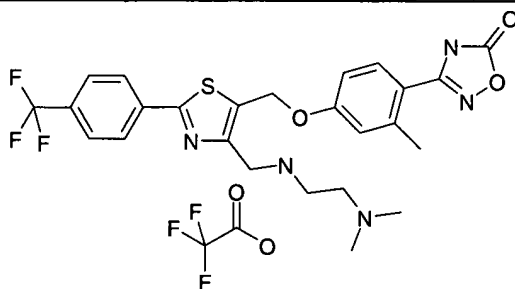
20

to.

C₂₈H₃₀F₃N₅O₃S.C₂H₅F₃O₂ (801,69), MS(ESI):574,2.

Exemplo 53

5 3-{4-[4-[(2-Dimetilamino-etilamino)-metil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-
tiazol-5-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



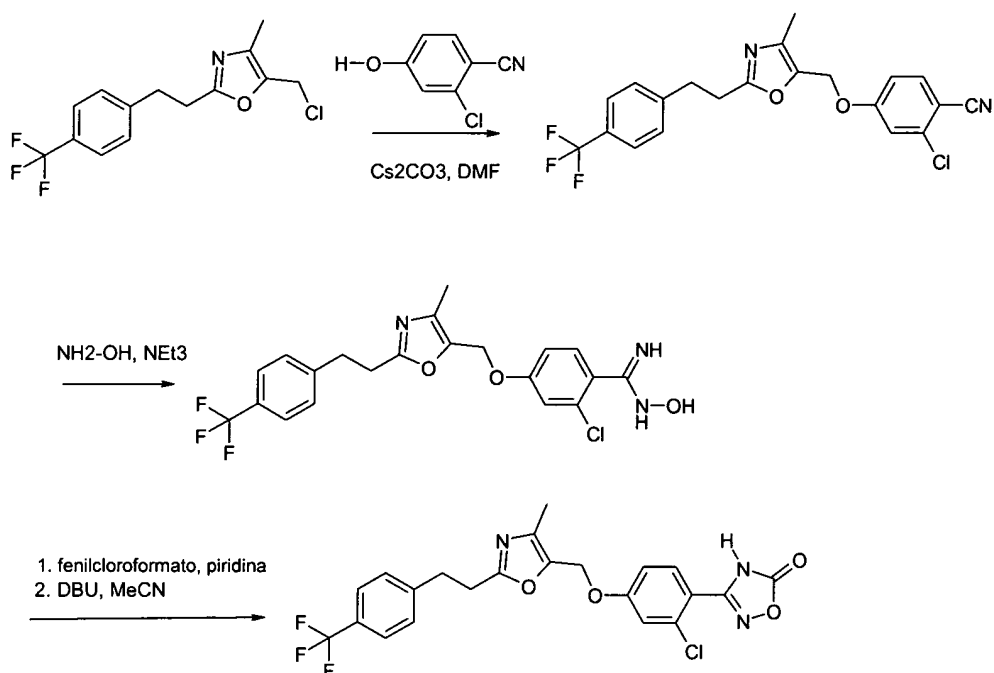
De acordo com o método descrito para 3-{2-metil-4-[4-propilaminometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona no exemplo 47, 3-{4-[4-[(2-dimetilamino-etilamino)-metil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de 5-[3-metil-4-(5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3-)-fenoximetil]-2-(4-rometil-fenil)-tiazol-4-carbaldeído e N,N-dimetiletilenodiamina. O composto foi obtido como seu sal de trifluoracetato.

15 C₂₅H₂₆F₃N₅O₃S.C₂H₅F₃O₂ (761,63), MS(ESI):534,2.

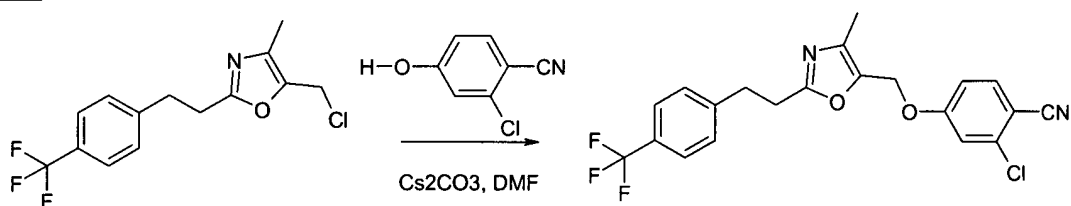
Os exemplos a seguir foram preparados de acordo com o processo A:

Exemplo 54

3-(2-Cloro-4-{4-metil-2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etila]-oxazol-5-ilmetóxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



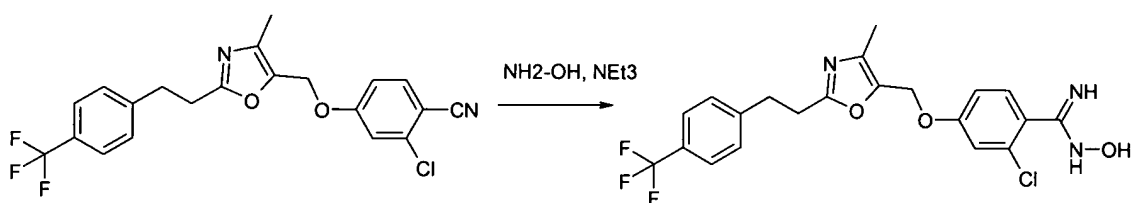
2-Cloro-4-{4-metil-2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etila]-oxazol-5-ilmetóxi}- benzonitrila



A uma solução de 2,63 g de 2-cloro-4-hidróxi-benzonitrila em 25 ml de dimetilformamida foram adicionados 4,0 g de 5-clorometil-4-metil-2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etila]-oxazol e 8,58 g de carbonato de cézio. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por uma noite. Em seguida, 150 ml de etila acetato foram adicionados, a mistura lavada com 40 ml de água e salmoura e em seguida seca em MgSO_4 . O solvente foi removido a vácuo. O material bruto resultante foi purificado por RP-HPLC para obter 3,0 g de 2-cloro-4-{4-metil-2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etila]-oxazol-5-ilmetóxi}-benzonitrila.

$\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_2$ (420,82), MS(ESI): 421,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

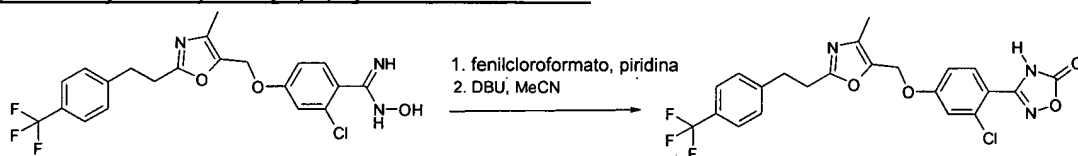
2-Cloro-N-hidróxi-4-{4-metil-2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etila]-oxazol-5-ilmetóxi}-benzamidina



3,0 g de 2-Cloro-4-{4-metil-2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etila]-oxazol-5-ilmetóxi}- benzonitrila foram dissolvidos em uma mistura de 20 ml de tetra-
hidrofurano e 20 ml de metanol. 9,91 g de cloridrato de hidroxilamina foram
adicionados seguidos da adição de 19,9 ml de trietilamina. A mistura reacio-
5 nal foi agitada a 65°C por uma noite. Os solventes foram removidos a vácuo
e o resíduo resultante foi despejado em água e extraído cinco vezes com
etila acetato. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmou-
ra, secos em MgSO_4 e o solvente foi evaporado a vácuo para obter 4,4 g de
2-cloro-N-hidróxi-4-{4-metil-2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etila]-oxazol-5-ilmetóxi}-
10 benzamidina bruta que foi usada sem purificação posterior.

$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_3$ (453,85), MS(ESI): 454,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

3-(2-Cloro-4-{4-metil-2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etila]-oxazol-5-ilmetóxi}- fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



4,4 g de 2-Cloro-N-hidróxi-4-{4-metil-2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-
15 etila]-oxazol-5-ilmetóxi}-benzamidina bruta foram dissolvidos em 20 ml de
diclorometano. 0,94 ml de piridina e 1,46 ml de fenilcloroformiato foram adi-
cionados e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por dez minutos. A
mistura foi diluída pela adição de 40 ml de acetonitrila e 7,25 ml de 1,8-
diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno foram adicionados. A mistura foi agitada à
20 temperatura ambiente por 10 minutos. A mistura foi evaporada a vácuo e o
material bruto resultante foi purificado por HPLC de fase reversa para obter
460 mg de 3-(2-cloro-4-{4-metil-2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etila]-oxazol-5-ilmetóxi}- fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona.

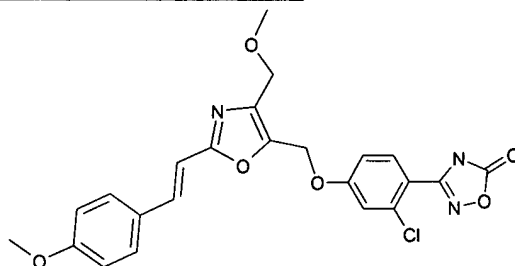
$\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_4$ (479,85), MS(ESI): 479,98 ($\text{M}+\text{H}^+$).

25

Exemplo 55

3-(2-Cloro-4-{4-metoximetil-2-[2-(4-metóxi-fenil)-vinil]-oxazol-5-ilmetóxi}- fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

ilmetóxi}-fenil)- 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

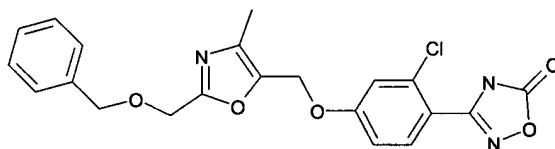


De acordo com o método descrito para 3-(2-cloro-4-{4-metil-2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etila]-oxazol-5-ilmetóxi}- fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona no exemplo 54, 3-(2-cloro-4-{4-metoximetil-2-[2-(4-metóxi-fenil)-vinil]-oxazol-5-ilmetóxi}-fenil)- 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de 5-clorometil-4-metoximetil-2-[2-(4-metóxi-fenil)-vinil]-oxazol e 2-cloro-4-hidróxi-benzonitrila.

C₂₃H₂₀ClN₃O₆ (469,88), MS(ESI): 470,0 (M+H⁺).

Exemplo 56

10 3-[4-(2-Benziloximetil-4-metil-oxazol-5-ilmetóxi)-2-cloro-fen]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

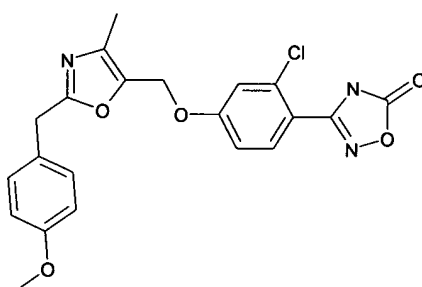


De acordo com o método descrito para 3-(2-cloro-4-{4-metil-2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etila]-oxazol-5-ilmetóxi}- fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona no exemplo 54, 3-[4-(2-benziloximetil-4-metil-oxazol-5-ilmetóxi)-2-cloro-fen]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de 2-benziloximetil-5-clorometil-4-metil-oxazol e 2-cloro-4-hidróxi-benzonitrila.

C₂₁H₁₈ClN₃O₅ (427,85), MS(ESI): 428,4 (M+H⁺).

Exemplo 57

20 3-{2-Cloro-4-[2-(4-metóxi-benzil)-4-metil-oxazol-5-ilmetóxi]-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

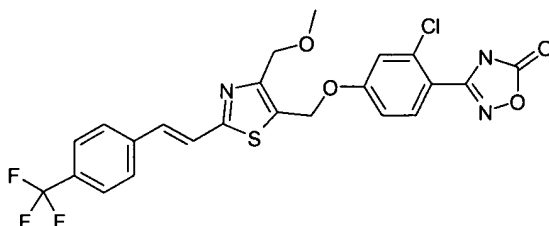


De acordo com o método descrito para 3-(2-cloro-4-{4-metil-2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etila]-oxazol-5-ilmetóxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona no exemplo 54, 3-{2-cloro-4-[2-(4-metóxi-benzil)-4-metil-oxazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtido a partir de 5-clorometil-2-(4-metóxi-benzil)-4-metil-oxazol e 2-cloro-4-hidróxi-benzonitrila.

C₂₁H₁₈ClN₃O₅ (427,85), MS(ESI): 428,2 (M+H⁺).

Exemplo 58

3-(2-Cloro-4-{4-metoximetil-2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-tiazol-5-ilmetóxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

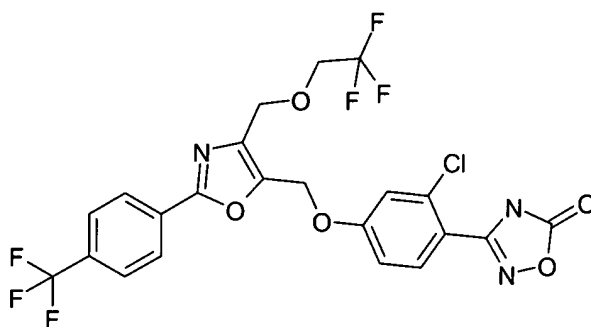


De acordo com o método descrito para 3-(2-cloro-4-{4-metil-2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etila]-oxazol-5-ilmetóxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona no exemplo 54, 3-(2-cloro-4-{4-metoximetil-2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-tiazol-5-ilmetóxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de 5-clorometil-4-metoximetil-2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-tiazol e 2-cloro-4-hidróxi-benzonitrila.

C₂₃H₁₇ClF₃N₃O₄S (523,92), MS(ESI): 524,0 (M+H⁺).

Exemplo 59

3-(2-Cloro-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-ilmetóxi]-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



De acordo com o método descrito para 3-(2-cloro-4-{4-metil-2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etila]-oxazol-5-ilmetóxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona no exemplo 54, 3-{2-cloro-4-[4-(2,2,2-trifluór-etoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de

5 5-clorometil-4-(2,2,2-trifluór-etoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol e 2-cloro-4-hidróxi-benzonitrila.

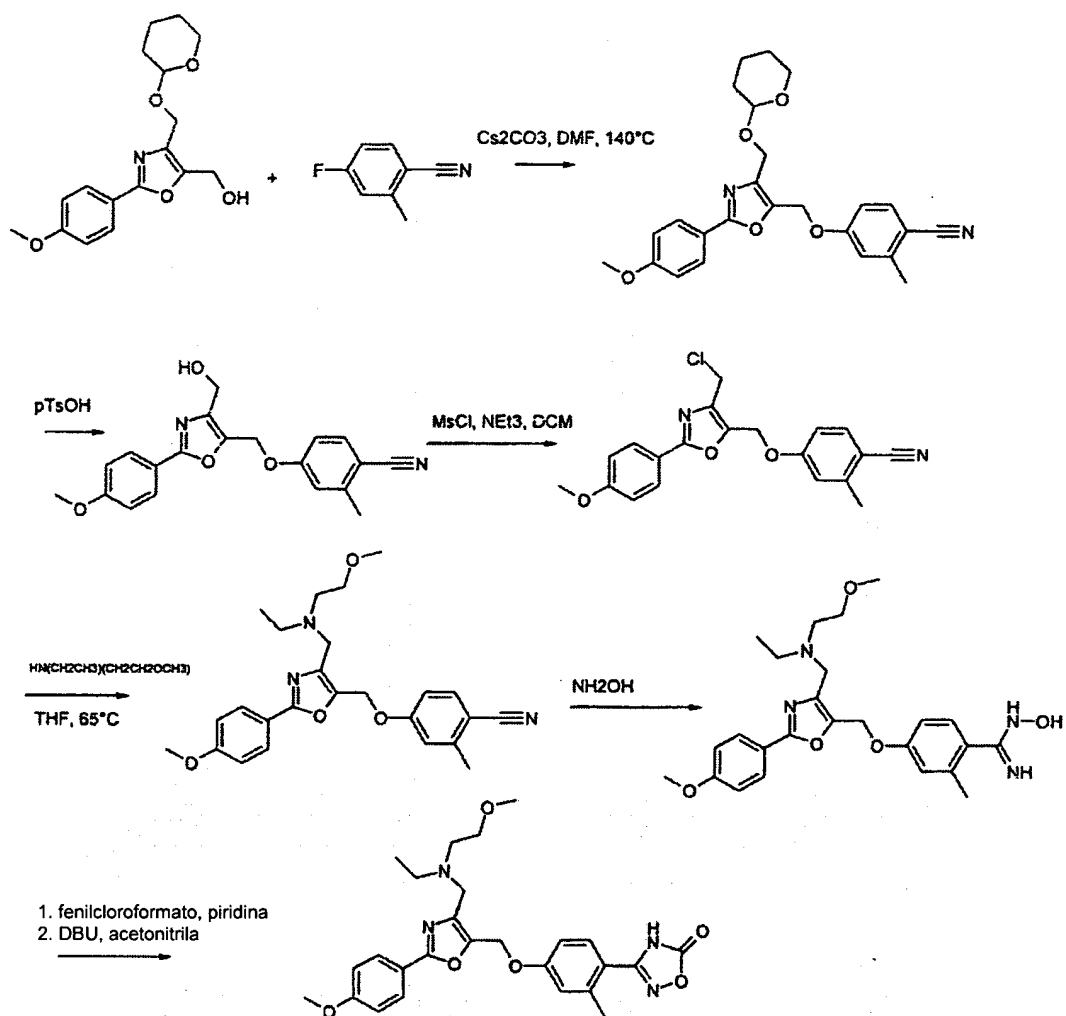
C₂₂H₁₄ClF₆N₃O₅ (549,82), MS(ESI): 550,2 (M+H⁺).

Os exemplos a seguir foram preparados de acordo com o processo L, sendo que a primeira etapa reacional foi realizada de acordo com o

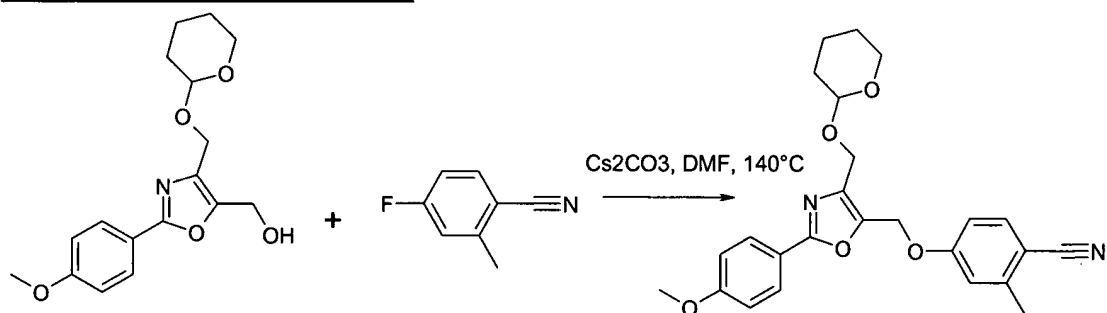
10 processo geral B [B1 + B2 => B3]:

Exemplo 60

3-{4-[4-{[Etil-(2-metóxi-etil)-amino]-metil}-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-5-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



4-[2-(4-Metóxi-fenil)-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-oxazol-5-ilmetóxi]-2-metil- benzonitrila

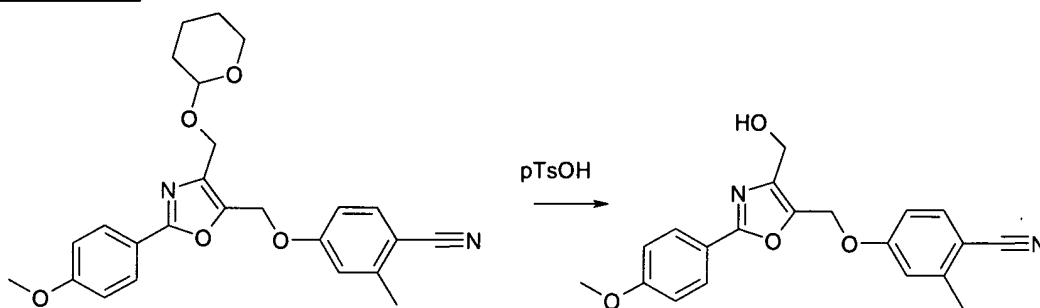


- 5 A uma solução de 3,2 g de 4-flúor-2-metilbenzonitrila em 50 ml dimetilformamida 5,0 g de [2-(4-metóxi-fenil)-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-oxazol-5-]metanol foram adicionados seguidos da adição de 10,2 g de carbonato de cézio. A mistura reacional foi agitada a 140°C por uma noite. A mistura reacional fria foi diluída com 200 ml de etila acetato e lavada cinco

vezes com porções de 50 ml de água e salmoura. A fase orgânica foi seca em MgSO_4 e o solvente foi evaporado a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica gel com o eluente n-heptano:etila acetato = 5:1 => 2:1 para obter 5,96 g de 4-[2-(4-Metóxi-fenil)-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-oxazol-5-ilmetóxi]-2-metil- benzonitrila como um óleo.

C₂₅H₂₆N₂O₅ (434,50), MS(ESI): 435,2 ($\text{M}+\text{H}^+$), $R_f(\text{n-heptano:etila acetato} = 1:1) = 0,42$.

4-[4-Hidroximetil-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-5-ilmetóxi]-2-metil-benzonitrila



5,96 g de 4-[2-(4-Metóxi-fenil)-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-oxazol-5-ilmetóxi]-2-metil- benzonitrila foram dissolvidos em 100 ml de metanol. 522 mg de ácido p-toluenossulfônico mono-hidratado foram adicionados e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por uma hora. O solvente foi removido a vácuo. O resíduo foi dissolvido em 150 ml de etila acetato e lavado com 80 ml de solução saturada de NaHCO_3 e salmoura. A fase orgânica foi seca em MgSO_4 e o solvente foi evaporado a vácuo para obter 4,1 g de 4-[4-hidroximetil-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-5-ilmetóxi]-2-metil-benzonitrila como um sólido amarelo-pálido.

C₂₀H₁₈N₂O₄ (350,38), MS(ESI): 351,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

4-[4-Clorometil-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-5-ilmetóxi]-2-metil-benzonitrila

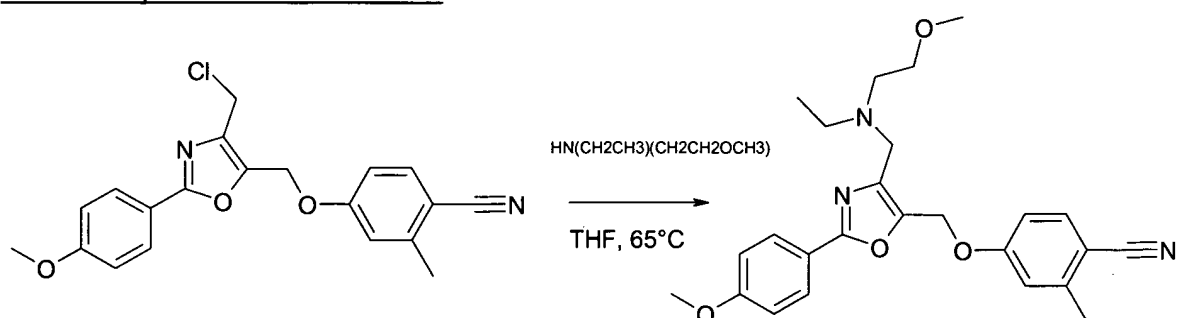
inserir fórmula p'gina 226

4,1 g de 4-[4-Hidroximetil-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-5-ilmetóxi]-2-metil-benzonitrila foram dissolvidos em 90 ml de diclorometano e resfriados em um banho de gelo. 2,44 ml de trietilamina foram adicionados, seguidos da adição de 1,08 ml de cloreto de metanossulfon. O banho de gelo foi removido e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por uma

noite. A mistura reacional foi então lavada com água e salmoura, seca em MgSO_4 e o solvente foi removido a vácuo para obter 2,5 g de 5-clorometil-2-(4-metóxi-fenil)-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-oxazol como um óleo que foi usado sem purificação posterior.

5 $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3$ (368,82), MS(ESI): 369,1 ($\text{M}+\text{H}^+$), $R_f(\text{etila acetato:n-heptano} = 1:1) = 0,59$.

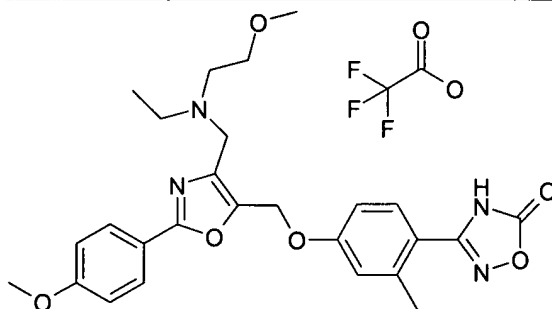
4-[4-{[Etil-(2-metóxi-etil)-amino]-metil}-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-5-ilmetóxi]-2- metil-benzonitrila



200 mg de 5-clorometil-2-(4-metóxi-fenil)-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-oxazol e 224 mg de N-(2-metoxiet)etilamina foram dissolvidos em 5 ml de tetrahidrofurano e agitados a 60°C por seis horas. A mistura reacional fria foi diluída com 50 ml de etila acetato e lavada com porções de 20 ml de água e salmoura, e em seguida seca em MgSO_4 . O solvente foi removido a vácuo para obter 158 mg de 4-[4-{[etil-(2-metóxi-etil)-amino]-metil}-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-5-ilmetóxi]-2- metil-benzonitrila como um óleo.

$\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$ (435,53), MS(ESI): 436,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

3-{4-[4-{[Etil-(2-metóxi-etil)-amino]-metil}-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-5-ilmetóxi]- 2-metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



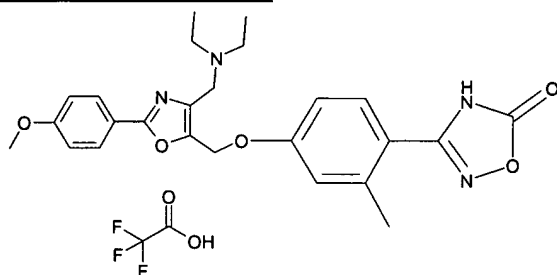
De acordo com o método descrito para 3-(2-cloro-4-{4-metil-2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etila]-oxazol-5-ilmetóxi}- fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona no exemplo 54, 3-{4-[4-{[etil-(2-metóxi-etil)-amino]-metil}-2-(4-metóxi-

fenil)-oxazol-5-ilmetóxi]- 2-metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de 4-[4-{{etil-(2-metóxi-etil)-amino}-metil}-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-5-ilmetóxi]-2- metil-benzonitrila. O composto foi obtido como seu sal de trifluoracetato.

5 C₂₆H₃₀N₄O₆.C₂H₅F₃O₂ (608,57), MS(ESI): 495,1 (M+H⁺).

Exemplo 61

3-{4-[4-Dietilaminometil-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-5-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

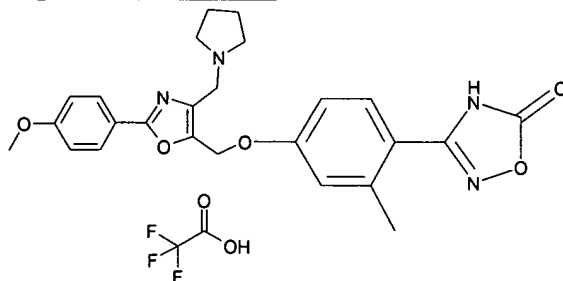


De acordo com o método descrito para 3-{4-[4-{{etil-(2-metóxi-etil)-amino}-metil}-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-5-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-4H-[1,2,4] oxadiazol-5-ona no exemplo 60, 3-{4-[4-dietilaminometil-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-5-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de 5-clorometil-2-(4-metóxi-fenil)-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-oxazol e dietilamina. O composto foi obtido como seu sal de trifluoracetato.

15 C₂₅H₂₈N₄O₅.C₂H₅F₃O₂ (578,55), MS(ESI): 465,1 (M+H⁺).

Exemplo 62

3-{4-[2-(4-Metóxi-fenil)-4-pirrolidin-1-ilmetil-oxazol-5-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



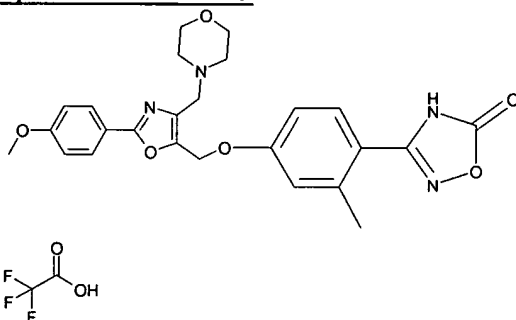
De acordo com o método descrito para 3-{4-[4-{{etil-(2-metóxi-etil)-amino}-metil}-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-5-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona no exemplo 60, 3-{4-[2-(4-metóxi-fenil)-4-pirrolidin-1-ilmetil-oxazol-5-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a

partir de 5-clorometil-2-(4-metóxi-fenil)-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-oxazol e pirrolidina. O composto foi obtido como seu sal de trifluoracetato.

C₂₅H₂₆N₄O₅.C₂H₃F₃O₂ (576,53), MS(ESI): 463,2 (M+H⁺).

Exemplo 63

5 3-{4-[2-(4-Metóxi-fenil)-4-morfolinil-4-ilmetil-oxazol-5-ilmetóxi]-2-metil-fenil}- 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



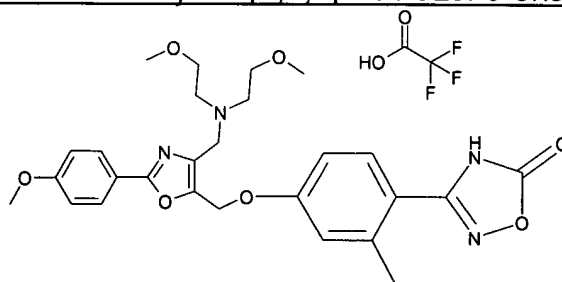
De acordo com o método descrito para 3-{4-[4-{[etil-(2-metóxi-etil)-amino]-metil}-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-5-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona no exemplo 60, 3-{4-[2-(4-metóxi-fenil)-4-morfolinil-4-ilmetil-oxazol-5-ilmetóxi]-2-metil-fenil}- 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de 5-clorometil-2-(4-metóxi-fenil)-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-oxazol e morfolina. O composto foi obtido como seu sal de trifluoracetato.

10

C₂₅H₂₆N₄O₆.C₂H₃F₃O₂ (592,53), MS(ESI): 479,3 (M+H⁺).

Exemplo 64

15 3-{4-[4-{[Bis-(2-metóxi-etil)-amino]-metil}-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-5-ilmetóxi]-2- metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



De acordo com o método descrito para 3-{4-[4-{[etil-(2-metóxi-etil)-amino]-metil}-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-5-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona no exemplo 60, 3-{4-[4-{[bis-(2-metóxi-etil)-amino]-metil}-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-5-ilmetóxi]-2- metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de 5-clorometil-2-(4-metóxi-fenil)-4-(tetrahydro-piran-

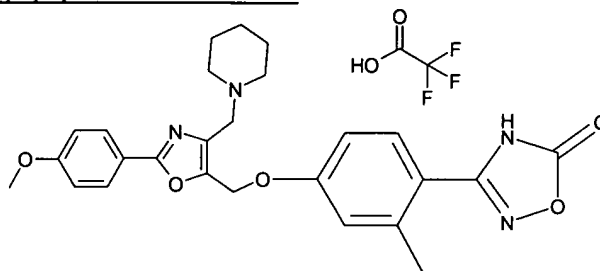
20

2-iloximetil)-oxazol e bis-(2-metóxi-etil)-amina. O composto foi obtido como seu sal de trifluoracetato.

C₂₇H₃₂N₄O₇.C₂H₃F₃O₂ (638,60), MS(ESI): 525,1 (M+H⁺).

Exemplo 65

5 3-{4-[2-(4-Metóxi-fenil)-4-piperidin-1-ilmetil-oxazol-5-ilmetóxi]-2-metil-fenil}- 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

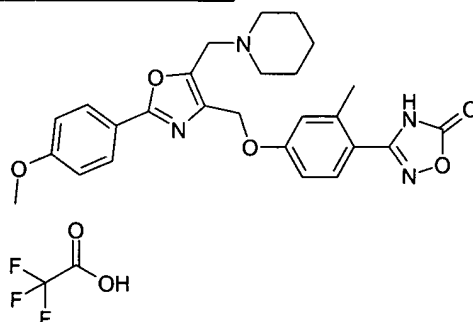


De acordo com o método descrito para 3-{4-[4-{[etil-(2-metóxi-etil)-amino]-metil}-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-5-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona no exemplo 60, 3-{4-[2-(4-metóxi-fenil)-4-piperidin-1-ilmetil-oxazol-5-ilmetóxi]-2-metil-fenil}- 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de 5-clorometil-2-(4-metóxi-fenil)-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-oxazol e piperidina. O composto foi obtido como seu sal de trifluoracetato.

C₂₆H₂₈N₄O₅.C₂H₃F₃O₂ (590,56), MS(ESI): 477,2 (M+H⁺).

Exemplo 66

15 3-{4-[2-(4-Metóxi-fenil)-5-piperidin-1-ilmetil-oxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}- 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



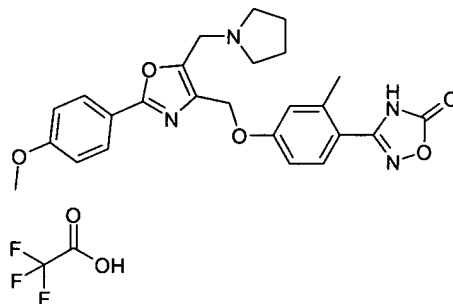
De acordo com o método descrito para 3-{4-[4-{[etil-(2-metóxi-etil)-amino]-metil}-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-5-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona no exemplo 60, 3-{4-[2-(4-metóxi-fenil)-5-piperidin-1-ilmetil-oxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}- 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de éster 2-(4-metóxi-fenil)-5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-oxazol-4-

ilmetílico do ácido metanossulfônico, 4-flúor-2-metilbenzonitrila e piperidina. O composto foi obtido como seu sal de trifluoracetato.

C₂₆H₂₈N₄O₅.C₂H₃F₃O₂ (590,56), MS(ESI): 477,3 (M+H⁺).

Exemplo 67

5 3-{4-[2-(4-Metóxi-fenil)-5-pirrolidin-1-ilmetil-oxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}- 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

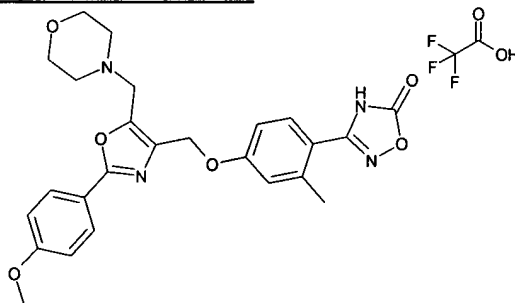


De acordo com o método descrito para 3-{4-[4-{[etil-(2-metóxi-etil)-amino]-metil}-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-5-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona no exemplo 60, 3-{4-[2-(4-metóxi-fenil)-5-pirrolidin-1-ilmetil-oxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}- 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de éster 2-(4-metóxi-fenil)-5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-oxazol-4-ilmetílico do ácido metanossulfônico, 4-flúor-2-metilbenzonitrila e pirrolidina. O composto foi obtido como seu sal de trifluoracetato.

C₂₅H₂₆N₄O₅.C₂H₃F₃O₂ (576,53), MS(ESI): 463,3 (M+H⁺).

15 Exemplo 68

3-{4-[2-(4-Metóxi-fenil)-5-morfolinil-4-ilmetil-oxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}- 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



De acordo com o método descrito para 3-{4-[4-{[etil-(2-metóxi-etil)-amino]-metil}-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-5-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona no exemplo 60, 3-{4-[2-(4-metóxi-fenil)-5-morfolinil-4-ilmetil-oxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}- 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a

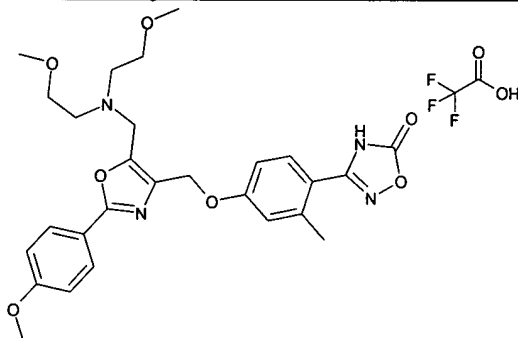
partir de éster 2-(4-metóxi-fenil)-5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-oxazol-4-ilmetílico do ácido metanossulfônico, 4-flúor-2-metilbenzonitrila e morfolina. O composto foi obtido como seu sal de trifluoracetato.

C₂₅H₂₆N₄O₆.C₂H₃F₃O₂ (592,53), MS(ESI): 479,2 (M+H⁺).

5

Exemplo 69

3-{4-[5-{[Bis-(2-metóxi-etil)-amino]-metil}-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-4-ilmetóxi]-2- metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



De acordo com o método descrito para 3-{4-[4-{[etil-(2-metóxi-etil)-amino]-metil}-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-5-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-4H-

10 [1,2,4]oxadiazol-5-ona no exemplo 60, 3-{4-[5-{[bis-(2-metóxi-etil)-amino]-metil}-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-4-ilmetóxi]-2- metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de éster 2-(4-metóxi-fenil)-5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-oxazol-4-ilmetílico do ácido metanossulfônico, 4-flúor-2-metilbenzonitrila e bis-(2-metóxi-etil)-amina.

15

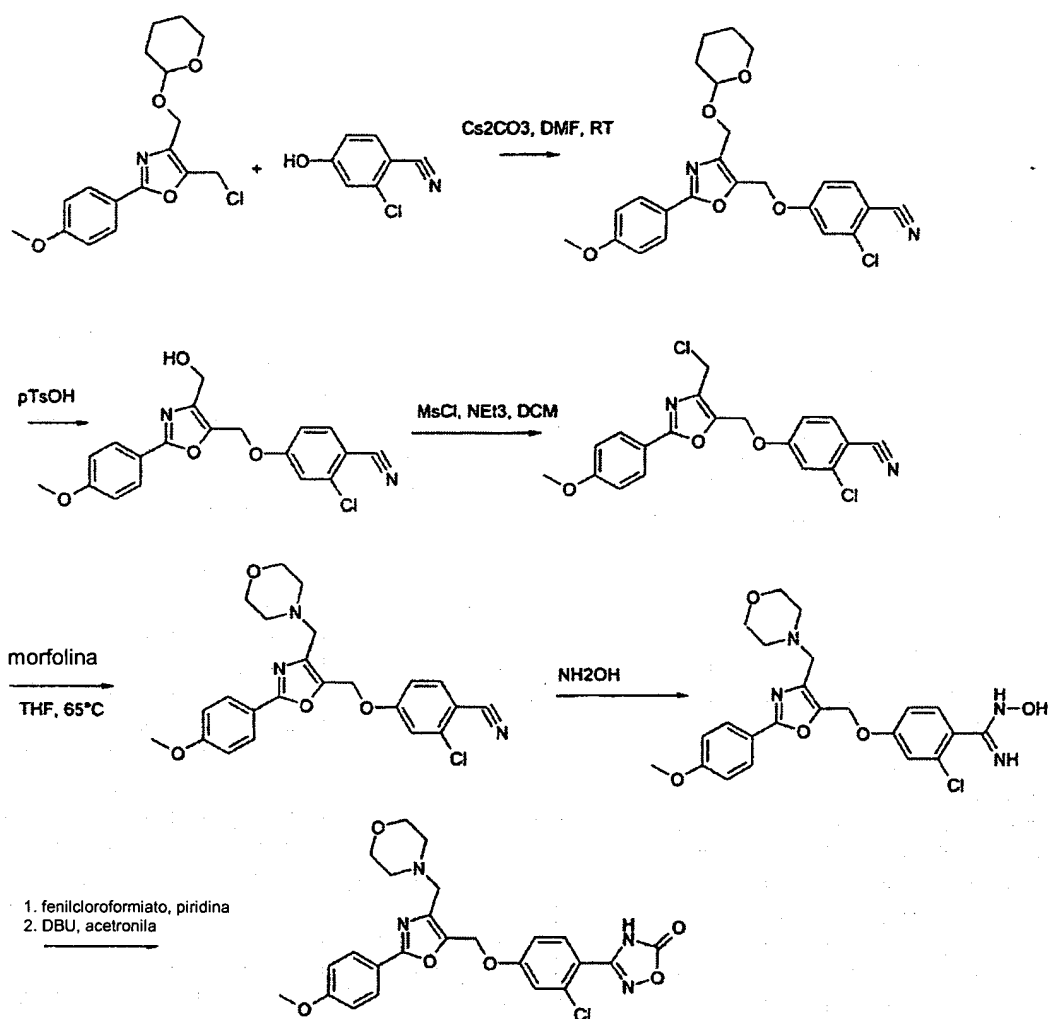
C₂₇H₃₂N₄O₇ (524,57), MS(ESI): 525,2 (M+H⁺).

Os exemplos a seguir foram preparados de acordo com o processo L, sendo que a primeira etapa reacional foi realizada de acordo com o processo geral A [A₁ + A₂ => A₃]:

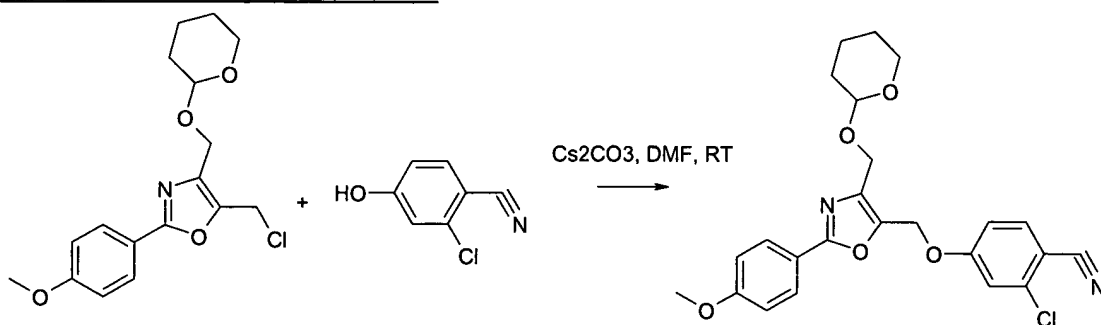
Exemplo 70

20

3-{2-Cloro-4-[2-(4-metóxi-fenil)-4-morfolinil-4-ilmetil-oxazol-5-ilmetóxi]-fenil}- 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



2-Cloro-4-[2-(4-metóxi-fenil)-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-oxazol-5-ilmetóxi]- benzonitrila

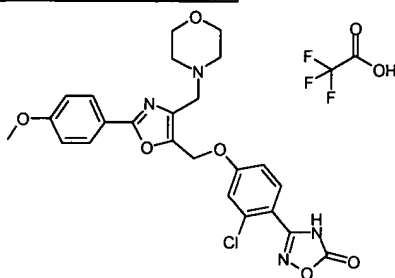


- 2,5 g de 5-Clorometil-2-(4-metóxi-fenil)-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-oxazol e 1,48 g de 2-cloro-4-hidroxibenzonitrila foram dissolvidos em 20 ml de dimetilformamida. 4,82 g de carbonato de césio foram adicionados e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por uma noite. A mistura reacional foi diluída com 200 ml de etila acetato e lavada cinco

vezes com porções de 50 ml de água e salmoura. A fase orgânica foi seca em MgSO_4 e o solvente foi evaporado a vácuo para obter 4,0 g de 2-cloro-4-[2-(4-metóxi-fenil)-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-oxazol-5-ilmetóxi]- benzonitrila bruta. Este material foi usado sem purificação posterior.

5 $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_5$ (454,91), MS(ESI): 455,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

3-{2-Cloro-4-[2-(4-metóxi-fenil)-4-morfolinil-4-ilmetil-oxazol-5-ilmetóxi]-fenil}- 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



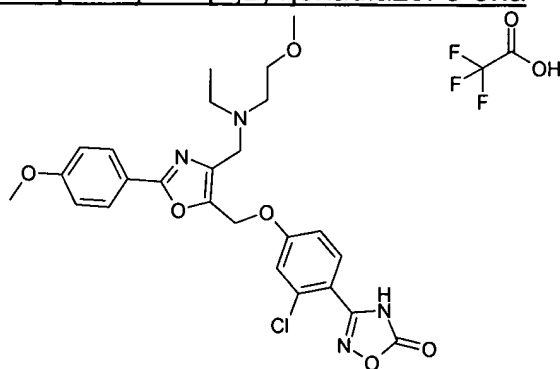
De acordo com o método descrito para 3-{4-[4-{[etil-(2-metóxi-etil)-amino]-metil}-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-5-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-4H-

10 [1,2,4]oxadiazol-5-ona no exemplo 60, 3-{2-cloro-4-[2-(4-metóxi-fenil)-4-morfolinil-4-ilmetil-oxazol-5-ilmetóxi]-fenil}- 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de 2-cloro-4-[2-(4-metóxi-fenil)-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-oxazol-5-ilmetóxi]- benzonitrila e morfolina. O composto foi obtido como seu sal de trifluoracetato.

15 $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_6.\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$ (612,95), MS(ESI): 499,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Exemplo 71

3-{2-Cloro-4-[4-{[etil-(2-metóxi-etil)-amino]-metil}-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



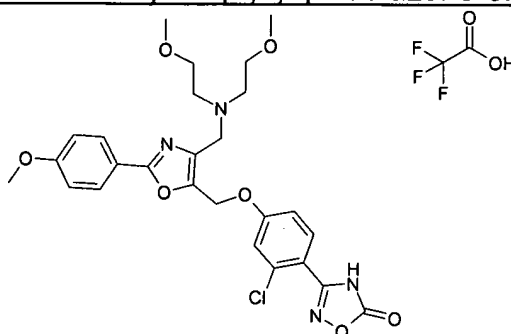
20 De acordo com o método descrito para 3-{4-[4-{[etil-(2-metóxi-etil)-amino]-metil}-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-5-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona no exemplo 60, 3-{2-cloro-4-[4-{[etil-(2-metóxi-etil)-

amino]-metil}-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de 2-cloro-4-[2-(4-metóxi-fenil)-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-oxazol-5-ilmetóxi]- benzonitrila e etil-(2-metóxi-etil)-amina. O composto foi obtido como seu sal de trifluoracetato.

5 C₂₅H₂₇CIN₄O₆.C₂HF₃O₂ (628,99), MS(ESI): 515,2 (M+H⁺).

Exemplo 72

3-{4-[4-{[Bis-(2-metóxi-etil)-amino]-metil}-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-5-ilmetóxi]-2- cloro-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



De acordo com o método descrito para 3-{4-[4-{[etil-(2-metóxi-etil)-amino]-metil}-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-5-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona no exemplo 60, 3-{4-[4-{[bis-(2-metóxi-etil)-amino]-metil}-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-5-ilmetóxi]-2- cloro-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de 2-cloro-4-[2-(4-metóxi-fenil)-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-oxazol-5-ilmetóxi]- benzonitrila e bis-(2-metóxi-etil)-amina. O composto foi obtido como seu sal de trifluoracetato.

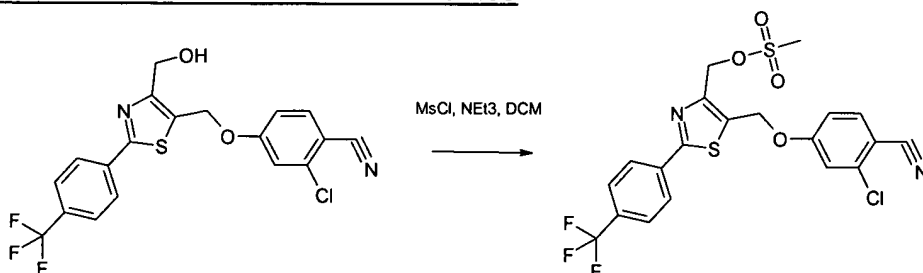
15

C₂₆H₂₉CIN₄O₇.C₂HF₃O₂ (659,02), MS(ESI): 545,3 (M+H⁺).

Exemplo 73

3-{2-Cloro-4-[4-piperidin-1-ilmetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]- fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

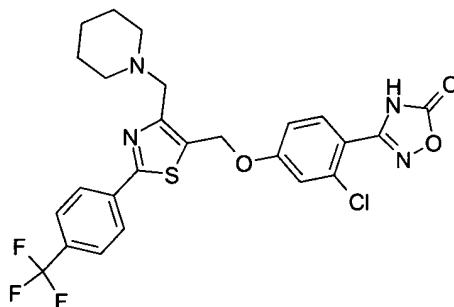
20 éster 5-(3-cloro-4-ciano-fenoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)- tiazol-4-ilmetílico do ácido metanossulfônico



2,0 g de 2-Cloro-4-[4-hidroximetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]- benzonitrila [obtida a partir de 5-clorometil-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)- tiazol⁸ e 2-cloro-4-hidroxibenzonitrila de acordo com o método descrito no exemplo 70] foram suspensos em 50 ml de diclorometano. A 0°C 0,44 ml de cloreto de metanossulfonila e 0,98 ml trietilamina foram adicionados e a mistura reacional foi agitada a 0°C por uma hora. A mistura reacional foi diluída com 150 ml de etila acetato e lavada com 50 ml de água e salmoura. A fase orgânica foi seca em MgSO₄, e em seguida o solvente foi evaporado a vácuo para obter 2,5 g de éster 5-(3-cloro-4-ciano-fenoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)- tiazol-4-ilmetílico do ácido metanossulfônico como um sólido amarelo.

C₂₀H₁₄ClF₃N₂O₄S₂ (502,92), MS(ESI): 503,1 (M+H⁺).

3-{2-Cloro-4-[4-piperidin-1-ilmetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]- fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

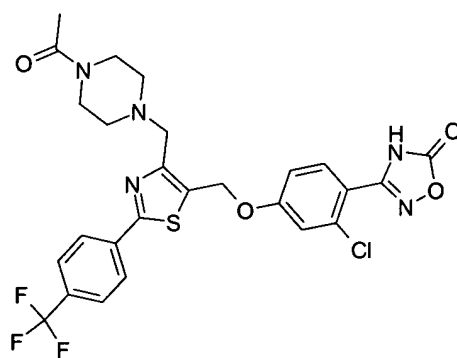


De acordo com o método descrito para 3-{4-[4-{[etil-(2-metóxi-etil)-amino]-metil}-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-5-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona no exemplo 60, 3-{2-cloro-4-[4-piperidin-1-ilmetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]- fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de éster 5-(3-cloro-4-ciano-fenoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)- tiazol-4-ilmetílico do ácido metanossulfônico e piperidina.

C₂₅H₂₂ClF₃N₄O₃S (550,99), MS(ESI): 551,1 (M+H⁺).

Exemplo 74

3-{4-[4-(4-Acet-piperazin-1-ilmetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]- 2-cloro-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

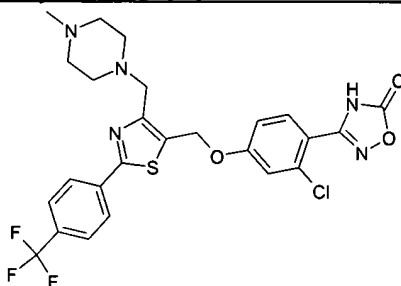


De acordo com o método descrito para 3-{4-[4-{[etil-(2-metóxi-etil)-amino]-metil}-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-5-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona no exemplo 60, 3-{4-[4-(4-acet-piperazin-1-ilmetil)-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-cloro-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
5 foi obtida a partir de éster 5-(3-cloro-4-ciano-fenoximetil)-2-(4-trifluometil-fenil)- tiazol-4-ilmetílico do ácido metanossulfônico e 4-acetilpiperazina.

C₂₆H₂₃ClF₃N₅O₄S (594,02), MS(ESI): 594,2 (M+H⁺).

Exemplo 75

10 3-{2-Cloro-4-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

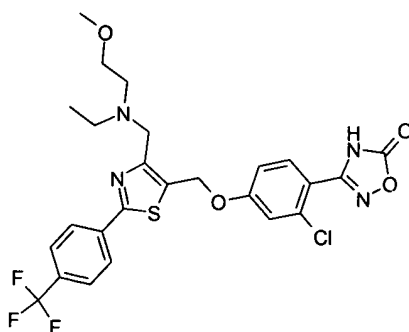


De acordo com o método descrito para 3-{4-[4-{[etil-(2-metóxi-etil)-amino]-metil}-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-5-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona no exemplo 60, 3-{2-cloro-4-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-
15 ona foi obtida a partir de éster 5-(3-cloro-4-ciano-fenoximetil)-2-(4-trifluometil-fenil)- tiazol-4-ilmetílico do ácido metanossulfônico e 4-metil-piperazina.

C₂₅H₂₃ClF₃N₅O₃S (566,01), MS(ESI): 566,2 (M+H⁺).

Exemplo 76

20 3-{2-Cloro-4-[4-{[etil-(2-metóxi-etil)-amino]-metil}-2-(4-trifluometil-fenil)- tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

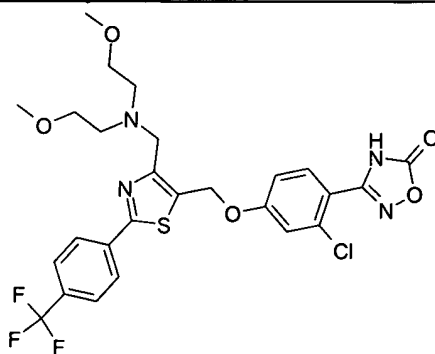


De acordo com o método descrito para 3-{4-[4-{[etil-(2-metóxi-etil)-amino]-metil}-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-5-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona no exemplo 60, 3-{2-cloro-4-[4-{[etil-(2-metóxi-etil)-amino]-metil}-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de éster 5-(3-cloro-4-ciano-fenoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-ilmetílico do ácido metanossulfônico e N-(2-metoxiet)etilamina.

C₂₅H₂₄ClF₃N₄O₄S (569,01), MS(ESI): 569,1 (M+H⁺).

Exemplo 77

3-{4-[4-{[Bis-(2-metóxi-etil)-amino]-metil}-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-cloro-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

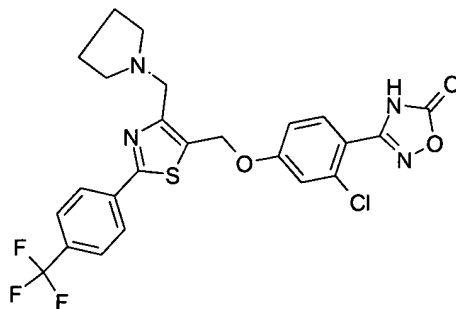


De acordo com o método descrito para 3-{4-[4-{[etil-(2-metóxi-etil)-amino]-metil}-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-5-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona no exemplo 60, 3-{4-[4-{[bis-(2-metóxi-etil)-amino]-metil}-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-cloro-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de éster 5-(3-cloro-4-ciano-fenoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-ilmetílico do ácido metanossulfônico e bis-(2-metóxi-etil)-amina.

C₂₆H₂₆ClF₃N₄O₅S (599,03), MS(ESI): 599,2 (M+H⁺).

Exemplo 78

3-{2-Cloro-4-[4-pirrolidin-1-ilmetil-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



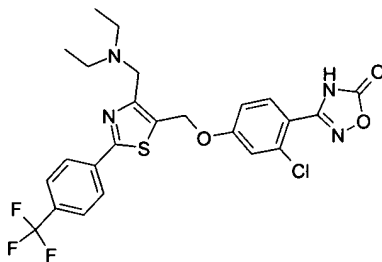
De acordo com o método descrito para 3-{4-[4-{[etil-(2-metóxi-
etil)-amino]-metil}-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-5-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-4H-
5 [1,2,4]oxadiazol-5-ona no exemplo 60, 3-{2-cloro-4-[4-pirrolidin-1-ilmetil-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de éster 5-(3-cloro-4-ciano-fenoximetil)-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-4-ilmetílico do ácido metanossulfônico e pirrolidina.

C₂₄H₂₀ClF₃N₄O₃S (536,96), MS(ESI): 537,2 (M+H⁺).

10

Exemplo 79

3-{2-Cloro-4-[4-dietilaminometil-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



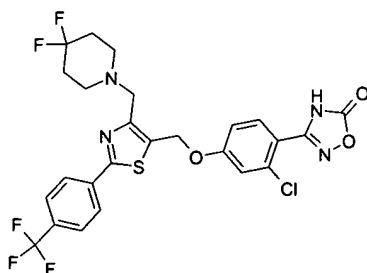
De acordo com o método descrito para 3-{4-[4-{[etil-(2-metóxi-
etil)-amino]-metil}-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-5-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-4H-
15 [1,2,4]oxadiazol-5-ona no exemplo 60, 3-{2-cloro-4-[4-dietilaminometil-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de éster 5-(3-cloro-4-ciano-fenoximetil)-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-4-ilmetílico do ácido metanossulfônico e dietilamina.

C₂₄H₂₂ClF₃N₄O₃S (538,98), MS(ESI): 539,1 (M+H⁺).

20

Exemplo 80

3-{2-Cloro-4-[4-(4,4-difluór-piperidin-1-ilmetil)-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

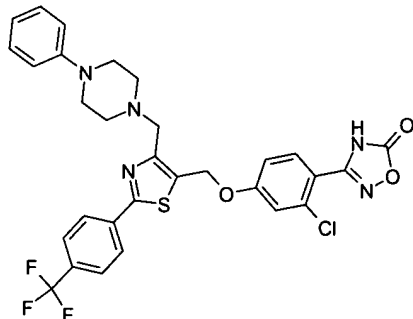


De acordo com o método descrito para 3-{4-[4-{[etil-(2-metóxi-
etil)-amino]-metil}-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-5-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-4H-
[1,2,4]oxadiazol-5-ona no exemplo 60, 3-{2-cloro-4-[4-(4,4-difluor-piperidin-1-
ilmetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol- 5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-
5 ona foi obtida a partir de éster 5-(3-cloro-4-ciano-fenoximetil)-2-(4-
trifluorometil-fenil)- tiazol-4-ilmetílico do ácido metanossulfônico e 4,4-difluor-
piperidina.

C₂₅H₂₀ClF₅N₄O₃S (586,97), MS(ESI): 587,1 (M+H⁺).

Exemplo 81

10 3-{2-Cloro-4-[4-(4-fenil-piperazin-1-ilmetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-
tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



De acordo com o método descrito para 3-{4-[4-{[etil-(2-metóxi-
etil)-amino]-metil}-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-5-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-4H-
[1,2,4]oxadiazol-5-ona no exemplo 60, 3-{2-cloro-4-[4-(4-fenil-piperazin-1-
ilmetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-
15 ona foi obtida a partir de éster 5-(3-cloro-4-ciano-fenoximetil)-2-(4-
trifluorometil-fenil)- tiazol-4-ilmetílico do ácido metanossulfônico e 4-fenil-
piperidina.

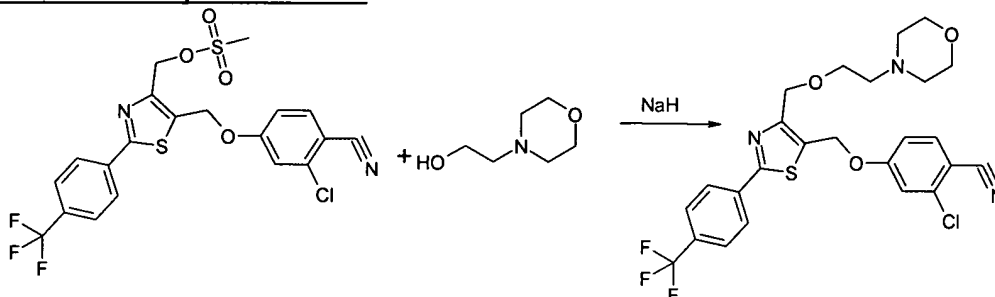
C₃₀H₂₅ClF₃N₅O₃S (628,08), MS(ESI): 628,1 (M+H⁺).

20 Exemplo 82

3-{2-Cloro-4-[4-(2-morfolinil-4-etoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-

tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

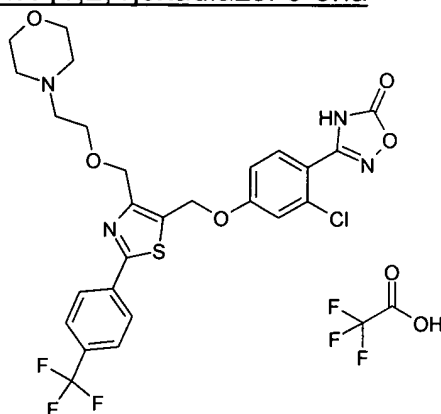
2-Cloro-4-[4-(2-morfolinil-4-etoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-
tiazol-5-ilmetóxi]-benzonitrila



- 120 mg de éster 5-(3-cloro-4-ciano-fenoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)- tiazol-4-ilmetílico do ácido metanossulfônico foram dissolvidos em 5 ml N-(2-hidroxiet)morfolina. 10 mg de hidreto de sódio foram adicionados e a mistura reacional foi agitada a 50°C por uma hora. 10 ml de água foram adicionados e a mistura reacional foi extraída com 50 ml de etila acetato. A camada orgânica foi separada e lavada duas vezes com 20 ml de salmoura.
- 10 A camada orgânica foi seca em MgSO_4 e o solvente foi então removido a vácuo. O resíduo foi purificado por RP-HPLC para obter 40 mg de 2-cloro-4-[4-(2-morfolinil-4-etoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-benzonitrila como seu sal de trifluoracetato.

- 15 $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S} \cdot \text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$ (652,02), MS(ESI): 538,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

3-{2-Cloro-4-[4-(2-morfolinil-4-etoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-
tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



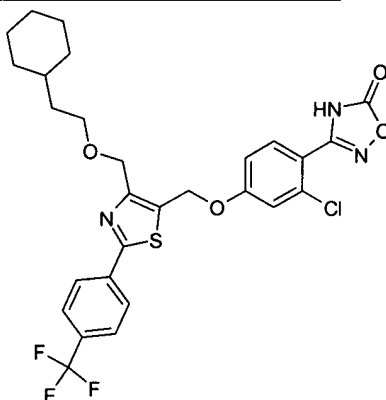
De acordo com o método descrito para 3-{4-[4-{[etil-(2-metóxi-etil)-amino]-metil}-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-5-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-4H-

[1,2,4]oxadiazol-5-ona no exemplo 60, 3-{2-cloro-4-[4-(2-morfolinil-4-etoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de 2-cloro-4-[4-(2-morfolinil-4-etoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-benzonitrila. O composto foi obtido como seu sal de trifluoracetato.

C₂₆H₂₄ClF₃N₄O₅S.C₂H₃F₃O₂ (711,04), MS(ESI): 597,3 (M+H⁺).

Exemplo 83

3-{2-Cloro-4-[4-(2-ciclo-hex-etoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



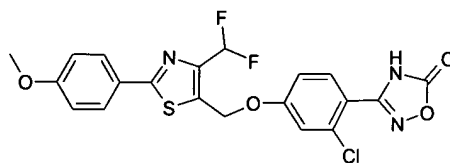
De acordo com o método descrito para 3-{2-cloro-4-[4-(2-morfolinil-4-etoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona no exemplo 82 e 3-{4-[4-{[etil-(2-metóxi-etil)-amino]-metil}-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-5-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona no exemplo 60, 3-{2-cloro-4-[4-(2-ciclo-hex-etoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de éster 5-(3-cloro-4-ciano-fenoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-ilmetílico do ácido metanossulfônico e 2-ciclo-hexiletanol.

C₂₈H₂₇ClF₃N₃O₄S (594,06), MS(ESI): 594,3 (M+H⁺).

O exemplo a seguir foi obtido de acordo com o processo A:

Exemplo 84

3-{2-Cloro-4-[4-difluorometil-2-(4-metóxi-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



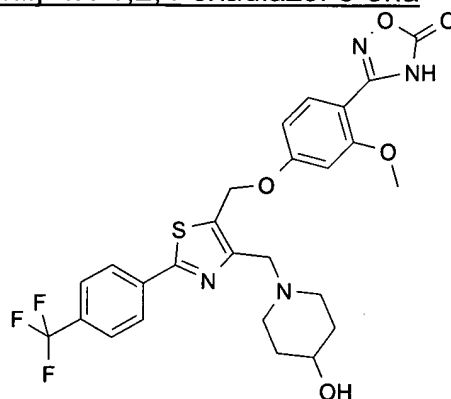
De acordo com o método descrito para 3-(2-cloro-4-{4-metil-2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etila]-oxazol-5-ilmetóxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona no exemplo 54, 3-{2-cloro-4-[4-difluorometil-2-(4-metóxi-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de 5-clorometil-4-difluorometil-2-(4-metóxi-fenil)-tiazol e 2-Cloro-4-hidróxi-benzonitrila.

C₂₀H₁₄ClF₂N₃O₄S (465,87), MS(ESI): 466,0 (M+H⁺).

Os exemplos a seguir foram preparados de acordo com o processo D:

Exemplo 85

3-{4-[4-(4-Hidróxi-piperidin-1-ilmetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

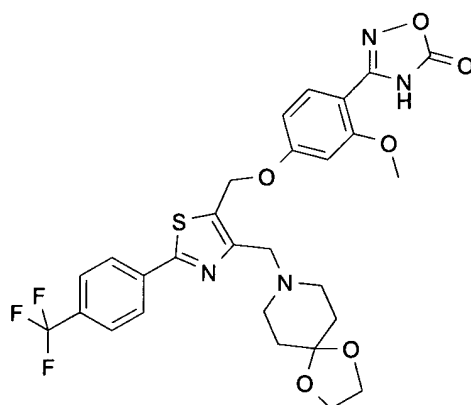


De acordo com o método descrito para 3-{4-[4-(4-metanossulfon-piperazin-1-ilmetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, 3-{4-[4-(4-hidróxi-piperidin-1-ilmetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de éster 5-[3-metóxi-4-(5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3-)-fenoximetil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-ilmetílico do ácido metanossulfônico e 4-hidróxi-piperidina.

C₂₆H₂₅F₃N₄O₅S (562,57), MS(ESI): 563 (M+H⁺).

Exemplo 86

3-{4-[4-(1,4-Dioxa-8-aza-espiro[4,5]dec-8-ilmetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

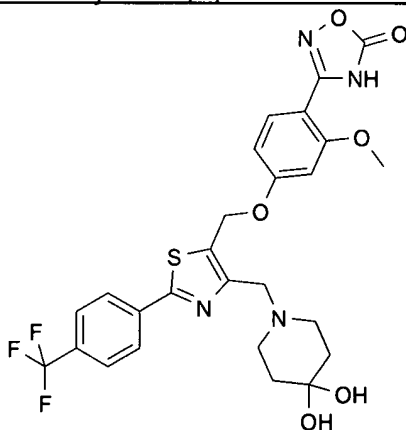


De acordo com o método descrito para 3-{4-[4-(4-metanossulfon-piperazin-1-ilmetil)-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, 3-{4-[4-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]dec-8-ilmetil)-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de éster 5-[3-metóxi-4-(5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3-)-fenoximetil]-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-4-ilmetílico do ácido metanossulfônico e 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]decano.

C₂₈H₂₇F₃N₄O₆S (604,61), MS(ESI): 605 (M+H⁺).

Exemplo 87

10 3-{4-[4-(4,4-Di-hidróxi-piperidin-1-ilmetil)-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



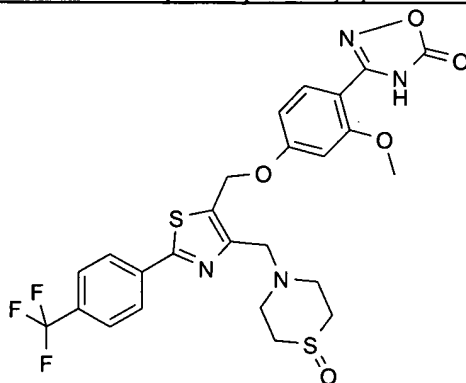
A uma suspensão de 10 mg de 3-{4-[4-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]dec-8-ilmetil)-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona em 2 ml de dioxano foi adicionado 0,5 ml de uma solução aquosa a 6 N de ácido clorídrico. A mistura resultante foi aquecida até 50°C por 2 horas e em seguida despejada em uma solução aquosa saturada de carbonato ácido de sódio e extraída com etila acetato. Os extra-

tos orgânicos foram lavados com água, secos em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados à pressão reduzida. O produto bruto foi recristalizado em acetonitrila para dar 6 mg de 3-{4-[4-(4,4-di-hidróxi-piperidin-1-ilmetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona como um sólido amarelado.

C₂₆H₂₅F₃N₄O₆S (578,57), MS(ESI): 579 (M+H⁺).

Exemplo 88

3-{2-Metóxi-4-[4-(1-oxo-1⁴-tiomorfolinil-4-ilmetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

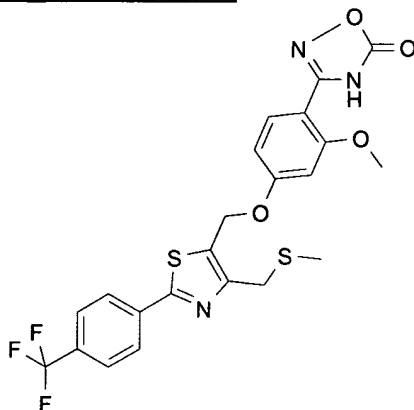


A uma solução de 80 mg de 3-{2-metóxi-4-[4-tiomorfolinil-4-ilmetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona em 1 ml de metanol foram adicionados 2 ml de uma solução a 2 N de ácido clorídrico em éter dietílico. A mistura resultante foi concentrada à pressão reduzida. A uma solução do resíduo em 1 ml de acetonitrila foram adicionados 1 ml de água e 88 mg de Oxone®. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora, e em seguida despejada em água e extraída com diclorometano. Os extratos orgânicos foram lavados com água, secos em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados à pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (gradiente de metanol em diclorometano) para dar 10,5 mg de 3-{2-metóxi-4-[4-(1-oxo-1⁴-tiomorfolinil-4-ilmetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona como um sólido branco.

C₂₅H₂₃F₃N₄O₅S₂ (580,61), MS(ESI): 581 (M+H⁺).

Exemplo 89

3-{2-Metóxi-4-[4-metilsulfanilmetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



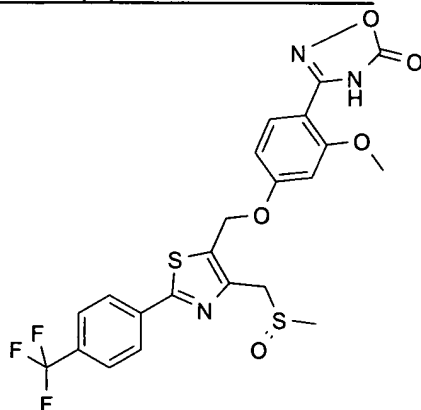
A uma solução de 200 mg de éster 5-[3-metóxi-4-(5-oxo-4,5-di-
 5 hidro-[1,2,4]oxadiazol-3-)-fenoximetil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-ilmetílico
 do ácido metanossulfônico em 5 ml de dimetilformamida foram adicionados
 50,3 mg de metóxido de sódio. A mistura resultante foi aquecida em um tubo
 vedado até 90°C com irradiação com micro-ondas por 5 minutos e concen-
 trada à pressão reduzida. O resíduo foi recuperado em etila acetato, lavado
 10 com água e concentrado à pressão reduzida. O produto bruto foi purificado
 por cromatografia em coluna sobre sílica gel (gradiente de acetona em diclo-
 rometano) para dar 55 mg de 3-{2-metóxi-4-[4-metilsulfanilmetil-2-(4-
 trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona.

C₂₂H₁₈F₃N₃O₄S₂ (509,53), MS(ESI): 510 (M+H⁺).

15

Exemplo 90

3-{4-[4-Metanossulfinilmetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

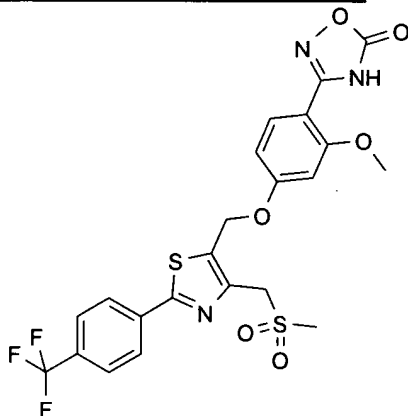


A uma solução de 32 mg de 3-{2-metóxi-4-[4-metilsulfanilmetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona em 4 ml de dimetilformamida foram adicionados 15 mg de ácido metacloroperbenzoico. A mistura resultante foi agitada por 45 minutos à temperatura ambiente, e em seguida despejada em água e extraída com diclorometano. Os extratos orgânicos foram lavados com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e concentrados à pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (gradiente de metanol em diclorometano) para dar 25 mg de 3-{4-[4-metanossulfonilmetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona como um sólido branco que foi ainda purificação por trituração com éter diisopropílico.

C₂₂H₁₈F₃N₃O₅S₂ (525,53), MS(ESI): 526 (M+H⁺).

Exemplo 91

15 3-{4-[4-Metanossulfonilmetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



A uma suspensão de 35 mg de 3-{2-metóxi-4-[4-metilsulfanilmetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona em 4 ml de acetonitrila foram adicionados 1 ml de água e 84 mg de Oxone®. A mistura resultante foi agitada por uma noite à temperatura ambiente, e em seguida despejada em água e extraída com diclorometano. Os extratos orgânicos foram lavados com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e concentrados à pressão reduzida. O produto bruto foi triturado com diclorometano/ metanol/tetrahidrofurano/acetona para dar 26 mg de 3-{4-[4-metanossulfonilmetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-

ilmetóxi]-2-metóxi-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona como um sólido branco.

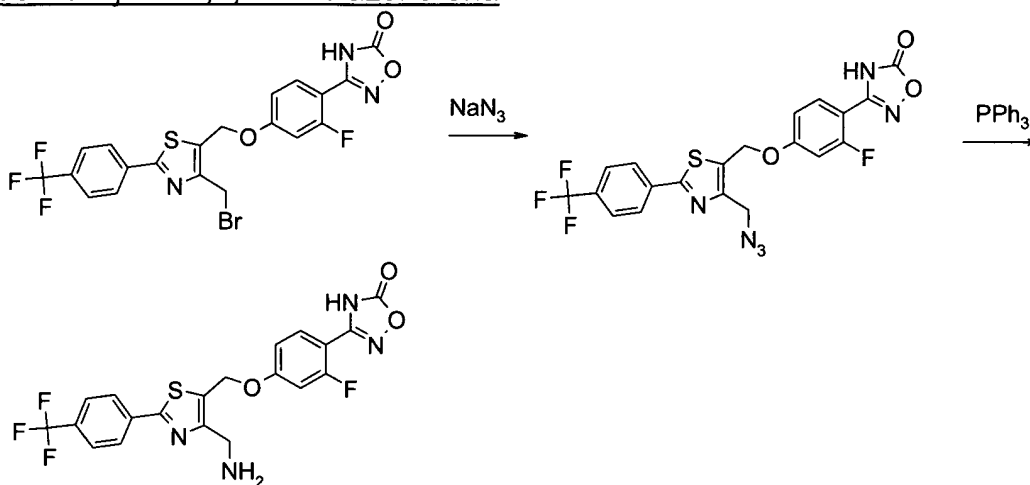
C₂₂H₁₈F₃N₃O₆S₂ (541,53), MS(ESI): 542 (M+H⁺).

Os exemplos a seguir foram preparados de acordo com o processo F:

5

Exemplo 92

3-{4-[4-Aminometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-flúor-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



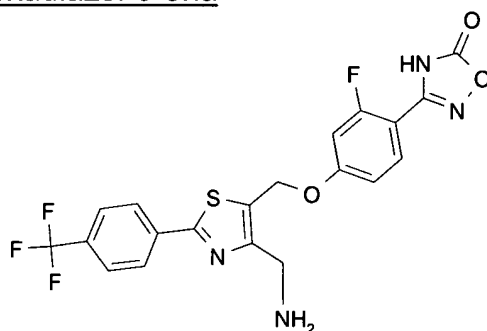
3-{4-[4-Azidometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-flúor-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

10

A uma solução de 126 mg de 3-{4-[4-bromometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-flúor-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona em 1,3 ml de dimetilformamida foram adicionados 43,5 mg de azida de sódio. A solução resultante foi agitada por 5 horas e em seguida concentrada à pressão reduzida para dar 118 mg de 3-{4-[4-azidometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-flúor-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona que foi usada na etapa seguinte sem purificação posterior.

15

3-{4-[4-Aminometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-flúor-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

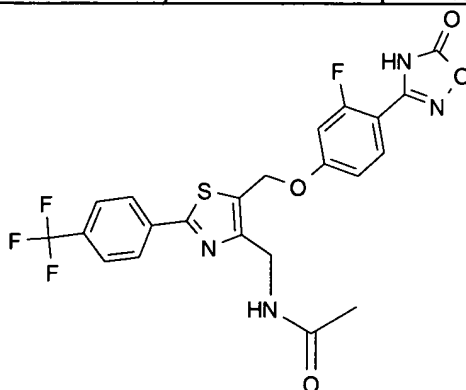


A uma mistura de 118 mg de 3-{4-[4-azidometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-flúor-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona em 0,25 ml de dimetilformamida e 0,022 ml de água foram adicionados 31 mg de trietilfosfina. A mistura resultante foi agitada por 20 horas à temperatura ambiente e em seguida concentrada à pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (gradiente de diclorometano 100 a diclorometano 90/ metanol 10/água 1/ácido acético 1) seguido de cromatografia em uma coluna SCX Waters com um gradiente de CH₂Cl₂/MeOH 30/70 a 7N NH₃ em MeOH para dar 5,5 mg de 3-{4-[4-aminometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-flúor-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona.

C₂₀H₁₄F₄N₄O₃S (466,42), MS(ESI): 467 (M+H⁺).

Exemplo 93

N-[5-[3-Flúor-4-(5-oxo-4,5-di-hidro-1,2,4-oxadiazol-3-)-fenoximetil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-ilmetil]-acetamida



A uma suspensão de 53,3 mg de 3-{4-[4-aminometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-flúor-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona em 1 ml de diclorometano foram adicionados 27 mg de piridina e 19 mg de anidrido acético. A mistura resultante foi agitada por 1,5 hora à temperatura ambiente e em seguida uma gota de piridina e anidrido acético foram adicionados. Depois de agitar por 25 minutos à temperatura ambiente, ela foi despejada em água e extraída com diclorometano. Os extratos orgânicos foram secos em sulfato de magnésio, filtrados, e concentrados à pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (gradiente de diclorometano 100 a diclorometano 90/ metanol

10/água 1/ácido acético 1) para dar 6,2 mg de N-[5-[3-flúor-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-)-fenoximetil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-ilmetil]-acetamida.

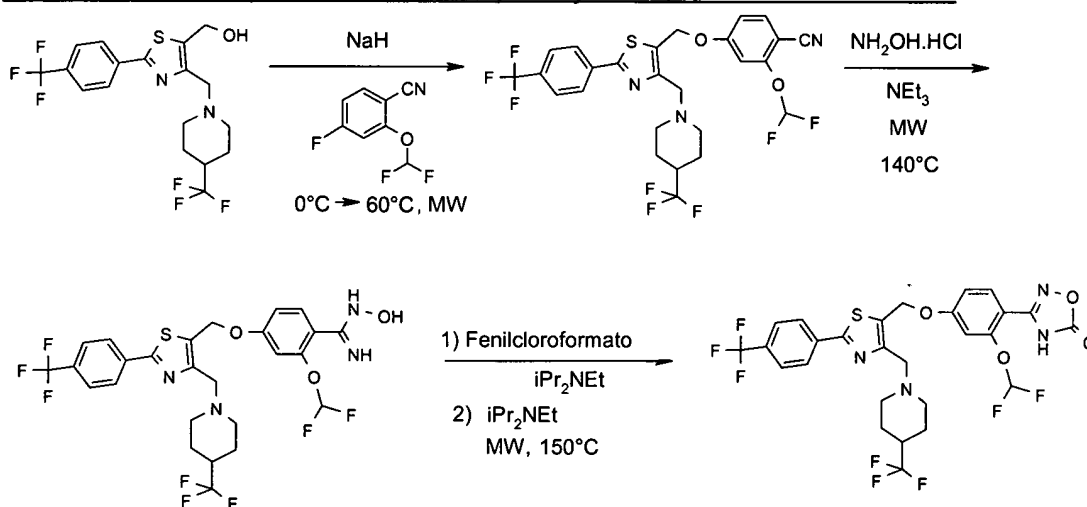
C₂₂H₁₆F₄N₄O₄S (508,45), MS(ESI): 509 (M+H⁺).

5

Os exemplos a seguir foram preparados de acordo com B:

Exemplo 94

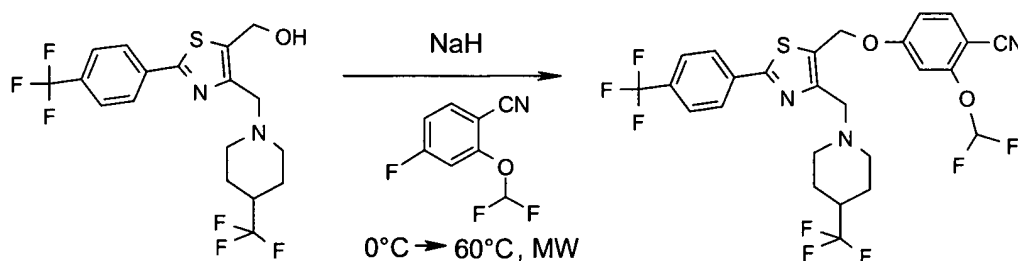
3-{2-Difluorometóxi-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



2-Difluorometóxi-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-

10

piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-benzonitrila



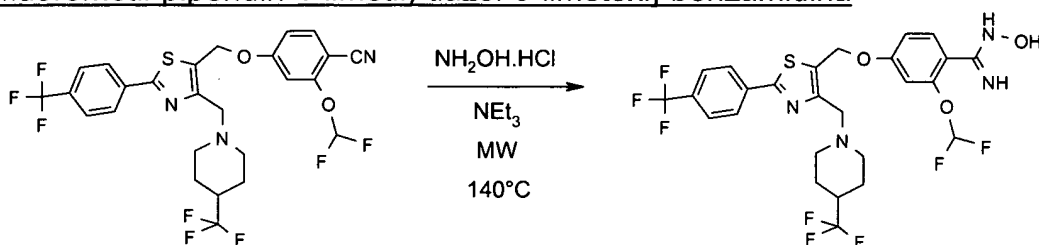
15

A uma solução de 3 g de [2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-]-metanol em 12 ml de dimetilformamida a 5°C foram adicionados 319 mg de uma suspensão a 55% de hidreto de sódio em óleo mineral. A mistura resultante foi agitada por 30 minutos a 5°C. 4,7 ml da solução resultante foram lentamente adicionados a uma solução de 319 mg de 2-difluorometóxi-4-flúor-benzonitrila em 1,2 ml de dimetilformamida a 5°C. A mistura resultante foi agitada a 5°C deixando a temperatura subir até a temperatura ambiente. Ela foi então aquecida em um tubo

aquecido até 60°C com irradiação com micro-ondas por 15 minutos. Depois de ser deixada esfriar até a temperatura ambiente, a mistura foi despejada em água e extraída com diclorometano. Os extratos orgânicos foram secos em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados à pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (gradiente de heptano 100 a heptano 50/ etila acetato 50) para dar 0,83 g de 2-difluorometóxi-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-benzonitrila.

C₂₆H₂₂F₈N₃O₂S (592,54), MS(ESI): (M+H⁺) 593,1 (M+H⁺).

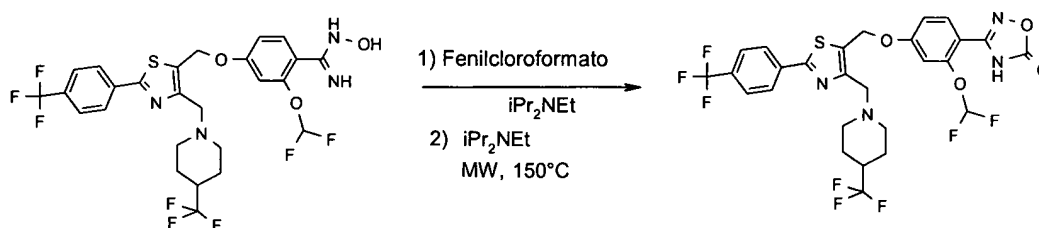
10 2-Difluorometóxi-N-hidróxi-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-benzamidina



A uma solução de 830 mg de 2-difluorometóxi-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-benzonitrila em 13 ml de metanol foram adicionados 5,7 ml de trietilamina seguidos de 430 mg de cloridrato de hidroxilamina. A mistura resultante foi aquecida em um tubo vedado até 140°C com irradiação com micro-ondas por 30 minutos. Depois de ser deixada esfriar até a temperatura ambiente, a mistura foi despejada em água e extraída com diclorometano. Os extratos orgânicos foram secos em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados à pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (gradiente de heptano 100 a heptano 60/ etila acetato 40) para dar 480 mg de 2-difluorometóxi-N-hidróxi-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-benzamidina.

C₂₆H₂₄F₈N₄O₃S (624,56), MS(ESI): 625,0 (M+H⁺).

25 3-{2-Difluorometóxi-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

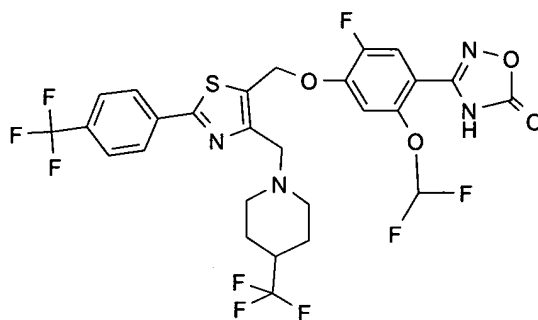


A uma solução de 475 mg de 2-difluorometóxi-N-hidróxi-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-benzamidina em 7,8 ml de tetrahidrofurano a 0°C foram adicionados 1,8 ml de di-isopropiletilamina seguidos de 0,1 ml de cloroformiato de fenila. A mistura resultante foi agitada por 5 minutos a 0°C e em seguida despejada em água e extraída com diclorometano. Os extratos orgânicos foram secos em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados à pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido 7,8 ml de tetrahidrofurano e 0,33 ml de di-isopropiletilamina. A solução resultante foi aquecida em um tubo vedado até 150°C sob irradiação com micro-ondas por 15 minutos. Depois de ser deixada esfriar até a temperatura ambiente, a mistura foi despejada em água e extraída com diclorometano. Os extratos orgânicos foram secos em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados à pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (éter di-isopropílico 100 seguido de um gradiente de diclorometano 100 a diclorometano 90/ metanol 10) seguido de uma outra cromatografia em coluna de sílica gel (gradiente de diclorometano 100 a diclorometano 90/ tetrahidrofurano 10) para dar 70 mg de 3-{2-difluorometóxi-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona.

C₂₇H₂₂F₈N₄O₄S (650,55), MS(ESI): 651,2 (M+H⁺).

Exemplo 95

3-{2-Difluorometóxi-5-flúor-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

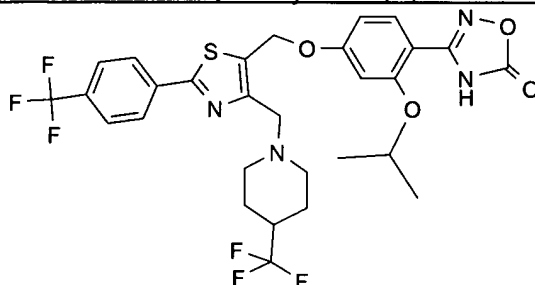


De acordo com o método descrito para 3-{2-difluorometóxi-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, 3-{2-difluorometóxi-5-flúor-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de [2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-]-metanol e 2-difluorometóxi-4,5-diflúor-benzonitrila.

C₂₇H₂₁F₉N₄O₄S (668,54), MS(ESI): 669,9 (M+H⁺).

Exemplo 96

10 3-{2-Isopropóxi-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



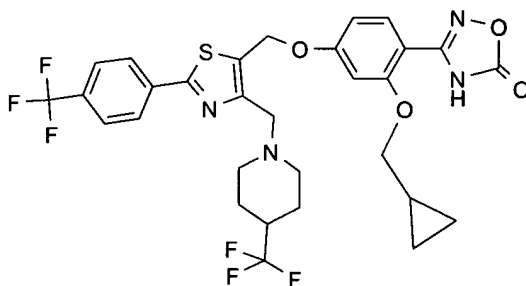
De acordo com o método descrito para 3-{2-difluorometóxi-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, 3-{2-isopropóxi-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de [2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-]-metanol e 4-flúor-2-isopropóxi-benzonitrila.

C₂₉H₂₈F₆N₄O₄S (642,63), MS(ESI): 643,0 (M+H⁺).

Exemplo 97

20 3-{2-Ciclopropilmetóxi-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-

ona



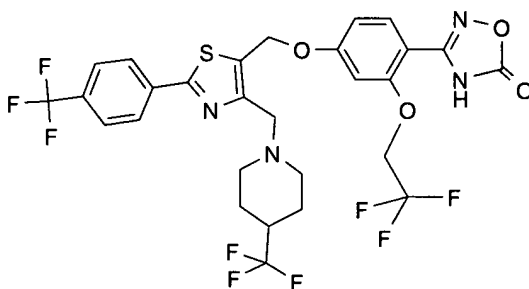
De acordo com o método descrito para 3-{2-difluorometóxi-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, 3-{2-ciclopropilmetóxi-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de [2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-]-metanol e 2-ciclopropilmetóxi-4-flúor-benzonitrila.

C₃₀H₂₈F₆N₄O₄S (654,64), MS(ESI): 656,1 (M+H⁺).

10

Exemplo 98

3-{2-(2,2,2-Triflúor-etóxi)-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



De acordo com o método descrito para 3-{2-difluorometóxi-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, 3-{2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de [2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-]-metanol e 4-flúor-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzonitrila.

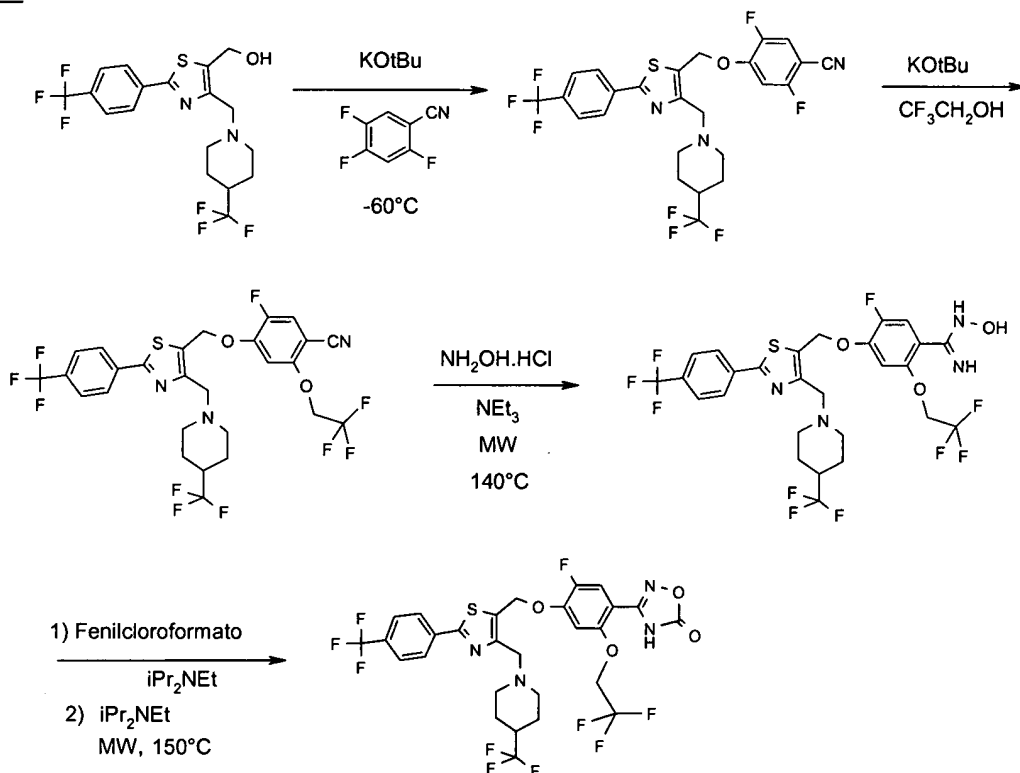
20

C₂₈H₂₃F₉N₄O₄S (682,57), MS(ESI): 683,1 (M+H⁺).

O exemplo a seguir foi preparado de acordo com o processo C:

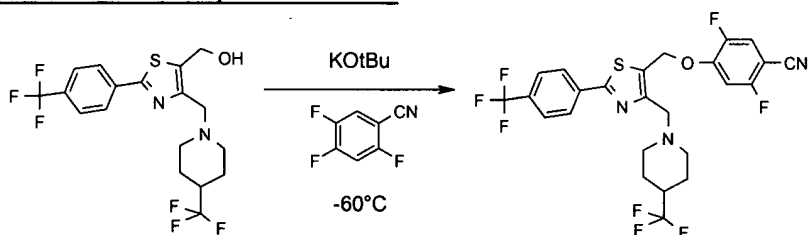
Exemplo 99

3-{5-Flúor-2-(2,2,2-trifluór-etóxi)-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



5

2,5-Difluór-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-benzonitrila

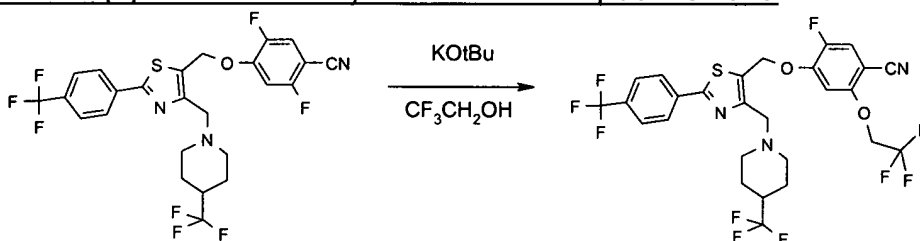


A uma solução de 800 mg de [2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-]-metanol em 4 ml de tetrahidrofurano a 5°C foram lentamente adicionados 2,13 ml de uma solução a um molar de ter-butoxido de potássio em ter-butanol. Depois de agitar a 5°C por 30 minutos, a solução resultante foi lentamente adicionada a uma solução de 296 mg de 2,4,5-trifluór-benzonitrila em 1 ml de tetrahidrofurano a -60°C. A mistura resultante foi agitada por 1 hora a -60°C e em seguida agitada por

uma noite deixando a temperatura subir até a temperatura ambiente. Ela foi em seguida despejada em água e extraída com diclorometano. Os extratos orgânicos foram secos em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados à pressão reduzida. O produto bruto foi recristalizado a partir de metanol e lavado com éter di-isopropílico para dar 890 mg de 2,5-difluór-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-benzonitrila.

C₂₅H₁₉F₈N₃OS (561,50), MS(ESI): 563,1 (M+H⁺).

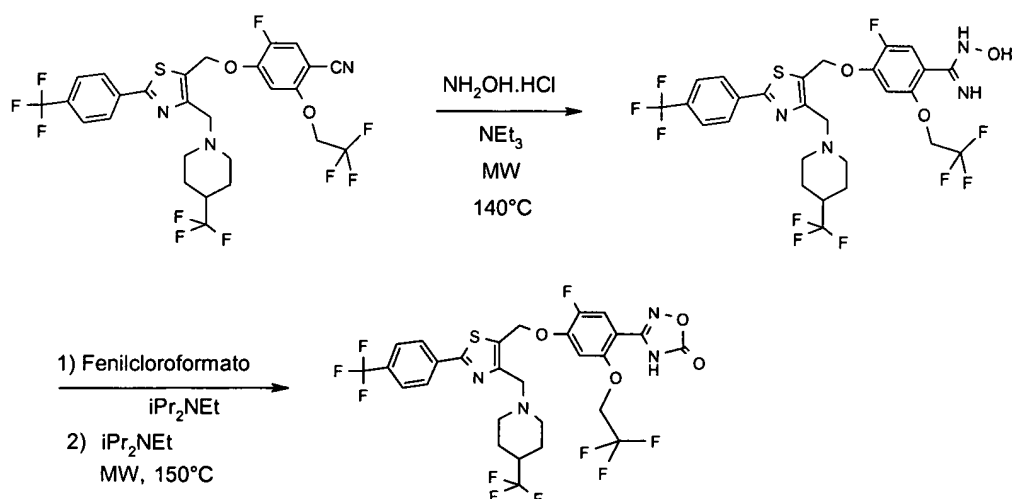
5-Flúor-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-benzonitrila



A uma solução de 190 mg de trifluoretanol em 1,16 ml de tetra-hidrofurano a 5°C foram lentamente adicionados 2,2 ml de uma solução a um molar de ter-butóxido de potássio em ter-butanol. Depois de agitar a 5°C por 30 minutos, a solução resultante foi lentamente adicionada a uma solução de 890 mg de 2,5-difluór-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-benzonitrila em 3,1 ml de tetrahidrofurano a -60°C. A mistura resultante foi agitada por uma noite deixando a temperatura subir até a temperatura ambiente. Ela foi em seguida despejada em água e extraída com diclorometano. Os extratos orgânicos foram secos em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados à pressão reduzida. O produto bruto foi triturado com éter di-isopropílico e filtrado para dar 410 mg de 5-flúor-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-benzonitrila como um sólido branco.

C₂₇H₂₁F₁₀N₃O₂S (641,54), MS(ESI): 642,1 (M+H⁺).

3-{5-Flúor-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



De acordo com o método descrito para 3-{2-difluorometóxi-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, 3-{5-flúor-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de 5-flúor-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-benzonitrila.

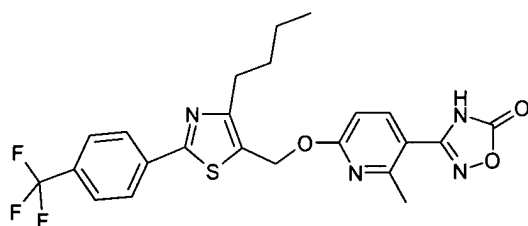
C₂₈H₂₂F₁₀N₄O₄S (700,56), MS(ESI): 701,9 (M+H⁺).

A 3-{5-flúor-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona também pode ser preparada de acordo com o método descrito para 3-{2-difluorometóxi-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de [2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-]-metanol e 4,5-diflúor-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzonitrila.⁹

O exemplo a seguir foi preparado de acordo com o processo B:

Exemplo 100

3-{6-[4-But-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metil-piridin-3-}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



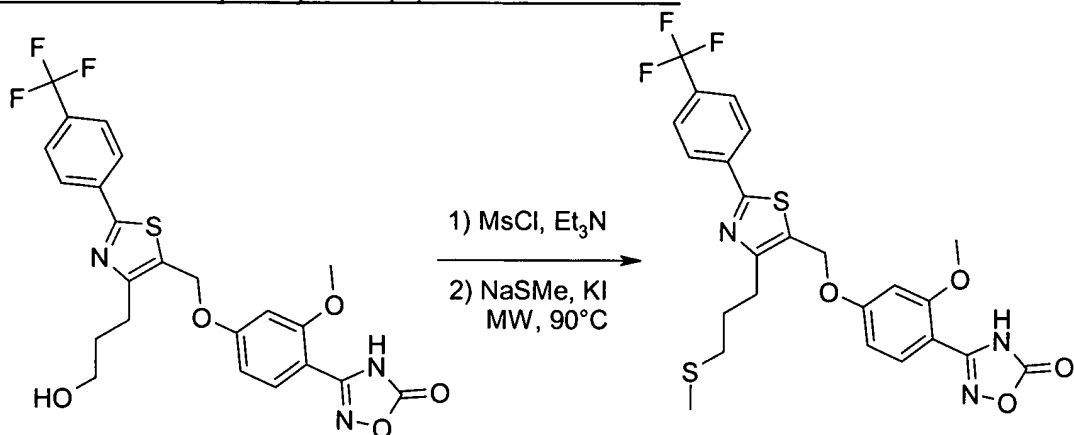
De acordo com o método descrito no exemplo 1, 3-{6-[4-But-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metil-piridin-3-}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de [4-But-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-]-metanol¹⁰ e comercialmente disponível 6-Flúor-2-metil-nicotinonitrila.

5 C₂₃H₂₁F₃N₄O₃S (490,51), MS(ESI): 491 (M+H⁺).

Os exemplos a seguir foram preparados de acordo com o processo D:

Exemplo 101

10 3-{2-Metóxi-4-[4-(3-metilsulfan-propil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



15 A uma solução de 100 mg de 3-{4-[4-(3-hidroxi-propil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona em 1 ml de dimetilformamida a 0°C foram adicionados 0,077 ml de trietilamina e 0,015 ml de cloreto de metanossulfon. A mistura resultante foi agitada a 0°C por 30 minutos e em seguida concentrada à pressão reduzida. O produto foi dissolvido em 3 ml de dimetilformamida. À solução resultante foram adicionados 5,5 mg de metanotiolato de sódio e 13 mg de iodeto de potássio. A mistura reacional foi aquecida por 10 minutos até 90°C com irradiação com micro-ondas em um tubo vedado. Ela foi em seguida concentra-

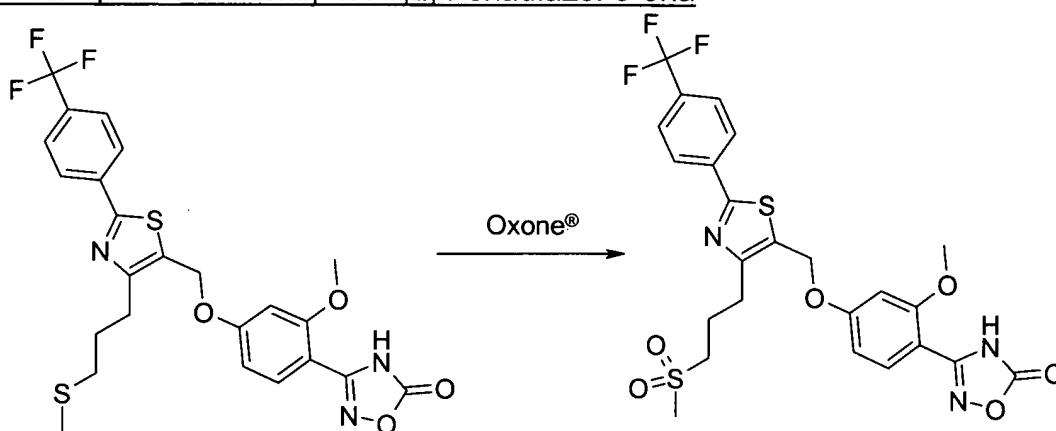
¹⁰ EP1586573

da à pressão reduzida, recuperada em diclorometano, lavada com água, seca em sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada à pressão reduzida para dar 20 mg de 3-{2-metóxi-4-[4-(3-metilsulfan-propil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona.

5 C₂₄H₂₂F₃N₃O₄S₂ (537,58), MS(ESI): 538 (M+H⁺).

Exemplo 102

3-{4-[4-(3-Metanossulfon-propil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

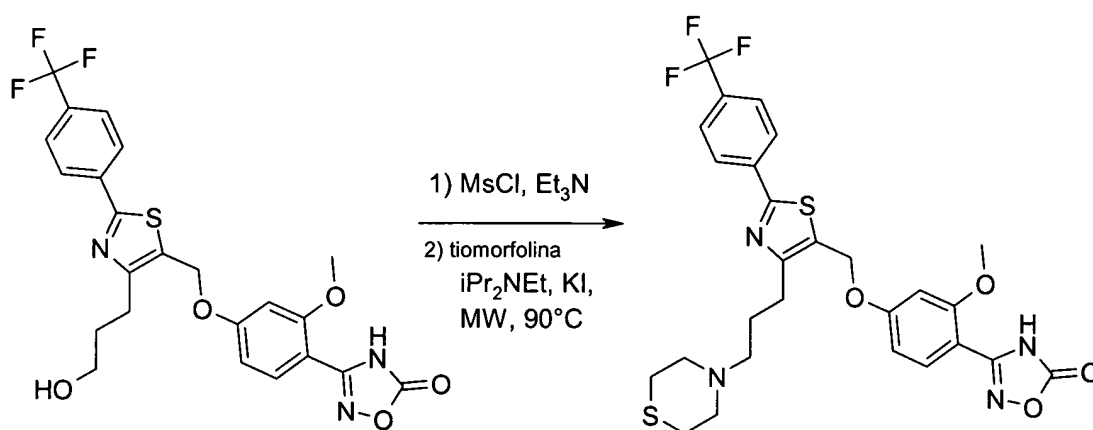


A uma suspensão de 60 mg de metóxi-4-[4-(3-metilsulfan-propil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona em 2 ml de acetonitrila e 0,5 ml de água foram adicionados 230 mg de Oxone® (peroximonossulfato de potássio). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas e em seguida despejada em etila acetato/água. A camada orgânica foi separada, lavada com uma solução aquosa saturada de Na₂S₂O₃, seca em sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi triturado com 1 ml de acetonitrila e filtrado para dar 16 mg de 3-{4-[4-(3-metanossulfon-propil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona como um sólido bege.

20 C₂₄H₂₂F₃N₃O₆S₂ (569,58), MS(ESI): 570 (M+H⁺).

Exemplo 103

3-{2-Metóxi-4-[4-(3-tiomorfolinil-4-propil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

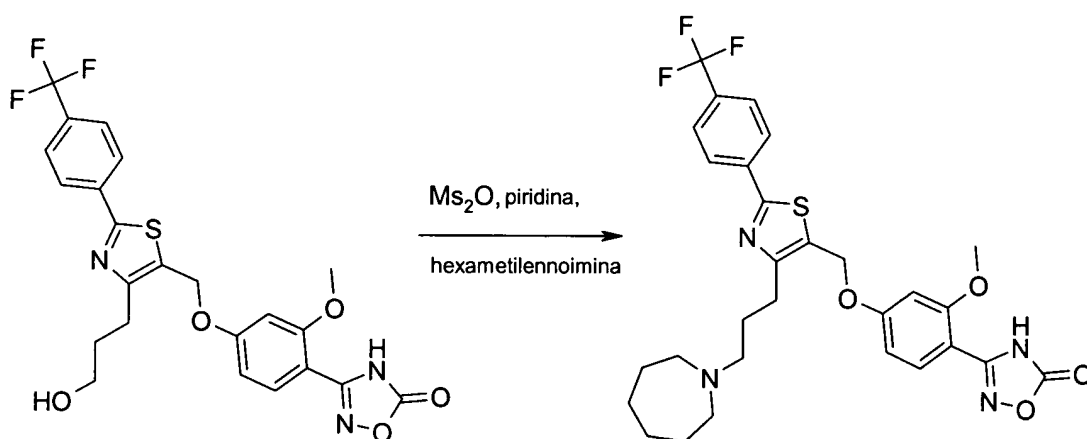


A uma solução de 50 mg de 3-{4-[4-(3-hidroxi-propil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona em 1,5 ml de dimetilformamida a 0°C foram adicionados 0,015 ml de trietilamina e 0,008 ml de cloreto de metanossulfon. A mistura resultante foi agitada a 0°C por 30 minutos e em seguida concentrada à pressão reduzida, recuperada em diclorometano, lavada com água, seca em sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada à pressão reduzida. O produto bruto foi dissolvido em 4 ml de dimetilformamida. À solução resultante foram adicionados 0,012 ml de tiomorfolina, 0,017 ml de di-isopropiletila amina e 29 mg de iodeto de potássio. A mistura reacional foi aquecida até 90°C por 10 minutos sob irradiação com micro-ondas em um tubo vedado. Ela foi em seguida concentrada à pressão reduzida, recuperada em diclorometano, lavada com água, seca em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (gradiente de metanol em diclorometano), triturado em acetonitrila e filtrado para dar 5,3 mg de 3-{2-metóxi-4-[4-(3-tiomorfolinil-4-propil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona.

C₂₇H₂₇F₃N₄O₄S₂ (592,66), MS(ESI): 593 (M+H⁺).

Exemplo 104

3-{2-Metóxi-4-[4-(3-per-hidro-azepin-1-propil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

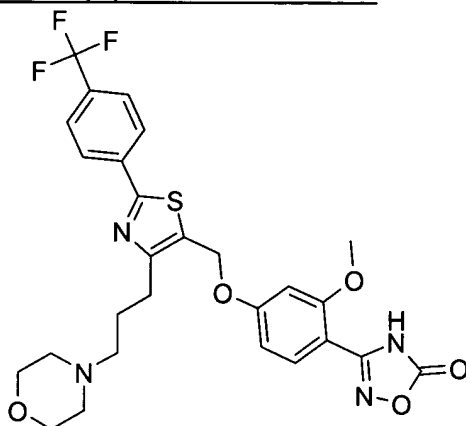


7A uma mistura de 150 mg de 3-{4-[4-(3-hidroxi-propil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona em 6 ml de acetonitrila foram adicionados 0,100 ml de piridina e 0,200 ml de anidrido metanossulfônico. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 5 horas e em seguida 0,250 ml de hexametilennoimina foi adicionado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por uma noite e em seguida concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparatória em fase normal acoplada a em (gradiente de metanol 5 em diclorometano contendo NH₄OH), e em seguida precipitado a partir de diclorometano/pentano para dar 26 mg de 3-{2-metóxi-4-[4-(3-per-hidro-azepin-1-propil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona como um sólido branco.

C₂₉H₃₁F₃N₄O₄S (588,65), MS(ESI): 589 (M+H⁺).

Exemplo 105

15 3-{2-Metóxi-4-[4-(3-morfolinil-4-propil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

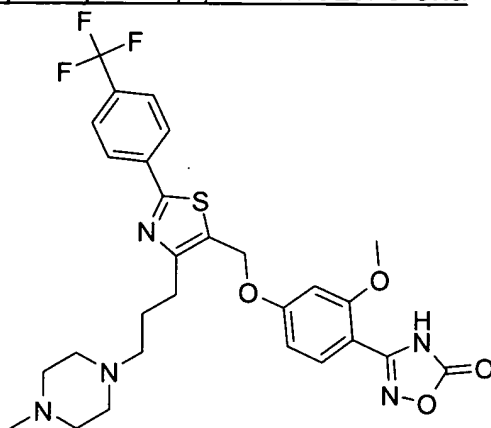


De acordo com o método descrito 3-{2-metóxi-4-[4-(3-per-hidro-azepin-1-propil)-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, 3-{2-metóxi-4-[4-(3-morfolinil-4-propil)-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de 3-{4-[4-(3-hidróxi-propil)-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona e morfolina.

C₂₇H₂₇F₃N₄O₅S (576,60), MS(ESI): 577 (M+H⁺).

Exemplo 106

10 3-{2-Metóxi-4-[4-[3-(4-metil-piperazin-1-)-prop]-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

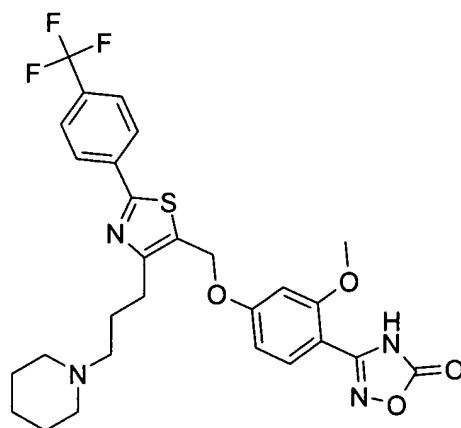


De acordo com o método descrito 3-{2-metóxi-4-[4-(3-per-hidro-azepin-1-propil)-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, 3-{2-metóxi-4-[4-[3-(4-metil-piperazin-1-)-prop]-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de 3-{4-[4-(3-hidróxi-propil)-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona e 1-metilpiperazina.

C₂₈H₃₀F₃N₅O₄S (589,64), MS(ESI): 590 (M+H⁺).

Exemplo 107

20 3-{2-Metóxi-4-[4-(3-piperidin-1-propil)-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

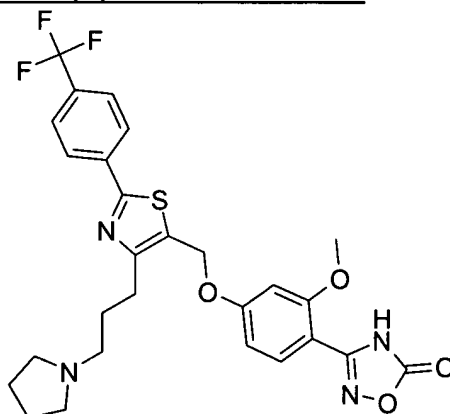


De acordo com o método descrito 3-{2-metóxi-4-[4-(3-per-hidro-
azepin-1-propil)-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-
oxadiazol-5-ona, 3-{2-metóxi-4-[4-(3-piperidin-1-propil)-2-(4-trifluometil-
fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de 3-
5 {4-[4-(3-hidróxi-propil)-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-
4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona e piperidina.

C₂₈H₂₉F₃N₄O₄S (574,63), MS(ESI): 575 (M+H⁺).

Exemplo 108

10 3-{2-Metóxi-4-[4-(3-pirrolidin-1-propil)-2-(4-trifluometil-fenil)-
tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



De acordo com o método descrito 3-{2-metóxi-4-[4-(3-per-hidro-
azepin-1-propil)-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-
oxadiazol-5-ona, 3-{2-metóxi-4-[4-(3-pirrolidin-1-propil)-2-(4-trifluometil-
fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de 3-
15 {4-[4-(3-hidróxi-propil)-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-
4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona e pirrolidina.

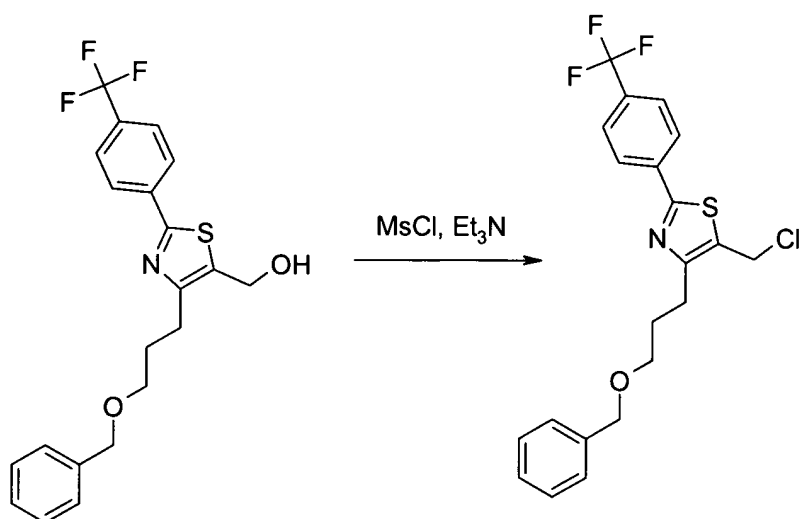
C₂₇H₂₇F₃N₄O₄S (560,60), MS(ESI): 561 (M+H⁺).

Os exemplos a seguir foram preparados de acordo com o processo D, sendo que as duas primeiras etapas reacionais foram realizadas de acordo com o processo B:

Exemplo 109

- 5 3-{2-Flúor-4-[4-(3-morfolinil-4-propil)-2-(4-trifluometil-fenil)-
tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

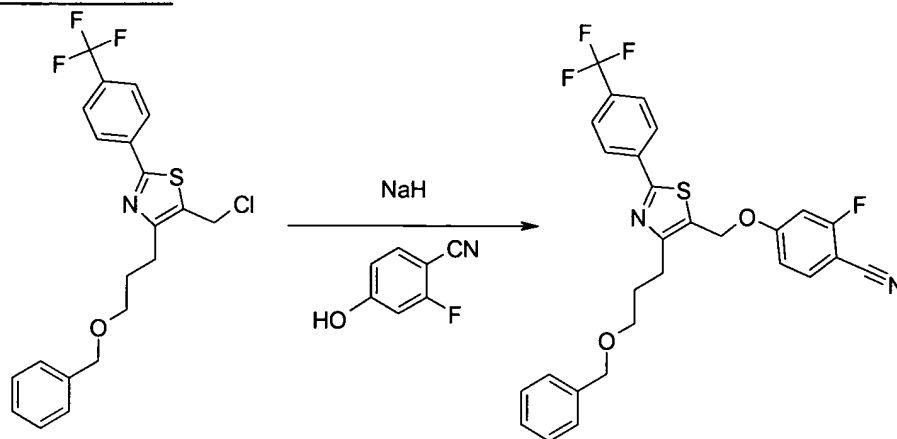




A uma solução agitada de 1,5 g de {4-[3-(benzilóxi)prop]-2-[4-(trifluorometil)fen]-1,3-tiazol-5-} metanol em 15 ml de diclorometano foram adicionados 0,484g de cloreto de metanossulfonila e 1,03 ml de trietilamina. A solução foi agitada por 2 horas à temperatura ambiente. A mistura foi diluída com diclorometano e despejada em água. A camada aquosa foi separada e extraída três vezes com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de magnésio, filtradas e concentradas à pressão reduzida para dar 1,65 g de produto bruto como um óleo amarelo. Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel (heptano 90/ etila acetato 10) deu 0,840 g de 4-(3-benzilóxi-propil)-5-clorometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol.

C₂₁H₁₉ClF₃NOS (425,90), MS(ESI): 426 (M+H⁺).

4-[4-(3-Benzilóxi-propil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-flúor-benzonitrila

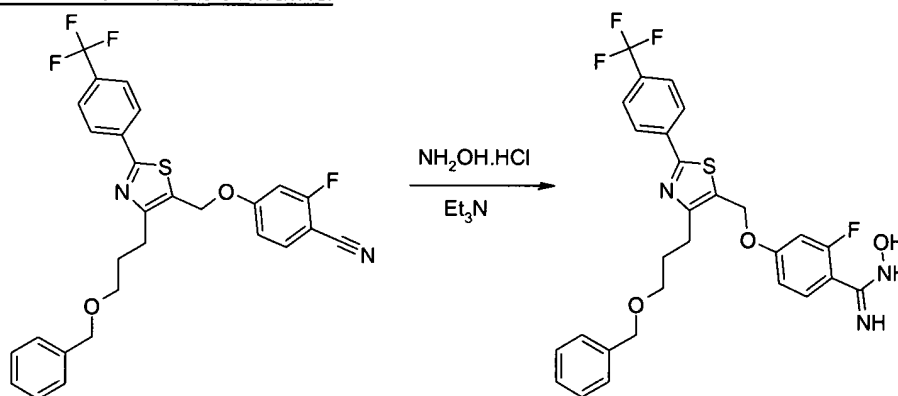


A uma solução agitada de 0,82 g de 4-(3-benzilóxi-propil)-5-

clorometil-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol em 12 ml de DMF a 0°C foram adicionados 0,1 g de NaH 55 %. A mistura reacional foi agitada a 0°C por 10 minutos e em seguida 2-0,264 g de flúor-4-hidroxibenzonitrila foram adicionados a esta temperatura. A mistura reacional foi agitada a 0°C por 1 hora e 30, deixada esquentar até a temperatura ambiente e em seguida agitada por 4 horas à temperatura ambiente. O solvente foi removido e o resíduo resultante foi recuperado em diclorometano e em seguida água foi adicionada. Depois de decantação e separação, a camada aquosa foi extraída três vezes com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, secas em sulfato de magnésio, filtradas e concentradas à pressão reduzida para dar 0,91 g de produto bruto como um óleo amarelo. Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel (heptano 1/ éter 1) deu 840 mg de 4-[4-(3-benzilóxi-propil)-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-flúor-benzonitrila como uma espuma branca.

15 C₂₈H₂₂F₄N₂O₂S (526,56), MS(ESI): 527 (M+H⁺).

4-[4-(3-Benzilóxi-propil)-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-flúor-N-hidróxi-benzamidina



A uma solução agitada de 0,84 g de 4-[4-(3-benzilóxi-propil)-2-(4-triflurometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-flúor-benzonitrila em 5 ml de tetrahydrofurano e 5,6 ml de metanol foram adicionados 1,14 g de cloridrato de hidroxilamina seguidos de 1,8 ml de trietilamina. A mistura reacional foi agitada à temperatura de refluxo por 2 horas e em seguida à temperatura ambiente por uma noite. A mistura reacional foi refluxada por mais 2 horas e em seguida concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi recuperado em diclorometano e em seguida água foi adicionada. A camada aquosa foi separada

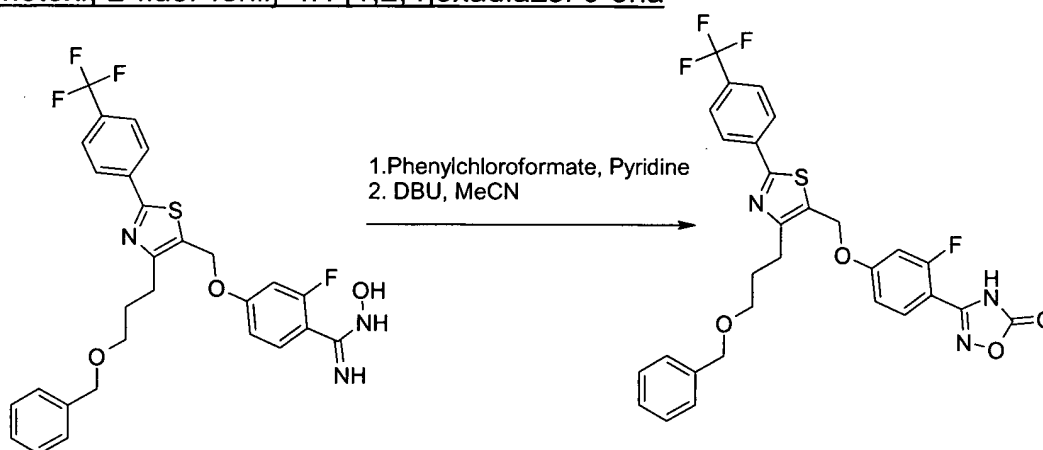
20

25

e extraída três vezes com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, secas em sulfato de magnésio, filtradas e concentradas à pressão reduzida para dar 0,840 g de produto bruto como uma goma amarela. Precipitação em heptano deu 620 mg de 4-[4-(3-benzilóxi-propil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-flúor-N-hidróxi-benzamidina como um pó bege.

C₂₈H₂₅F₄N₃O₃S (559,59), MS(ESI): 560 (M+H⁺).

3-{4-[4-(3-Benzilóxi-propil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-flúor-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

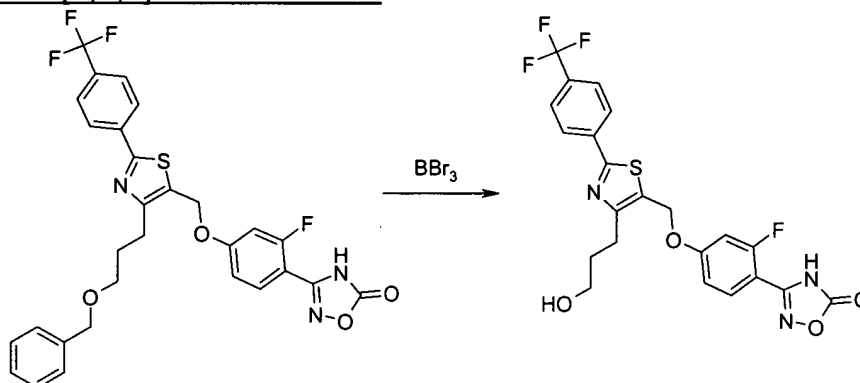


A uma suspensão agitada de 0,62 g de 4-[4-(3-benzilóxi-propil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-flúor-N-hidróxi-benzamidina em 17 ml de diclorometano a 0°C, em uma atmosfera de argônio, foram adicionados 0,23ml de piridina e 154 µl de cloroformiato de fenila. A mistura reacional foi agitada por 10 minutos a 0°C seguida de 1 hora à temperatura ambiente. A mistura reacional foi concentrada à pressão reduzida e o resíduo resultante foi recuperado em 10 ml de acetonitrila em uma atmosfera de argônio e 0,165 ml de 1,4-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por uma noite e em seguida aquecida até 40°C por 2 horas. A mistura reacional foi concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi recuperado em diclorometano e uma solução aquosa 1 M de NaH₂PO₄ foi adicionada. A camada aquosa foi separada e extraída três vezes com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, secas em sulfato de magnésio,, filtradas e concentradas à pressão reduzida para dar 770 mg de produto bruto

como um pó amarelo. Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel (heptano 1/ etila acetato 1) deu 150 mg seguido de lavagem em coluna com 100 % MeOH deu 320 mg do composto do título. No total, foram obtidos 470 mg de 3-{4-[4-(3-benzilóxi-propil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-flúor-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona como um pó branco.

C₂₉H₂₃F₄N₃O₄S (585,58), MS(ESI): 586 (M+H⁺).

3-{2-Flúor-4-[4-(3-hidróxi-propil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

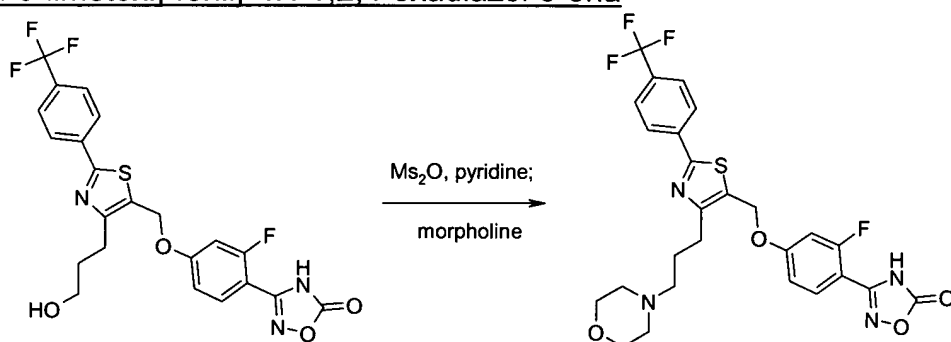


A uma solução agitada de 100 mg de 3-{4-[4-(3-benzilóxi-propil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-flúor-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona em 3 ml de diclorometano a -70°C foi adicionado 0,34 ml de uma solução 1 M de tribrometo de boro em diclorometano. Depois de 1 hora a -60°C, monitoramento por TLC (diclorometano/acetona 8/2) mostrou material de partida remanescente de modo que 1 ml de uma solução 1 M de tribrometo de boro em diclorometano foi adicionado. Depois de 10 minutos, a mistura reacional foi despejada em 30 ml de metanol e foi neutralizada com 5 ml de uma solução aquosa saturada de NaHCO₃. A suspensão foi filtrada e o filtrado foi concentrado à pressão reduzida. O resíduo foi recuperado em diclorometano e em seguida água foi adicionada. A camada aquosa foi separada e extraída três vezes com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de magnésio, filtradas e concentradas à pressão reduzida para dar 60 mg de produto bruto. Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel (diclorometano 1/ acetona 1) deu 13 mg de uma primeira batelada do composto do título (pureza > 95%) e 50 mg de uma segunda batelada do composto do título (pureza > 90%). A segunda

batelada foi novamente purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (diclorometano 90/metanol 10). Foi obtido um total de 48 mg de 3-{2-flúor-4-[4-(3-hidróxi-propil)-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona.

5 C₂₂H₁₇F₄N₃O₄S (495,46), MS(ESI): 496 (M+H⁺).

3-{2-Flúor-4-[4-(3-morfolinil-4-propil)-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

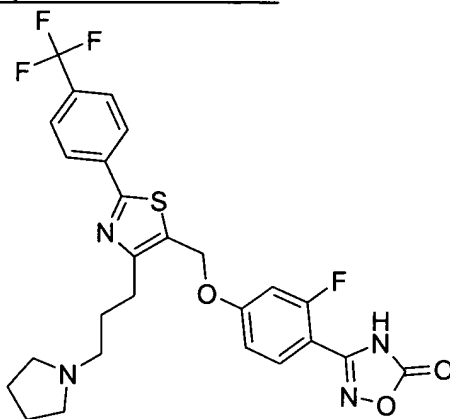


De acordo com o método descrito 3-{2-metóxi-4-[4-(3-per-hidro-azepin-1-propil)-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, 3-{2-flúor-4-[4-(3-morfolinil-4-propil)-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de 3-{2-flúor-4-[4-(3-hidróxi-propil)-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona e morfolina.

C₂₆H₂₄F₄N₄O₄S (564,56), MS(ESI): 565 (M+H⁺).

15 Exemplo 110

3-{2-Flúor-4-[4-(3-pirrolidin-1-propil)-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



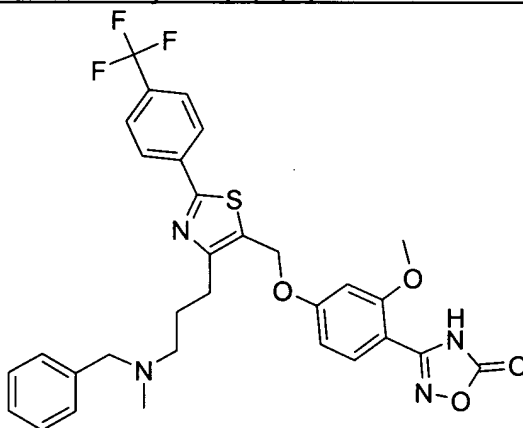
De acordo com o método descrito 3-{2-metóxi-4-[4-(3-per-hidro-

azepin-1-propil)-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, 3-{2-flúor-4-[4-(3-pirrolidin-1-propil)-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de 3-{2-flúor-4-[4-(3-hidróxi-propil)-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona e pirrolidina.

C₂₆H₂₄F₄N₄O₃S (548,56), MS(ESI): 549 (M+H⁺).

Exemplo 111

3-{4-[4-[3-(Benzil-metil-amino)-prop]-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

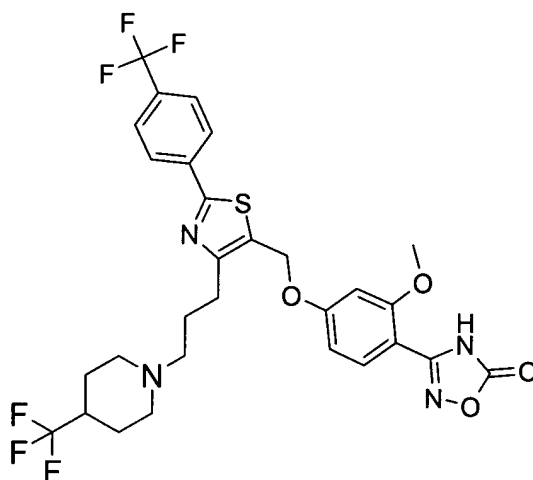


De acordo com o método descrito 3-{2-metóxi-4-[4-(3-per-hidro-azepin-1-propil)-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, 3-{4-[4-[3-(benzil-metil-amino)-prop]-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtida a partir de 3-{4-[4-(3-hidróxi-propil)-2-(4-trifluometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona e benzil-metil-amina.

C₃₁H₂₉F₃N₄O₄S (610,66), MS(ESI): 611 (M+H⁺).

Exemplo 112

3-(2-Metóxi-4-{2-(4-trifluometil-fenil)-4-[3-(4-trifluorometil-piperidin-1-)-prop]-tiazol-5-ilmetóxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

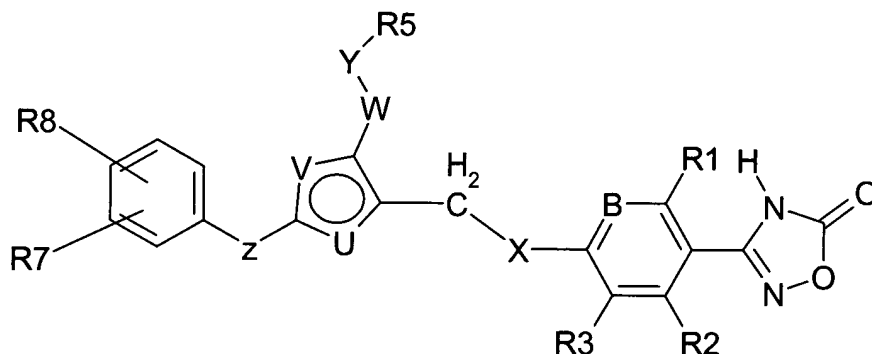


De acordo com o método descrito para 3-{2-metóxi-4-[4-(3-per-
hidro-azepin-1-propil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-4H-1,2,4-
oxadiazol-5-ona, 3-(2-metóxi-4-{2-(4-trifluorometil-fenil)-4-[3-(4-trifluorometil-
piperidin-1-)-prop]-tiazol-5-ilmetóxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obti-
5 da a partir de 3-{4-[4-(3-hidróxi-propil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-
ilmetóxi]-2-metóxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona e 4-trifluorometil-
piperidina.

C₂₉H₂₈F₆N₄O₄S (642,63), MS(ESI): 643 (M+H⁺).

REIVINDICAÇÕES

1. Compostos, caracterizados pelo fato de que apresentam fórmula I:



5 fórmula I

na qual

B é C(R4) ou N;

10 R1 é H, halogênio, (C1-C8) alquila, (C0-C4) alquilenio-O-
(C0-C4) alquilenio-H, (C0-C2) alquilenio-O-(C0-C2) alquilenio-(C3-C6) cicloal-
quila, SCH3, CN, onde alquila e alquilenio são não-substituídos ou mono-, bi-
ou trissubstituídos com F;

R2,R3,R4 são independentemente

15 H, halogênio, (C1-C8) alquila, (C0-C4) alquilenio-O-
(C0-C4) alquilenio-H, SCH3, CN, onde alquila e alquilenio são não-
substituídos ou mono-, bi- ou trissubstituídos com F;

X é O, S, S(O), S(O)2, O-CH2, S-CH2, CH2-O, CH2-S;

um de U e V é N o outro é S ou O;

20 W é uma ligação, (C1-C8) alquilenio, (C2-C8) alquenileno,
(C0-C6) alquilenio-(C3-C6) cicloalquilenio, (C3-C6) cicloalquilenio-(C1-C6)
alquilenio, onde alquilenio e alquenileno e cicloalquilenio são não-substituídos
ou mono-, di- ou trissubstituídos com OH e F;

Y é uma ligação, O, S, S(O), S(O)2, N(R6) e

25 R5 é H, (C1-C8) alquila, (C0-C4) alquilenio-(C3-C13) ciclo-
alquila, (C0-C4) alquilenio-(C6-C14) arila, (C2-C8) alquenila, (C0-C4) alquile-
no-(C3-C15) heterocicloalquila, (C0-C4) alquilenio-(C3-C15) heterocicloal-

quenila, (C0-C4) alquilenno-(C5-C15) heteroarila, (C0-C4) alquilenno-CO-(C1-C4) alquila,
 (C0-C4) alquilenno-CO-(C0-C4) alquilenno-(C3-C13)cicloalquila, (C0-C4) alquilenno-CO-(C0-C4) alquilenno-(C6-C10)arila, (C0-C4) alquilenno- CO-(C0-C4)
 5 alquilenno- (C3-C15) heterocicloalquila, (C0-C4) alquilenno- CO-(C0-C4) alquilenno- (C3-C15) heterocicloalquenila, (C0-C4) alquilenno- CO-(C0-C4) alquilenno- (C5-C15) heteroarila, SO₂-(C1-C4)alquila, SO₂-(C0-C4) alquilenno-(C3-C13)cicloalquila, SO₂-(C0-C4) alquilenno-(C6-C10) arila, SO₂-(C0-C4) alquilenno-(C3-C15) heterocicloalquila, SO₂-(C0-C4) alquilenno-(C3-C15) heterocicloalquenila, SO₂-(C0-C4) alquilenno-(C5-C15) heteroarila, CO-O-(C0-C4) alquilenno-(C6-C10) arila, CO-O-(C1-C4) alquila, CO-O-(C0-C4) alquilenno-(C3-C13)cicloalquila, CO-O-(C0-C4) alquilenno-(C3-C15)heterocicloalquila, CO-O-(C0-C4) alquilenno-(C3-C15)heterocicloalquenila, CO-O-(C0-C4) alquilenno-(C5-C15)heteroarila, CO-N((C0-C4) alquilenno-H)-(C0-C4) alquilenno-(C6-C10) arila, CO-N((C0-C4) alquilenno-H)-(C0-C4) alquilenno-H, CO-N((C0-C4) alquilenno-H)-(C0-C4) alquilenno- (C3-C13)cicloalquila, CO-N((C0-C4) alquilenno-H)-(C0-C4) alquilenno- (C3-C15) heterocicloalquila, CO-N((C0-C4) alquilenno-H)-(C0-C4) alquilenno- (C3-C15) heterocicloalquenila, CO-N((C0-C4) alquilenno-H)-(C0-C4) alquilenno- (C5-C15) heteroarila, SO₂-N((C0-C4)alquilenno-H)-(C0-C4)alquilenno-(C6-C10)arila, SO₂-N((C0-C4)alquilenno-H)-(C0-C4)alquilenno-H, SO₂-N((C0-C4) alquilenno-H)-(C0-C4)alquilenno-(C3-C13)cicloalquila, SO₂-N((C0-C4)alquilenno-H)-(C0-C4)alquilenno-(C3-C15) heterocicloalquila, SO₂-N((C0-C4)alquilenno-H)-(C0-C4)alquilenno-(C3-C15) heterocicloalquenila, SO₂-N((C0-C4)alquilenno-H)-(C0-C4)alquilenno-(C5-C15) heteroarila onde alquila e alquilenno são não-substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos com F, S-(C1-C4) alquila, SO-(C1-C4) alquila, SO₂-(C1-C4) alquila, CO-N((C0-C4) alquilenno-H)-(C0-C4) alquilenno-H, N((C0-C4) alquilenno-H)-(C0-C4) alquilenno-H, CO-O(C1-C4) alquila, (C1-C4) alquila e O-(C0-C4) alquilenno-H e onde cicloalquila, arila, heterocicloalquila, heterocicloalquenila e heteroarila são não-substituídas ou mono-, di- ou trissubstituídas com F, Cl, Br, CF₃, (C1-C4) alquila e (C0-C4)-alquilenno-O-(C0-C4) alquilenno-H,

com a condição de que,

se Y é S, S(O) ou S(O)₂, então

R5 é diferente de SO₂-(C1-C4)alquila, SO₂-(C0-C4)alquileno-(C3-C13)cicloalquila, SO₂-(C0-C4)alquileno-(C6-C10)arila, SO₂-(C0-C4)alquileno-(C3-C15)heterocicloalquila, SO₂-(C0-C4)alquileno-(C3-C15)heterocicloalquenila, SO₂-(C0-C4)alquileno-(C5-C15)heteroarila, SO₂-N((C0-C4)alquileno-H)-(C0-C4)alquileno-(C6-C10)arila, SO₂-N((C0-C4)alquileno-H)-(C0-C4)alquileno-H, SO₂-N((C0-C4)alquileno-H)-(C0-C4)alquileno-(C3-C13)cicloalquila, SO₂-N((C0-C4)alquileno-H)-(C0-C4)alquileno-(C3-C15)heterocicloalquila, SO₂-N((C0-C4)alquileno-H)-(C0-C4)alquileno-(C3-C15)heterocicloalquenila, SO₂-N((C0-C4)alquileno-H)-(C0-C4)alquileno-(C5-C15)heteroaril;

com a condição de que,

se Y é uma ligação ou O, então

15 Z é diferente de uma ligação ou
Y é uma ligação,

com a condição de que

R5 é CN, (C1-C8) alquila mono-, di- ou trissubstituídas com F, CO-(C1-C4) alquila, CO-N((C0-C4) alquileno-H)-(C0-C4) alquileno-H, SO₂-N((C0-C4) alquileno-H)-(C0-C4) alquileno-H, N((C0-C4) alquileno-H)-CO-(C0-C4) alquileno-H, (C1-C6) alquileno-(C3-C13) cicloalquila, (C3-C15) heterocicloalquila, (C3-C15) heterocicloalquenila, (C5-C15) heteroaril;

ou

25 Y é O,

com a condição de que

R5 é (C1-C8) alquila mono-, di- ou trissubstituída com F, CO-(C1-C4) alquila, CO-O-(C0-C4) alquileno-(C6-C10) arila, CO-O-(C0-C4) alquileno-(C3-C13)cicloalquila, CO-O-(C0-C4) alquileno-(C3-C15) heterocicloalquila, CO-O-(C0-C4) alquileno-(C3-C15)heterocicloalquenila, CO-O-(C0-C4) alquileno-(C5-C15)heteroarila, CO-N((C0-C4) alquileno-H)-(C0-C4) alquileno-H, CO-N((C0-C4) alquileno-H)-(C0-C4) alquileno-(C6-C10)

arila, CO-N((C0-C4)alquilenno-H)-(C0-C4) alquilenno-(C3-C13)cicloalquila, CO-
 N((C0-C4)alquilenno-H)-(C0-C4)alquilenno-(C3-C15)heterocicloalquila, CO-
 N((C0-C4)alquilenno-H)-(C0-C4)alquilenno-(C3-C15)heterocicloalquenila, CO-
 N((C0-C4)alquilenno-H)-(C0-C4) alquilenno-(C3-C13)cicloalquila, CO-N((C0-
 5 C4)alquilenno-H)-(C0-C4)alquilenno-(C5-C15)heteroarila, (C0-C4) alquilenno-
 (C3-C13) cicloalquila, (C0-C4) alquilenno-(C3-C15) heterocicloalquila, (C0-C4)
 alquilenno-(C3-C15) heterocicloalquenila, (C0-C4) alquilenno-(C5-C15) hetero-
 arila, (C0-C4) alquilenno-N((C0-C4) alquilenno-H)-(C0-C4) alquilenno-H, (C0-C4)
 alquilenno-N((C0-C4) alquilenno-H)-(C0-C4) alquilenno-(C3-C13)cicloalquila,
 10 (C0-C4) alquilenno-N((C0-C4) alquilenno-H)-(C0-C4) alquilenno-(C6-C10)arila,
 (C0-C4) alquilenno-N((C0-C4) alquilenno-H)-(C0-C4) alquilenno-(C3-
 C15)heterocicloalquila, (C0-C4) alquilenno-N((C0-C4) alquilenno-H)-(C0-C4)
 alquilenno-(C3-C15)heterocicloalquenila, (C0-C4) alquilenno-N((C0-C4) alquile-
 lenno-H)-(C0-C4) alquilenno-(C5-C15)heteroaril;

15 R6 é H, (C1-C8) alquila, (C2-C8) alquenila, (C0-C4) alquile-
 lenno-(C3-C6) cicloalquila , onde alquila e alquenila são não-substituídas ou
 mono-, di- ou trissubstituídas com F e O-(C0-C4)-alquilenno-H;

R5 e R6 junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão li-
 gados (Y = N(R6)) formam um (C3-C15)-heterocicloalquila, um (C3-C15)-
 20 heterocicloalquenila ou um (C5-C15)-heteroarila que pode conter adicional-
 mente 1 a 3 heteroátomos N, O, S onde ainda os heteroátomos podem ser
 oxidados e que é não-substituído ou mono-, di- ou trissubstituído com halo-
 gênio, CN, CF₃, (C1-C4) alquila, (C0-C4) alquilenno-(C3-C6) cicloalquila, (C0-
 C4) alquilenno-O-(C0-C4) alquilenno-H, (C0-C4) alquilenno-O-(C0-C4) alquilenno-
 25 (C3-C6) cicloalquila, (C0-C4) alquilenno-O-(C0-C4) alquilenno-(C6-C10)arila,
 (C0-C4)alquilenno-O-(C0-C4)alquilenno-(C3-C15) heterocicloalquila, (C0-
 C4)alquilenno-O-(C0-C4)alquilenno-(C3-C15) heterocicloalquenila, (C0-
 C4)alquilenno-O-(C0-C4)alquilenno-(C5-C15) heteroarila, (C0-C4) alquilenno-S-
 (C1-C4) alquila, (C0-C4) alquilenno-SO-(C1-C4) alquila, (C0-C4) alquilenno-
 30 SO₂-(C1-C4) alquila, (C0-C4) alquilenno-CO-(C1-C4) alquila, (C0-C4) alquile-
 lenno-CO-(C6-C10)arila, (C0-C4) alquilenno-CO-(C3-C15)heterocicloalquila, (C0-
 C4) alquilenno-CO-(C3-C15)heterocicloalquenila, (C0-C4) alquilenno-CO-(C5-

C15)heteroarila, (C0-C4) alquilenos-CO-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos-H, (C0-C4)alquilenos-CO-N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C3-C6)cicloalquila, (C0-C4)alquilenos-CO-N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C6-C10)arila, (C0-C4)alquilenos-CO-N((C0-C4)alquilenos-H)-
 5 (C0-C4)alquilenos-(C3-C15)heterocicloalquila, (C0-C4)alquilenos-CO-N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C3-C15)heterocicloalquenila, (C0-C4)alquilenos-CO-N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C5-C15) heteroarila, (C0-C4) alquilenos-N((C0-C4) alquilenos-H)-CO-(C1-C4) alquila, (C0-C4) alquilenos-N((C0-C4) alquilenos-H)-CO-(C0-C4) alquilenos-(C3-C6) cicloalquila,
 10 (C0-C4) alquilenos-N((C0-C4) alquilenos-H)-CO-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10)arila, (C0-C4)alquilenos-N((C0-C4) alquilenos-H)-CO-(C0-C4)alquilenos-(C3-C15)heterocicloalquila, (C0-C4)alquilenos-N((C0-C4) alquilenos-H)-CO-(C0-C4)alquilenos-(C3-C15)heterocicloalquenila, (C0-C4)alquilenos-N((C0-C4) alquilenos-H)-CO-(C0-C4)alquilenos-(C5-C15)heteroarila, (C0-C4) alquilenos-(C6-C14) arila e (C0-C4) alquilenos-(C3-C15) heterocicloalquila, (C0-C4) alquilenos-(C3-C15) heterocicloalquenila, (C0-C4) alquilenos-(C5-C15) heteroarila sendo que heteroarila, heterocicloalquila e heterocicloalquenila podem ser mono- ou dissustituídos com um resíduo oxo e onde alquila pode ser não-sustituído ou mono-, di- ou trissustituído com F;

20 Z é uma ligação, (C1-C8) alquilenos, (C2-C8) alquenilenos, (C2-C8) alquilidenos, (C1-C6) alquilenos-O-(C1-C6) alquilenos;

R7, R8 são independentemente selecionados do grupo que consiste em H, halogênio, (C1-C8) alquila, (C0-C4) alquilenos-O-(C0-C4) alquilenos-H, SCF3, SF5, S(O)2CF3, (C0-C4) alquilenos-O-(C6-C12) arila, (C0-
 25 C4) alquilenos (C6-C12) arila, NO2, onde alquila e alquilenos são não-sustituídos ou mono-, di- ou trissustituídos com F e arila é não-sustituída ou mono-, di- ou trissustituída com halogênio, (C1-C4) alquila ou O-(C1-C4) alquila ;

em todas as suas formas estereoisoméricas, formas enantioméricas
 30 ricas e misturas em qualquer proporção, e seus sais fisiologicamente aceitáveis e formas tautoméricas.

2. Compostos de fórmula I de acordo com a reivindicação 1,

caracterizados pelo fato de que:

R2,R3 são independentemente

H, halogênio, (C1-C8) alquila, (C0-C4) alquilenos-O-(C0-C4) alquilenos-H, SCH₃, CN, onde alquila e alquilenos são não-substituídos ou mono, di- ou trissubstituídos com F;

R4 é H, (C1-C8) alquila, (C0-C4) alquilenos-O-(C0-C4) alquilenos-H onde alquila e alquilenos são não-substituídos ou mono, di- ou trissubstituídos com F.

3. Compostos de fórmula I de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizados pelo fato de que:

B é C(R4) e

R4 é H.

4. Compostos de fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizados pelo fato de que:

R1 é halogênio, (C1-C4) alquila, (C0-C4) alquilenos-O-(C0-C2) alquilenos-H, O-(C0-C2) alquilenos-(C3-C6) cicloalquila, onde alquila e alquilenos são não-substituídos ou mono, di- ou trissubstituídos com F.

5. Compostos de fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizados pelo fato de que:

W é (C1-C3) alquilenos;

Y é N(R6) e

R5 e R6 junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados (Y = N(R6)) formam um (C3-C7)-heterocicloalquila, um (C4-C7)-heterocicloalquenila ou um (C5-C8)-heteroarila que pode conter adicionalmente 1 a 2 heteroátomos N, O, S e que é não-substituído ou mono- ou dissubstituído com F, CF₃, (C1-C3) alquila, (C0-C3) alquilenos-O-(C0-C3) alquilenos-H, SO₂-(C1-C3) alquila, CO-(C1-C3) alquila, CO-NH₂, NH-CO-(C1-C3) alquila, fenila, (C5-C6) heteroarila, (C3-C7) heterocicloalquila e (C4-C7) heterocicloalquenila, sendo que heterocicloalquila, heterocicloalquenila e heteroarila podem ser mono- ou dissubstituídos com um resíduo oxo.

6. Compostos de fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizados pelo fato de que:

- W é (C1-C3) alquilenos;
- Y é N(R6) e
- R5 é H, (C1-C4) alquila, (C0-C3) alquilenos-(C3-C7) cicloalquila, (C0-C3) alquilenos-fenila, (C0-C3) alquilenos-(C3-C7) heterocicloalquila, (C0-C4) alquilenos-(C4-C7) heterocicloalquênila, (C0-C3) alquilenos-(C5-C6) heteroarila, CO-(C0-C3) alquila, CO-O-fenila, onde alquila e alquilenos podem ser mono-, di- ou trissubstituídos com F, S-(C1-C3) alquila, SO-(C1-C3) alquila, SO₂-(C1-C3) alquila, N((C0-C3) alquilenos-H)-(C0-C3) alquilenos-H, CO-O(C1-C3) alquila e O-(C0-C3) alquilenos-H e onde cicloalquila, fenila, heterocicloalquila, heterocicloalquênila e heteroarila são mono-, di- ou trissubstituídos com F e (C0-C4)-alquilenos-O-(C0-C4) alquilenos-H;
- R6 é H, (C1-C3) alquila ou (C0-C3) alquilenos-(C3-C6) cicloalquila, onde alquila é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituídas com O-(C0-C4)-alquilenos-H; ou
- Y é S, S(O), S(O)₂ e
- R5 é (C1-C3) alquila ou (C0-C3) alquilenos-(C3-C6) cicloalquila, onde alquila é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída com F; ou
- Y é O e
- R5 é (C1-C4) alquila mono-, di- ou trissubstituída com F, CO-(C1-C3) alquila, (C0-C3) alquilenos-(C3-C6) cicloalquila, (C0-C3) alquilenos-(C3-C7) heterocicloalquila, (C0-C3) alquilenos-(C5-C8) heteroaril; ou
- Z é -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -CH=CH-.
7. Compostos de fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizados pelo fato de que:
- V é N e U é O; ou
- V é N e U é S.
8. Compostos de fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizados pelo fato de que:
- X é O ou O-CH₂.
9. Compostos de fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizados pelo fato de que:
- W é uma ligação ou -CH₂-.

10. Compostos de fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizados pelo fato de que:

R7 está na posição para.

11. Compostos de fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizados pelo fato de que:

R8 é H.

12. Compostos de fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizados pelo fato de que:

R1 é halogênio, (C1-C4) alquila, (C0-C4) alquilen-O-(C0-C2) alquilen-O-H, O-(C0-C2) alquilen-(C3-C6) cicloalquila, onde alquila e alquilen são não-substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos com F;

W é (C1-C3) alquilen;

Y é N(R6) e

R5 e R6 junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados (Y = N(R6)) formam um (C3-C7)-heterocicloalquila, um (C4-C7)-heterocicloalquenila ou um (C5-C8)-heteroarila que pode conter adicionalmente 1 a 2 heteroátomos N, O, S e que é não-substituído ou mono- ou disubstituído com F, CF₃, (C1-C3) alquila, (C0-C3) alquilen-O-(C0-C3) alquilen-O-H, SO₂-(C1-C3) alquila, CO-(C1-C3) alquila, CO-NH₂, NH-CO-(C1-C3) alquila, fenila, (C5-C6) heteroarila, (C3-C7) heterocicloalquila e (C4-C7) heterocicloalquenila, sendo que heterocicloalquila, heterocicloalquenila e heteroarila podem ser mono- ou disubstituídos com um resíduo oxo;

W é (C1-C3) alquilen;

Y é N(R6) e

R5 é H, (C1-C4) alquila, (C0-C3) alquilen-(C3-C7) cicloalquila, (C0-C3) alquilen-fenila, (C0-C3) alquilen-(C3-C7) heterocicloalquila, (C0-C4) alquilen-(C4-C7) heterocicloalquenila, (C0-C3) alquilen-(C5-C6) heteroarila, CO-(C0-C3) alquila, CO-O-fenila, onde alquila e alquilen podem ser mono-, di- ou trissubstituídos com F, S-(C1-C3) alquila, SO-(C1-C3) alquila, SO₂-(C1-C3) alquila, N((C0-C3) alquilen-O-H)-(C0-C3) alquilen-O-H, CO-O(C1-C3) alquila e O-(C0-C3) alquilen-O-H e onde cicloalquila, fenila, heterocicloalquila, heterocicloalquenila e heteroarila são mono-, di- ou tris-

substituídos com F e (C0-C4)-alquilen-O-(C0-C4) alquilen-H;

R6 é H, (C1-C3) alquila ou (C0-C3) alquilen-(C3-C6) cicloalquila, onde alquila é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituídas com O-(C0-C4)-alquilen-H;

5 Y é S, S(O), S(O)₂ e

R5 é (C1-C3) alquila ou (C0-C3) alquilen-(C3-C6) cicloalquila, onde alquila é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída com F;

Y é O e

10 R5 é (C1-C4) alquila mono-, di- ou trissubstituídas com F, CO-(C1-C3) alquila, (C0-C3) alquilen-(C3-C6) cicloalquila, (C0-C3) alquilen-(C3-C7) heterocicloalquila, (C0-C3) alquilen-(C5-C8) heteroaril; ou

Z é -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -CH=CH-.

13. Compostos de fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizados pelo fato de que:

15 B é C(R₄) e

R₄ é H.

R₁ é F, Cl, (C1-C4) alquila, (C0-C4) alquilen-O-(C1-C4) alquilen-H, (C0-C2) alquilen-O-(C0-C2) alquilen-(C3-C6) cicloalquila, onde alquila e alquilen são não-substituídos ou mono-, bi- ou trissubstituídos com F;

20

R₂ é H;

R₃ é H, F, Br;

R₄ é H;

X é O, O-CH₂;

25

U é S, O e

V é N

ou

U é N e

V é O;

30

W é uma ligação, (C1-C4) alquilen;

Y é N(R₆) e

R₅ é selecionado do grupo que consiste em (C1-C8) al-

quila, (C0-C4) alquilenos-(C3-C13) cicloalquila, (C0-C4) alquilenos-(C6-C12) arila, (C0-C4) alquilenos-(C3-C15) heterocicloalquila CO-(C0-C4) alquila, CO-O-(C6-C10) arila, onde alquila e alquilenos podem ser mono-, di- ou trissubstituídos com S-(C1-C4) alquila, SO-(C1-C4) alquila, N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos-H e O-(C0-C4) alquilenos-H e onde arila e heterocicloalquila, are mono-, di- ou trissubstituídos com F e (C0-C4)-alquilenos-O-(C0-C4) alquilenos-H;

Y é O e

R5 é (C1-C8) alquila mono-, di- ou trissubstituída com F, CO-(C1-C4) alquila, (C0-C4) alquilenos-(C3-C6) cicloalquil; ou

Z é -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -CH=CH-;

Y é S, S(O), S(O)₂ e

R5 é (C1-C3) alquil;

R6 é H, (C1-C8) alquila ou (C0-C4) alquilenos-(C3-C6) cicloalquila, onde alquila é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída com O-(C0-C4)-alquilenos-H;

R5 e R6 junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados (Y = N(R6)) can formam um (C3-C8)-heterocicloalquila, um (C3-C10)-heterocicloalquenila que pode conter adicionalmente 1 a 3 heteroátomos N, O, S e que é não-substituído ou mono-, di- ou trissubstituído com F, CF₃, (C1-C4) alquila, (C0-C4) alquilenos-O-(C0-C4) alquilenos-H, SO₂-(C1-C4) alquila, CO-(C1-C4) alquila, sendo que heterocicloalquila pode ser mono- ou dissusstituído com um resíduo oxo;

Z é uma ligação, (C1-C2) alquilenos, (C2) alquenilenos, (C1-C2) alquilenos-O-(C1-C2) alquilenos;

R7 é H, O-(C1-C4) alquila, CF₃;

R8 é H.

14. Compostos de fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizados pelo fato de que:

R1 é halogênio, (C1-C4) alquila, OH, O-(C1-C3) alquila, onde alquila é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituído com F;

R2 é H;

R3 é H, F;
 B é C(R4) ou N, e
 R4 é H;
 X é O;

5 um de U e V é N o outro é S ou O;

W é (C1-C3) alquilenos;

Y é N(R6) e

R5 e R6 junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados (Y = N(R6)) formam um (C3-C7)-heterocicloalquila, um (C4-C7)-
 10 heterocicloalquenila ou um (C5-C8)-heteroarila que pode conter adicionalmente 1 a 2 heteroátomos N, O, S e que é não-substituído ou mono- ou disubstituído com F, CF₃, (C1-C3) alquila, (C0-C3) alquilenos-(C0-C3) alquilenos-H, SO₂-(C1-C3) alquila, CO-(C1-C3) alquila, CO-NH₂, NH-CO-(C1-C3) alquila, fenila, (C5-C6) heteroarila, (C3-C7) heterocicloalquila e (C4-C7) heterocicloalquenila, sendo que heterocicloalquila, heterocicloalquenila e heteroarila podem ser mono- ou disubstituídos com um resíduo oxo;

Y é N(R6) e

R5 é H, (C1-C4) alquila, (C0-C3) alquilenos-(C3-C7) cicloalquila, (C0-C3) alquilenos-fenila, (C0-C3) alquilenos-(C3-C7) heterocicloalquila, (C0-C4) alquilenos-(C4-C7) heterocicloalquenila, (C0-C3) alquilenos-(C5-C6) heteroarila, CO-(C0-C3) alquila, CO-O-fenila, onde alquila e alquilenos podem ser mono-, di- ou trissubstituídos com F, S-(C1-C3) alquila, SO-(C1-C3) alquila, SO₂-(C1-C3) alquila, N((C0-C3) alquilenos-H)-(C0-C3) alquilenos-H, CO-O(C1-C3) alquila e O-(C0-C3) alquilenos-H e onde cicloalquila, fenila, heterocicloalquila, heterocicloalquenila e heteroarila são mono-, di- ou trissubstituídos com F e (C0-C4)-alquilenos-O-(C0-C4) alquilenos-H;

25 R6 é H, (C1-C3) alquila ou (C0-C3) alquilenos-(C3-C6) cicloalquila, onde alquila é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída com O-(C0-C4)-alquilenos-H;

30 Y é S, S(O), S(O)₂ e

R5 é (C1-C3) alquila ou (C0-C3) alquilenos-(C3-C6) cicloalquila, onde alquila é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída com F;

Y é O e

R5 é (C1-C4) alquila mono-, di- ou trissubstituída com F, CO- (C1-C3) alquila, (C0-C3) alquilenos-(C3-C6) cicloalquila, (C0-C3) alquilenos-(C3-C7) heterocicloalquila, (C0-C3) alquilenos-(C5-C8) heteroaril; ou

5 Z é -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -CH=CH-.

Z é uma ligação, (C1-C2) alquilenos, (C2) alquilenos, (C1-C2) alquilenos-O-(C1-C2) alquilenos;

R7 é H, halogênio, (C1-C3) alquila, O-(C1-C3) alquila, onde alquila é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída com F;

10 R8 é H.

15. Compostos de fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizados pelo fato de que:

R1 é F, OH, OCH₃, OCHF₂, OCH₂CF₃;

R2 é H;

15 R3 é H, F;

B é C(R4) ou N, e

R4 é H;

X é O;

um de U e V é N o outro é S ou O;

20 W é CH₂, CH₂CH₂CH₂;

Y é N(R6) e

R5 e R6 junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados (Y = N(R6)) formam uma piperidina, pirrolidina, azetidina, azepina, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina-S-óxido, tiomorfolina-S-dióxido, piperazina, piperazinona, iso-indolina, que é não-substituído ou mono- ou dissus-

25 tituída com F, CF₃, (C1-C3) alquila, O-(C1-C3) alquila, OH, CH₂OH, SO₂CH₃, COCH₃, fenil;

Y é S, S(O), S(O)₂ e

R5 é CH₃;

30 Z é uma ligação;

R7 é CF₃;

R8 é H.

16. Compostos de fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizados pelo fato de que:

- | | | |
|----|----|---|
| | R1 | é H, F, Cl; |
| | R2 | é H; |
| 5 | R3 | é H; |
| | B | é C(R4) ou N, e |
| | R4 | é H; |
| | X | é O; |
| | U | é S, O e |
| 10 | V | é N; |
| | W | é CH ₂ ; |
| | Y | é uma ligação ou O; |
| | Z | é uma ligação; |
| | R5 | é (C1-C6) alquila mono-, di- ou trissubstituída com F; |
| 15 | R7 | está na posição para e (C1-C4) alquila, (C0-C4) alquilen-O-(C0-C4) alquilen-H, SF ₅ , (C0-C4) alquilen-O-fenila, onde alquila, alquilen-O e fenila são mono-, di- ou trissubstituídos com F; |
| | R8 | é H. |

17. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um ou mais compostos de fórmula I como definido(s) em qualquer uma das reivindicações 1 a 16.

18. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um ou mais compostos de fórmula I como definido(s) em qualquer uma das reivindicações 1 a 16 e uma ou mais substâncias ativas que têm efeitos favoráveis sobre perturbações metabólicas ou distúrbios frequentemente associados com os mesmos.

19. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um ou mais compostos de fórmula I como definido(s) em qualquer uma das reivindicações 1 a 16 e um ou mais antidiabéticos.

20. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um ou mais compostos de fórmula I como definido(s) em qualquer uma das reivindicações 1 a 16 e um ou mais moduladores de lipídios.

21. Uso dos compostos de fórmula I como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizado pelo fato de ser para preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento e/ou a prevenção de distúrbios do metabolismo de ácidos graxos e distúrbios de utilização da glicose.

22. Uso dos compostos de fórmula I como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizado pelo fato de ser para preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento e/ou a prevenção de distúrbios em que está envolvida a resistência à insulina.

23. Uso dos compostos de fórmula I como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizado pelo fato de ser para preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento e/ou a prevenção de diabetes melito incluindo a prevenção das seqüelas associadas ao mesmo.

24. Uso dos compostos de fórmula I como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizado pelo fato de ser para preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento e/ou a prevenção de dislipidemias e suas seqüelas.

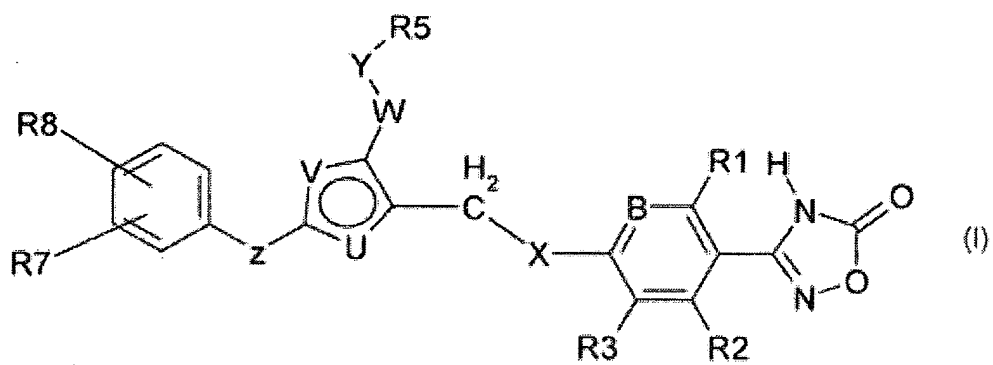
25. Uso dos compostos de fórmula I como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizado pelo fato de ser para preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento e/ou a prevenção de condições, que podem ser associadas à síndrome metabólica.

26. Uso dos compostos de fórmula I como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizado pelo fato de ser para preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento e/ou a prevenção de distúrbios desmielinizantes e de outros distúrbios neurodegenerativos do sistema nervoso central e do sistema nervoso periférico.

27. Uso de compostos como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 16, em combinação com pelo menos um outro composto ativo, caracterizado pelo fato de ser para preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de distúrbios do metabolismo de ácidos graxos e distúrbios de utilização da glicose.

28. Uso de compostos como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 16, em combinação com pelo menos um outro composto ativo, caracterizado pelo fato de ser para preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de distúrbios em que está envolvida a resistência à insulina.

29. Processo para preparar uma composição farmacêutica compreendendo um ou mais compostos como definido(s) em qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizado pelo fato de que compreende misturar o composto ativo com um veículo farmaceuticamente adequado e colocar esta mistura em uma forma adequada para administração.

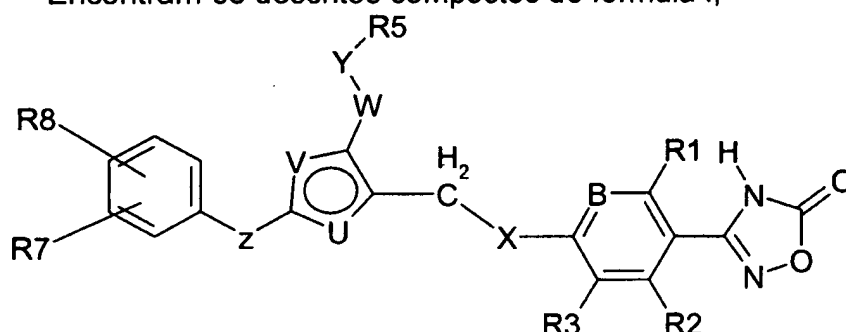


RESUMO

Patente de Invenção: "DERIVADOS DE FENIL-1,2,OXADIAZOLONA COM GRUPO FENILA, BEM COMO SEU USO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO OS MESMOS E SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO".

A invenção refere-se a derivados de fenil-1,2,4-oxadiazolona com grupo fenila e a seus sais fisiologicamente aceitáveis e derivados fisiologicamente funcionais apresentando atividade agonista de PPARdelta.

Encontram-se descritos compostos de fórmula I,



10 nos quais os radicais são como definidos, e seus sais fisiologicamente aceitáveis e processos para suas preparações. Os compostos são adequados para o tratamento e/ou a prevenção de distúrbios de metabolismo de ácidos graxos e distúrbios de utilização da glicose assim como de distúrbios em que está envolvida a resistência à insulina e distúrbios des-

15 mielinizantes e outros distúrbios neurodegenerativos do sistema nervoso central e do sistema nervoso periférico.