



República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial



* B R 1 1 2 0 1 7 0 2 4 8 4 6 B 1 *

(11) BR 112017024846-8 B1

(22) Data do Depósito: 02/06/2016

(45) Data de Concessão: 18/07/2023

(54) Título: AGONISTAS DE APJ DE 4-HIDRÓXI-3-(HETEROARIL)PIRIDINA-2- ONA, SEU USO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE

(51) Int.Cl.: C07D 413/14; C07D 401/04; C07D 413/04; C07D 417/14; A61K 31/4439; (...).

(30) Prioridade Unionista: 03/06/2015 US 62/170,215.

(73) Titular(es): BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY.

(72) Inventor(es): JAMES A. JOHNSON; SOONG-HOON KIM; R. MICHAEL LAWRENCE; MICHAEL C. MYERS; HANNGUANG J. CHAO; MONIQUE PHILLIPS; JI JIANG.

(86) Pedido PCT: PCT US2016035482 de 02/06/2016

(87) Publicação PCT: WO 2016/196771 de 08/12/2016

(85) Data do Início da Fase Nacional: 21/11/2017

(57) Resumo: AGONISTAS DE APJ DE 4-HIDRÓXI-3- (HETEROARIL)PIRIDINA-2-ONA PARA USO NO TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS CARDIOVASCULARES. A presente invenção fornece compostos de fórmula (I): em que todas as variáveis são como definidas na especificação e composições compreendendo qualquer um dos tais novos compostos. Estes compostos são agonistas de APJ que podem ser usados como medicamentos.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
**"AGONISTAS DE APJ DE 4-HIDRÓXI-3-(HETEROARIL)PIRIDINA-2-
ONA, SEU USO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS
COMPREENDE".**

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

[001] Este pedido tem prioridade de acordo com 35 U.S.C. §119(e) ao Pedido de Patente provisório dos Estados Unidos No. 62/170.215, depositado em 3 Junho de 2015, que é incorporado aqui em sua totalidade.

CAMPO DA INVENÇÃO

[002] A presente invenção fornece novos compostos del 4-hidroxi-3-(heteroaril)piridina-2-ona e seus análogos do mesmo, que são agonistas de APJ, composições contendo-os e métodos de usá-los, por exemplo, para o tratamento ou profilaxia de insuficiência cardíaca, aterosclerose, doença cardíaca isquêmica e condições relacionadas.

ANTECEDENTE DA INVENÇÃO

[003] Insuficiência cardíaca (HF) e complicações relacionadas contituem grande carga de saúde nos países desenvolvidos com uma prevalência estimada de 5.700.000 nos Estados Unidos apenas (Roger, V.L. et al., *Circulation*, 125(1):e2-e220 (2012)). Apesar dos avanços consideráveis nas últimas duas décadas, o prognóstico permanece muito ruim, com taxas de sobrevivência de apenas ~50% dentro de um período de 5 anos de diagnóstico (Roger, V.L. et al., *JAMA*, 292(3):344-350 (2004)). Além da fraca sobrevivência, a qualidade prejudicada de vida e hospitalizações recorrentes constituem uma clara necessidade médica não atendida de desenvolvimento de novas opções de tratamento.

[004] HF é uma síndrome clínica caracterizada pela incapacidade do coração de liberar fornecimento suficiente de sangue e oxigênio

para atender as demandas metabólicas de órgãos no corpo. Os principais sintomas associados com HF incluem falta de ar devido ao edema pulmonar, fadiga, tolerância reduzida a exercício e edemas de extremidade inferior. A etiologia de HF é altamente complexa com múltiplos fatores de risco associados e causas potenciais.

[005] Entre as causas de indução de HF estão doença da artéria coronariana e isquemia cardíaca, infarto do miocárdio agudo, cardiomiopatias intrínsecas e hipertensão não controlada crônica. HF pode desenvolver agudamente (comprometimento funcional após infarto do miocárdio) ou como uma condição crônica, caracterizada por remodelagem de tecido cardíaco maladaptativa de longo prazo, hipertrofia e disfunção cardíaca (por exemplo, devido à hipertensão não controlada de longo prazo). De acordo com os critérios de diagnóstico e tipo de disfunção ventricular, HF é classificada em dois grupos principais, HF com "fração de ejeção reduzida" (HFrEF) ou HF com "fração de ejeção conservada" (HFpEF). Ambos os tipos estão associados com sinais e sintomas similares, porém diferem no tipo de comprometimento funcional ventricular (Borlaug, B.A. et al. *eur. Heart J.*, 32(6):670-679 (2011)).

[006] O receptor de APJ (APLNR) e seu ligante peptídico endógeno, apelina, foram implicados como importantes moduladores de função cardiovascular e candidatos para a intervenção terapêutica em HF (para revisão veja Japp, A.G. et al., *Biochem. Pharmacol.*, 75(10):1882-1892 (2008)).

[007] Evidência acumulada de modelos de doença pré-clínica e pacientes de insuficiência cardíaca humana implicaram o agonismo de APJ e apelina como benéfico na configuração de HF. Camundongos sem o gene de APJ ou Apelina têm a contratilidade de miócito prejudicada (Charo, D.N. et al., *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 297(5):H1904-H1913 (2009)). Camundongos de nocaute (KO) de

apelina desenvolvem disfunção cardíaca progressiva com o envelhecimento e são mais suscetíveis à HF no modelo de constrição trans-aórtica (TAC) (Kuba, K. et al., *Circ. Res.*, 101(4):e32-42 (2007)). O comprometimento funcional em HF rônica é um resultado de demanda prolongada no coração e está associado com a remodelagem cardíaca maladaptativa, manifestada pelo hipertrofia cardíaca, inflamação aumentada e fibrose intersticial que eventualmente induz ao decréscimo no desempenho cardíaco.

[008] A administração aguda de apelina aumenta o débito cardíaco em roedores sob condições normais e também em modelos de insuficiência cardíaca (Berry, M.F., *Circulation*, 110(11 Suppl. 1):II187-II193 (2004)). Débito cardíaco aumentado é um resultado de aumento direto de contratilidade cardíaca e resistência vascular periférica nos leitos arteriais e venosos (Ashley e.A., *Cardiovasc. Res.*, 65(1):73-82 (2005)). A redução na resistência vascular induz à pré-carga e pós-carga menores no coração e, desse modo, menor carga de trabalho (Cheng, X. et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 470(3):171-175 (2003)). Similar aos estudos de roedor, infusão aguda de apelina a indivíduos humanos saudáveis e pacientes com insuficiência cardíaca produz respostas hemodinâmicas similares com débito cardíaco aumentado e resposta vasodilatadora aumentada nas artérias periféricas e coronarianas (Japp, A.G. et al., *Circulation*, 121(16):1818-1827 (2010)).

[009] Os mecanismos subjacentes à ação inotrópica de apelina não são bem entendidos, porém parecem ser distintos de agonistas β_1 -adrenérgicos clinicamente usados (dobutamina) devido à falta de aumento na frequência cardíaca. A ação vasodilatadora é primeiramente mediada por meio de séries de reação de óxido nítrico sintase endotelial (Tatemoto, K., *Regul. Pept.*, 99(2-3):87-92 (2001)). Apelina é induzida sob condições hipóxicas, promove angiogênese e

foi mostrada limitar o tamanho do infarto em modelos de isquemia-reperfusão (Simpkin, J.C., *Basic Res. Cardiol.*, 102(6):518-528 (2007)).

[0010] Além dos estudos anteriormente mencionados que avaliam a administração aguda de apelina, diversos estudos demonstraram claramente efeitos benéficos de administração prolongada de apelina em diversos modelos de roedores crônicos de HF, incluindo o modelo de angiotensina II, modelo de TAC e modelo sensível a sal de rato Dahl (Siddiquee, K. et al., *J. Hypertens.*, 29(4):724-731 (2011); Scimia, M.C. et al., *Nature*, 488(7411):394-398 (2012); Koguchi, W. et al., *Circ. J.*, 76(1):137-144 (2012)). Nestes estudos, a infusão de apelina prolongada reduziu a hipertrofia cardíaca e fibrose cardíaca e foi associada com a melhora no desempenho cardíaco.

[0011] Evidência genética que também está surgindo é que os polimorfismos no gene de APJ estão associados com a progressão mais lenta de HF (Sarzani, R. et al., *J. Card. Fail.*, 13(7):521-529 (2007)). Importaneamente enquanto a expressão de APJ e apelina pode ser reduzida ou variar consideravelmente com progressão de HF, os efeitos hemodinâmicos cardiovasculares de apelina são prolongados em pacientes com HF desenvolvida e recebendo o padrão de terapia de cuidado (Japp, A.G. et al., *Circulation*, 121(16):1818-1827 (2010)).

[0012] Em síntese existe uma quantidade significativa de evidência para indicar que o agonismo de receptor de APJ desempenha um papel cardioprotetor em HF e seria de potencial benefício para os pacientes de HF. A meia vida muito curta da apelina na circulação limita sua utilidade terapêutica e conseqüentemente existe uma necessidade de agonistas de receptor de APJ com perfil farmacocinético e de sinalização melhorado enquanto mantendo ou realçando os efeitos benéficos do agonista de APJ endógeno, apelina.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0013] A presente invenção fornece compostos de 4-hidroxi piridina-2-ona e seus análogos dos mesmos, que são úteis como agonistas de APJ, incluindo estereoisômeros, tautômeros, sais farmacologicamente aceitáveis, ou solvatos dos mesmos.

[0014] A presente invenção também fornece processos e intermediários para a preparação dos compostos da presente invenção ou estereoisômeros, tautômeros, sais farmacologicamente aceitáveis, ou solvatos dos mesmos.

[0015] A presente invenção também fornece composições farmacêuticas compreendendo um veículo farmacologicamente aceitável e pelo menos um dos compostos da presente invenção ou estereoisômeros, tautômeros, sais farmacologicamente aceitáveis, ou solvatos dos mesmos.

[0016] Os compostos da invenção podem ser usados no tratamento e/ou profilaxia de múltiplas doenças ou distúrbios associados com APJ, tal como insuficiência cardíaca, doença da artéria coronariana, cardiomiopatia, diabetes e condições relacionadas incluindo, porém não limitadas à síndrome coronariana aguda, isquemia miocárdica, hipertensão, hipertensão pulmonar, vasoespasma coronariano, vasoespasma cerebral, isquemia/lesão de perfusão, angina, doença renal, síndrome metabólica e resistência à insulina.

[0017] Os compostos da invenção podem ser usados em terapia.

[0018] Os compostos da invenção podem ser usados para a fabricação de um medicamento para o tratamento e/ou profilaxia de múltiplas doenças ou distúrbios associados com APJ.

[0019] Os compostos da invenção podem ser usados sozinhos em combinação com outros compostos da presente invenção, ou em combinação com um ou mais outros agentes.

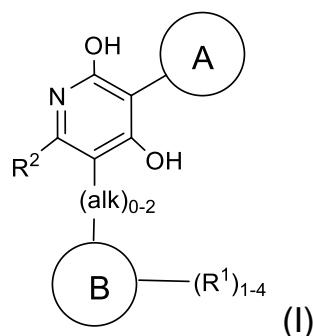
[0020] Outras características e vantagens da invenção serão

evidentes a partir da seguinte descrição detalhada e reivindicações.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

I. COMPOSTOS DA INVENÇÃO

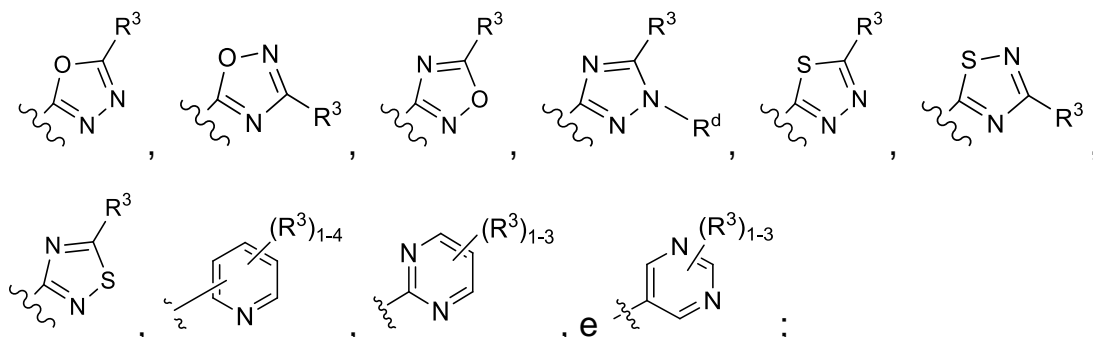
[0021] Em um primeiro aspecto, a presente invenção fornece entre outras coisas, um composto de fórmula (I):



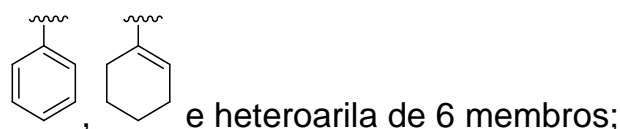
[0022] ou um estereoisômero, um tautômero, um sal farmacologicamente aceitável, ou um solvato do mesmo em que:

[0023] alq é C₁₋₆ alquila substituída com 0-5 R^e;

[0024] o anel A é independentemente selecionado de:



[0025] o anel B é independentemente selecionado de:



[0026] R¹ é independentemente selecionado de: halogênio, NO₂, -(CH₂)_nOR^b, (CH₂)_nS(O)_pR^c, -(CH₂)_nC(=O)R^b, -(CH₂)_nNR^aR^a, -(CH₂)_nCN, -(CH₂)_nC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aC(=O)R^b, -(CH₂)_nNR^aC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aC(=O)OR^b, -(CH₂)_nOC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_nC(=O)OR^b, -(CH₂)_nS(O)_pNR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aS(O)_pNR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aS(O)_pR^c, C₁₋₄ alquila substituída com 0-3 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₆

carbocíclica substituída com 0-3 R^e e -(CH₂)_n-heterocíclica substituída com 0-3 R^e;

[0027] R² é independentemente selecionado de: C₁₋₅ alquila substituída com 0-3 R^e; C₁₋₅ alquênica substituída com 0-3 R^e e C₁₋₆ cicloalquila substituída com 0-3 R^e; em que o átomo de carbono exceto aquele ligado ao anel de C₁₋₅ alquila e os grupos ligados a ele podem ser substituídos por O, N e S;

[0028] R³ é independentemente selecionado de:

[0029] (1) -(CR⁴R⁴)_nC(=O)OC₁₋₄ alquila substituída com 0-5 R^e,

[0030] (2) -(CR⁴R⁴)_nNR^aR^a,

[0031] (3) -(CR⁴R⁴)_nC(=O)NR^aR^a,

[0032] (4) -(CR⁴R⁴)_nNR^aC(=O) C₁₋₄ alquila substituída com 0-5 R^e,

[0033] (5) -(CR⁴R⁴)_nNR^aC(=O)(CR⁴R⁴)_nOC₁₋₄ alquila substituída com 0-5 R^e,

[0034] (6) -(CR⁴R⁴)_n-R⁵,

[0035] (7) -(CR⁴R⁴)_n-OR⁵ e

[0036] (8) -(CR⁴R⁴)_nNR^aC(=O)(CR⁴R⁴)_nR⁵;

[0037] R⁴ é independentemente selecionado de: H, halogênio, NR^aR^a, OC₁₋₄ alquila e C₁₋₄ alquila; ou R⁴ e R⁴ juntamente com o átomo de carbono ao quais eles são ambos ligados formam C₃₋₆ cicloalquila substituída com 0-5 R^e;

[0038] R⁵ é independentemente selecionado de: -(CH₂)_n-C₃₋₁₀ carbociclo e -(CH₂)_n-heterociclo, cada qual substituído com 0-3 R^e;

[0039] R⁶ é independentemente selecionado de: H, halogênio, =O, -(CH₂)_nOR^b, (CH₂)_nS(O)_pR^c, -(CH₂)_nC(=O)R^b, -(CH₂)_nNR^aR^a, -(CH₂)_nCN, -(CH₂)_nC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aC(=O)R^b, -(CH₂)_nNR^aC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aC(=O)OR^b, -(CH₂)_nOC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_nC(=O)OR^b, -(CH₂)_nS(O)_pNR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aS(O)_pNR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aS(O)_pR^c, C₁₋₅ alquila substituída com 0-3 R^e, (CH₂)_n-C₃₋₆ carbocíclica substituída com 0-3 R^e, and -(CH₂)_n-heterocíclica

substituída com 0-3 R^e;

[0040] R^a é independentemente selecionado de H, C₁₋₆ alquila substituída com 0-5 R^e, C₂₋₆ alquenila substituída com 0-5 R^e, C₂₋₆ alquinila substituída com 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀carbociclila substituída com 0-5 R^e e -(CH₂)_n-heterociclila substituída com 0-5 R^e; ou R^a e R^a juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel heterocíclico com 0-5 R^e;

[0041] R^b é independentemente selecionado de H, C₁₋₆ alquila substituída com 0-5 R^e, C₂₋₆ alquenila substituída com 0-5 R^e, C₂₋₆ alquinila substituída com 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀carbociclila substituída com 0-5 R^e e -(CH₂)_n-heterociclila substituída com 0-5 R^e;

[0042] R^c é independentemente selecionado de C₁₋₆ alquila substituída com 0-5 R^e, C₂₋₆ alquenila substituída com 0-5 R^e, C₂₋₆ alquinila substituída com 0-5 R^e, C₃₋₆ carbociclila e heterociclila;

[0043] R^d é independentemente selecionado de H e C₁₋₄ alquila substituída com 0-5 R^e;

[0044] R^e é independentemente selecionado de C₁₋₆ alquila substituída com 0-5 R^f, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, -(CH₂)_n-C₃₋₆ cicloalquila, -(CH₂)_n-C₄₋₆ heterociclila, -(CH₂)_n-arila, -(CH₂)_n-heteroarila, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H, -(CH₂)_nOR^f, S(O)_pR^f, C(=O)NR^fR^f, NR^fC(=O)R^f, S(O)_pNR^fR^f, NR^fS(O)_pR^f, NR^fC(=O)OR^f, OC(=O)NR^fR^f e -(CH₂)_nNR^fR^f;

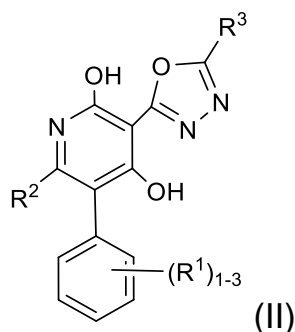
[0045] R^f é independentemente selecionado de H, F, Cl, Br, CN, OH, C₁₋₅ alquila (opcionalmente substituída com halogênio e OH), C₃₋₆ cicloalquila e fenila, ou R^f e R^f juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ambos ligados formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído com C₁₋₄ alquila;

[0046] n é independentemente selecionado de zero, 1, 2 e 3; and

[0047] p é independentemente selecionado de zero, 1 e 2.

[0048] Em um segundo aspecto, a presente invenção fornece um

composto de fórmula (II):



[0049] ou um estereoisômero, um tautômero, um sal farmaceuticamente aceitável, ou um solvato do mesmo, dentro do escopo do primeiro aspecto em que:

[0050] R^1 é independentemente selecionado de: F, Cl, Br, NO_2 , $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, C_{1-4} alquila substituída com 0-3 R^e e C_{3-6} cicloalquila substituída com 0-3 R^e ;

[0051] R^2 é independentemente selecionado de: C_{1-5} alquila substituída com 0-3 R^e ; C_{1-5} alquenila e C_{1-6} cicloalquila; em que o átomo de carbono exceto aquele ligado ao anel de C_{1-5} alquila e os grupos ligados a ele são substituídos por O, N e S;

[0052] R^3 é independentemente selecionado de:

[0053] (1) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}$ alquila substituída com 0-5 R^e ,

[0054] (2) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{NR}^a\text{R}^a$,

[0055] (3) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$,

[0056] (4) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ alquila substituída com 0-5 R^e ,

[0057] (5) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{OC}_{1-4}$ alquila substituída com 0-5 R^e ,

[0058] (6) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{-R}^5$,

[0059] (7) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{-OR}^5$ e

[0060] (8) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{R}^5$;

[0061] R^4 é independentemente selecionado de: H, F, Cl, NR^aR^a , OC_{1-4} alquila e C_{1-4} alquila; ou R^4 e R^4 juntamente com o átomo de carbono ao quais eles são ambos ligados formam C_{3-6} cicloalquila

substituída com 0-5 R^e;

[0062] R⁵ é independentemente selecionado de: -(CH₂)_n-arila, -(CH₂)_n-C₃₋₆ cicloalquila e -(CH₂)_n-heterociclo, cada qual substituído com 0-3 R⁶;

[0063] R⁶ é independentemente selecionado de: H, F, Cl, Br, -OR^b, =O, -(CH₂)_nC(=O)R^b, -(CH₂)_nC(=O)OR^b, -(CH₂)_nNR^aR^a, CN, -(CH₂)_nC(=O)NR^aR^a, C₁₋₄ alquila substituída com 0-3 R^e, (CH₂)_n-C₃₋₆ carbociclila substituída com 0-3 R^e e -(CH₂)_n-heterociclila substituída com 0-3 R^e;

[0064] R^a é independentemente selecionado de H, C₁₋₆ alquila substituída com 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀carbociclila substituída com 0-5 R^e e -(CH₂)_n-heterociclila substituída com 0-5 R^e; ou R^a e R^a juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel heterocíclico com 0-5 R^e;

[0065] R^b é independentemente selecionado de H, C₁₋₆ alquila substituída com 0-5 R^e, C₂₋₆ alquenila substituída com 0-5 R^e, C₂₋₆ alquinila substituída com 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀carbociclila substituída com 0-5 R^e e -(CH₂)_n-heterociclila substituída com 0-5 R^e;

[0066] R^e é independentemente selecionado de C₁₋₆ alquila substituída com 0-5 R^f, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, -(CH₂)_n-C₃₋₆ cicloalquila, -(CH₂)_n-C₄₋₆ heterociclila, -(CH₂)_n-arila, -(CH₂)_n-heteroarila, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H, -(CH₂)_nOR^f, S(O)_pR^f, C(=O)NR^fR^f, NR^fC(=O)R^f, S(O)_pNR^fR^f, NR^fS(O)_pR^f, NR^fC(=O)OR^f, OC(=O)NR^fR^f e -(CH₂)_nNR^fR^f;

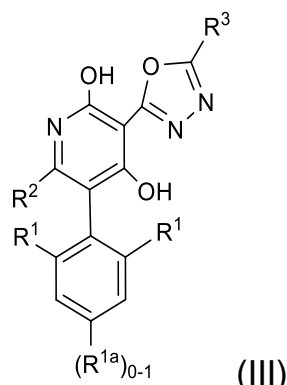
[0067] R^f é independentemente selecionado de H, F, Cl, Br, CN, OH, C₁₋₅alquila (opcionalmente substituída com halogênio e OH), C₃₋₆ cicloalquila e fenila;

[0068] n é independentemente selecionado de zero, 1, 2 e 3; e

[0069] p é independentemente selecionado de zero, 1 e 2.

[0070] Em um terceiro aspecto, a presente invenção fornece um

composto de fórmula (III):



[0071] ou um estereoisômero, um tautômero, um sal farmaceuticamente aceitável, ou um solvato do mesmo, dentro do escopo do primeiro ou segundo aspecto em que:

[0072] R^1 é independentemente selecionado de: F, Cl, OH e OC_{1-4} alquila;

[0073] R^{1a} é independentemente selecionado de: F, Cl e C_{1-2} alquila;

[0074] R^2 é independentemente selecionado de: C_{1-5} alquila substituída com 0-3 R^e ; C_{1-5} alquênica e C_{1-6} cicloalquila e $CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$;

[0075] R^3 é independentemente selecionado de:

[0076] (1) $-(CR^4R^4)_nC(=O)OC_{1-4}$ alquila substituída com 0-5 R^e ,

[0077] (2) $-(CR^4R^4)_nNR^aR^a$,

[0078] (3) $-(CR^4R^4)_nC(=O)NR^aR^a$,

[0079] (4) $-(CR^4R^4)_nNR^aC(=O)C_{1-4}$ alquila substituída com 0-5 R^e ,

[0080] (5) $-(CR^4R^4)_nNR^aC(=O)(CR^4R^4)_nOC_{1-4}$ alquila substituída com 0-5 R^e ,

[0081] (6) $-(CR^4R^4)_n-R^5$,

[0082] (7) $-(CR^4R^4)_n-OR^5$ e

[0083] (8) $-(CR^4R^4)_nNR^aC(=O)(CR^4R^4)_nR^5$;

[0084] R^4 é independentemente selecionado de: H, F, Cl, NR^aR^a , OC_{1-4} alquila e C_{1-4} alquila; ou R^4 e R^4 juntamente com o átomo de carbono ao quais eles são ambos ligados formam C_{3-6} cicloalquila substituída com 0-5 R^e ;

[0085] R^5 é independentemente selecionado de: $-(CH_2)_n$ -arila, $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} cicloalquila e $-(CH_2)_n$ -heterociclo, cada qual substituído com 0-3 R^6 ;

[0086] R^6 é independentemente selecionado de: H, F, Cl, Br, $-OR^b$, $=O$, $-(CH_2)_nC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, CN, $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$, C_{1-4} alquila substituída com 0-3 R^e , $(CH_2)_n$ - C_{3-6} carbociclila substituída com 0-3 R^e e $-(CH_2)_n$ -heterociclila substituída com 0-3 R^e ;

[0087] R^a é independentemente selecionado de H, C_{1-6} alquila substituída com 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ - C_{3-10} carbociclila substituída com 0-5 R^e e $-(CH_2)_n$ -heterociclila substituída com 0-5 R^e ; ou R^a e R^a juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel heterocíclico com 0-5 R^e ;

[0088] R^b é independentemente selecionado de H, C_{1-6} alquila substituída com 0-5 R^e , C_{2-6} alquenila substituída com 0-5 R^e , C_{2-6} alquinila substituída com 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ - C_{3-10} carbociclila substituída com 0-5 R^e e $-(CH_2)_n$ -heterociclila substituída com 0-5 R^e ;

[0089] R^e é independentemente selecionado de C_{1-6} alquila (opcionalmente substituída com F e Cl), OH, OCH₃, OCF₃, $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} cicloalquila, $-(CH_2)_n$ - C_{4-6} heterociclila, $-(CH_2)_n$ -arila, $-(CH_2)_n$ -heteroarila, F, Cl, Br, CN, NO₂, $=O$, CO₂H; e

[0090] n é independentemente selecionado de zero, 1, 2 e 3.

[0091] Em um quarto aspecto, a presente invenção fornece um composto de fórmula (III), ou um estereoisômero, um tautômero, um sal farmaceuticamente aceitável, ou um solvato do mesmo, dentro do escopo de qualquer um dos primeiro, segundo e terceiro aspectos em que:

[0092] R^3 é independentemente selecionado de:

[0093] (1) $-(CR^4R^4)_n-R^5$,

[0094] (2) $-(CR^4R^4)_n-OR^5$ e

substituída com 0-3 R^e e heterociclila substituída com 0-3 R^e;

[00100] R^a é independentemente selecionado de H, C₁₋₆ alquila substituída com 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀carbociclila substituída com 0-5 R^e e -(CH₂)_n-heterociclila substituída com 0-5 R^e;

[00101] R^e é independentemente selecionado de C₁₋₆ alquila (opcionalmente substituída com F e Cl), OH, OCH₃, OCF₃, -(CH₂)_n-C₃₋₆ cicloalquila, -(CH₂)_n-C₄₋₆ heterociclila, -(CH₂)_n-arila, -(CH₂)_n-heteroarila, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H; e

[00102] n é independentemente selecionado de zero, 1, 2 e 3.

[00103] Em um quinto aspecto, a presente invenção fornece um composto de fórmula (III),

[00104] ou um estereoisômero, um tautômero, um sal farmaceuticamente aceitável, ou um solvato do mesmo, dentro do escopo de qualquer um dos primeiro, segundo e terceiro aspectos em que:

[00105] R³ é independentemente selecionado de:

[00106] (1) -(CR⁴R⁴)_nNR^aR^a,

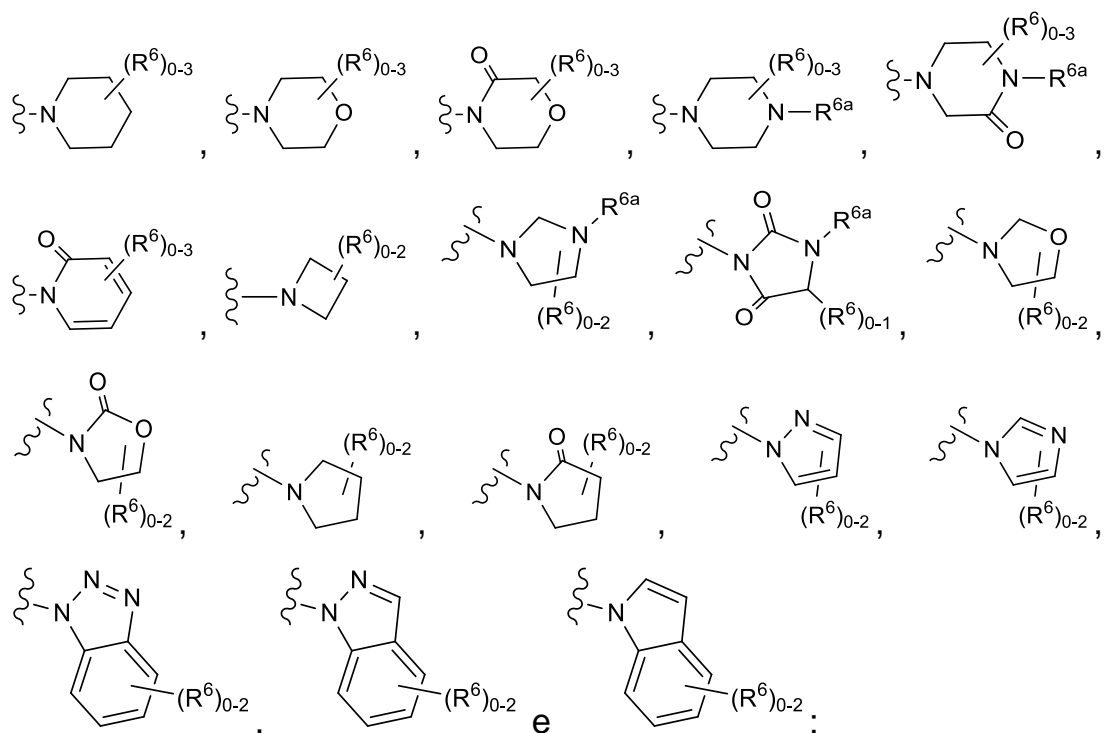
[00107] (2) -(CR⁴R⁴)_nC(=O)NR^aR^a,

[00108] R⁴ é independentemente selecionado de: H, F, Cl, N(CH₃)₂, OCH₃ e CH₃; ou R⁴ e R⁴ juntamente com o átomo de carbono ao quais eles são ambos ligados formam C₃₋₆ cicloalquila substituída com 0-5 R^e;

[00109] R⁶ é independentemente selecionado de: H, F, Cl, Br, -OCH₃, -OCF₃, =O, CN, CH₃, CF₃ -(CH₂)_n-arila, -(CH₂)_n-C₃₋₆ cicloalquila substituída com 0-3 R^e e -(CH₂)_n-heterociclila substituída com 0-3 R^e;

[00110] R^{6a} é independentemente selecionado de: H, CH₃, arila substituída com 0-3 R^e e heterociclila substituída com 0-3 R^e;

[00111] R^a e R^a juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel heterocíclico com 0-5 R^e em que o anel heterocíclico é selecionado de:



[00112] R^e é independentemente selecionado de C₁₋₆ alquila (opcionalmente substituída com F e Cl), OH, OCH₃, OCF₃, -(CH₂)_n-C₃₋₆ cicloalquila, -(CH₂)_n-C₄₋₆ heterociclila, -(CH₂)_n-arila, -(CH₂)_n-heteroarila, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H; e

[00113] n é independentemente selecionado de zero, 1, 2 e 3.

[00114] Em um sexto aspecto, a presente invenção fornece um composto de fórmula (III), ou um estereoisômero, um tautômero, um sal farmaceuticamente aceitável, ou um solvato do mesmo, dentro do escopo de qualquer um dos primeiro, segundo e terceiro aspectos em que:

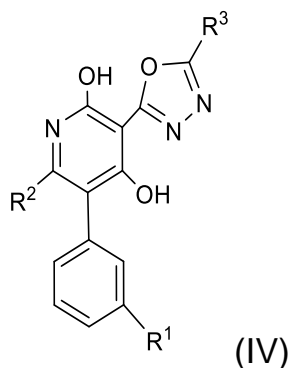
[00115] R¹ é independentemente selecionado de: F, Cl, OH e OC₁₋₄ alquila;

[00116] R^{1a} é independentemente selecionado de: F, Cl e C₁₋₂ alquila;

[00117] R² é independentemente selecionado de: C₁₋₅ alquila substituída com 0-3 R^e; C₁₋₅ alquenila e C₁₋₆ cicloalquila; e CH₂O(CH₂)₁₋₃CH₃;

[00118] R³ é independentemente selecionado de:

- [00119] (1) $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}$ alquila substituída com 0-3 R^e ,
- [00120] (2) $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^a$,
- [00121] (3) $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$,
- [00122] (4) $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ alquila substituída com 0-3 R^e e
- [00123] (5) $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{OC}_{1-4}$ alquila substituída com 0-3 R^e ;
- [00124] R^4 é independentemente selecionado de: H, F, Cl, NR^aR^a , OC_{1-4} alquila e C_{1-4} alquila;
- [00125] R^5 é independentemente selecionado de: $-(\text{CH}_2)_n$ -arila, $-(\text{CH}_2)_n$ - C_{3-6} cicloalquila e $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclo, cada qual substituído com 0-3 R^6 ;
- [00126] R^6 é independentemente selecionado de: H, F, Cl, Br, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, $=\text{O}$, CN, CH_3 , CF_3 , $-(\text{CH}_2)_n$ -arila, $-(\text{CH}_2)_n$ - C_{3-6} cicloalquila substituída com 0-3 R^e e $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclila substituída com 0-3 R^e ;
- [00127] R^a é independentemente selecionado de H, C_{1-6} alquila substituída com 0-5 R^e , $-(\text{CH}_2)_n$ - C_{3-10} carbociclila substituída com 0-5 R^e e $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclila substituída com 0-5 R^e ;
- [00128] R^e é independentemente selecionado de C_{1-6} alquila (opcionalmente substituída com F e Cl), OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(\text{CH}_2)_n$ - C_{3-6} cicloalquila, $-(\text{CH}_2)_n$ - C_{4-6} heterociclila, $-(\text{CH}_2)_n$ -arila, $-(\text{CH}_2)_n$ -heteroarila, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=\text{O}$, CO_2H ; e
- [00129] n é independentemente selecionado de zero, 1, 2 e 3.
- [00130] Em um sétimo aspecto, a presente invenções fornece um composto de fórmula (IV):



[00131] ou um estereoisômero, um tautômero, um sal farmaceuticamente aceitável, ou um solvato do mesmo, dentro do escopo do primeiro e segundo aspecto em que:

[00132] R^1 é independentemente selecionado de: $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, OCH_2Ph , $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^a$, CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ e ciclopropila;

[00133] R^2 é independentemente selecionado de: C_{1-4} alquila substituída com 0-3 R^e ; C_{2-4} alquenila, C_{1-6} cicloalquila e $\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{CH}_3$;

[00134] R^3 é independentemente selecionado de:

[00135] (1) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}$ alquila substituída com 0-3 R^e ,

[00136] (2) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{NR}^a\text{R}^a$,

[00137] (3) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$,

[00138] (4) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ alquila substituída com 0-3 R^e ,

[00139] (5) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{OC}_{1-4}$ alquila substituída com 0-3 R^e ,

[00140] (6) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_n-\text{R}^5$,

[00141] (7) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_n-\text{OR}^5$ e

[00142] (8) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{R}^5$;

[00143] R^4 é independentemente selecionado de: H, F, Cl, NR^aR^a , OC_{1-4} alquila e C_{1-4} alquila;

[00144] R^5 é independentemente selecionado de: arila, C_{3-6} cicloalquila e heterociclo, cada qual substituído com 0-3 R^6 ;

[00145] R^6 é independentemente selecionado de: H, F, Cl, Br, $-\text{OR}^b$, $=\text{O}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^a$, CN, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, C_{1-4} alquila substituída com 0-3 R^e , $(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-6}$ carbociclila substituída com 0-3 R^e e $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclila substituída com 0-3 R^e ;

[00146] R^a é independentemente selecionado de H, C_{1-6} alquila substituída com 0-5 R^e , $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-10}$ carbociclila substituída com 0-5 R^e

e $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclila substituída com 0-5 R^e ; ou R^a e R^a juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel heterocíclico com 0-5 R^e ;

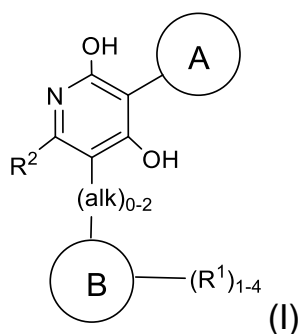
[00147] R^b é independentemente selecionado de H, C_{1-6} alquila substituída com 0-5 R^e , C_{2-6} alquenila substituída com 0-5 R^e , C_{2-6} alquinila substituída com 0-5 R^e , $-(\text{CH}_2)_n$ - C_{3-10} carbociclila substituída com 0-5 R^e e $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclila substituída com 0-5 R^e ;

[00148] R^e é independentemente selecionado de C_{1-6} alquila (opcionalmente substituída com F e Cl), OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(\text{CH}_2)_n$ - C_{3-6} cicloalquila, $-(\text{CH}_2)_n$ - C_{4-6} heterociclila, $-(\text{CH}_2)_n$ -arila, $-(\text{CH}_2)_n$ -heteroarila, F, Cl, Br, CN, NO_2 , =O, CO_2H ; e

[00149] n é independentemente selecionado de zero, 1, 2 e 3.

[00150] Em um oitavo aspecto, a presente invenção fornece um composto selecionado dos exemplos exemplificados ou um estereoisômero, um tautômero, um sal farmacologicamente aceitável, ou um solvato do mesmo.

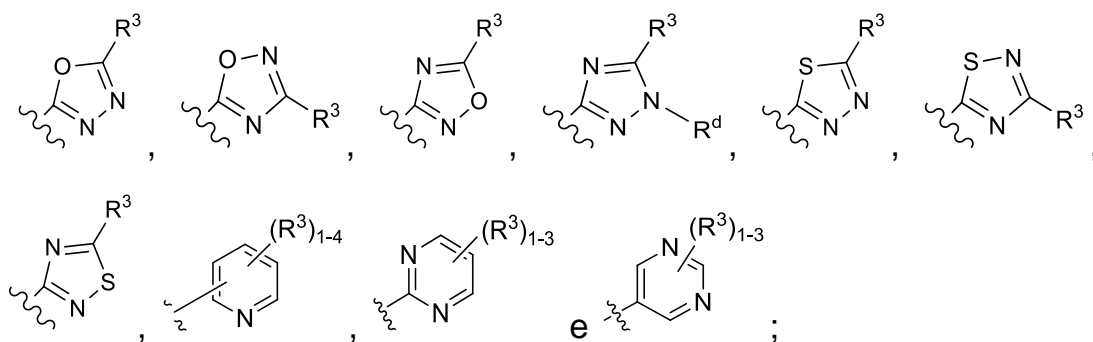
[00151] Em outro aspecto, a presente invenção fornece compostos de fórmula (I):



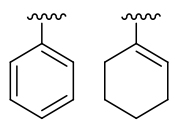
[00152] ou estereoisômeros enantiomeros, diaestereoisômeros, tautômeros, sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, ou profármacos dos mesmos em que:

[00153] alq é C_{1-6} alquila substituída com 0-5 R^e ;

[00154] o anel A é independentemente selecionado de:



[00155] o anel B é independentemente selecionado de:



[00156] e heteroarila de 6 membros;

[00157] R^1 é independentemente selecionado de: H, halogênio, NO_2 , $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^b$, $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$, C_{1-4} alquila substituída com 0-3 R^e , $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-6}$ carbocíclica substituída com 0-3 R^e e $-(\text{CH}_2)_n\text{-heterocíclica}$ substituída com 0-3 R^e ;

[00158] R^2 é independentemente selecionado de: C_{1-5} alquila substituída com 0-3 R^e ; C_{1-5} alquenila substituída com 0-3 R^e e C_{1-6} cicloalquila substituída com 0-3 R^e ; contanto que quando R^2 for C_{1-5} alquila, o átomo de carbono exceto aquele ligado diretamente ao anel piridina, poderá ser substituído por O, N e S;

[00159] R^3 é independentemente selecionado de:

[00160] (1) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}$ alquila substituída com 0-5 R^e ,

[00161] (2) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{NR}^a\text{R}^a$,

[00162] (3) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$,

[00163] (4) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ alquila substituída com 0-5 R^e ,

[00164] (5) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{OC}_{1-4}$ alquila substituída com 0-5 R^e ,

[00165] (6) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{-R}^5$,

[00166] (7) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r-\text{OR}^5$,

[00167] (8) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{R}^5$ e

[00168] (9) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{R}^5$;

[00169] R^4 é independentemente selecionado de: H, halogênio, NR^aR^a , OC_{1-4} alquila e C_{1-4} alquila; ou R^4 e R^4 juntamente com o átomo de carbono ao quais eles são ambos ligados formam C_{3-6} cicloalquila substituída com 0-5 R^e ;

[00170] R^5 é independentemente selecionado de: $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-10}$ carbociclo e $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclo, cada qual substituído com 0-3 R^e ;

[00171] R^6 é independentemente selecionado de: H, halogênio, $=\text{O}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^b$, $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$, C_{1-5} alquila substituída com 0-3 R^e , $(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-6}$ carbociclila substituída com 0-3 R^e e $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclila substituída com 0-3 R^e ;

[00172] R^a é independentemente selecionado de H, C_{1-6} alquila substituída com 0-5 R^e , C_{2-6} alquenila substituída com 0-5 R^e , C_{2-6} alquinila substituída com 0-5 R^e , $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-10}$ carbociclila substituída com 0-5 R^e e $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclila substituída com 0-5 R^e ; ou R^a e R^a juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel heterocíclico com 0-5 R^e ;

[00173] R^b é independentemente selecionado de H, C_{1-6} alquila substituída com 0-5 R^e , C_{2-6} alquenila substituída com 0-5 R^e , C_{2-6} alquinila substituída com 0-5 R^e , $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-10}$ carbociclila substituída com 0-5 R^e e $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclila substituída com 0-5 R^e ;

[00174] R^c é independentemente selecionado de C_{1-6} alquila substituída com 0-5 R^e , C_{2-6} alquenila substituída com 0-5 R^e , C_{2-6} alquinila substituída com 0-5 R^e , C_{3-6} carbociclila e heterociclila;

[00175] R^d é independentemente selecionado de H e C_{1-4} alquila substituída com 0-5 R^e ;

[00176] R^e é independentemente selecionado de C_{1-6} alquila substituída com 0-5 R_f , C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cicloalquila, $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ heterociclila, $-(CH_2)_n$ -arila, $-(CH_2)_n$ -heteroarila, F, Cl, Br, CN, NO_2 , =O, CO_2H , $-(CH_2)_nOR_f$, $S(O)_pR_f$, $C(=O)NR^fR^f$, $NR^fC(=O)R^f$, $S(O)_pNR^fR^f$, $NR^fS(O)_pR^f$, $NR^fC(=O)OR^f$, $OC(=O)NR^fR^f$ e $-(CH_2)_nNR^fR^f$;

[00177] R^f é independentemente selecionado de H, F, Cl, Br, CN, OH, C_{1-5} alquila (opcionalmente substituída com halogênio e OH), C_{3-6} cicloalquila e fenila, ou R^f e R^f juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ambos ligados formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído com C_{1-4} alquila;

[00178] n é independentemente selecionado de zero, 1, 2 e 3;

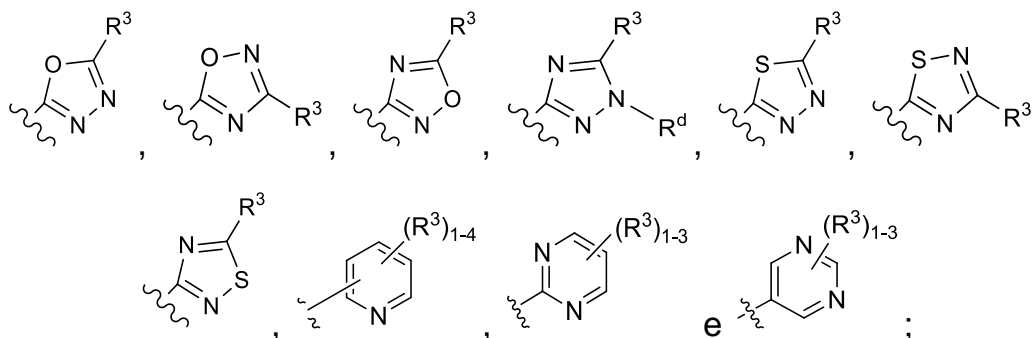
[00179] r é independentemente selecionado de zero, 1, 2 e 3; e

[00180] p é independentemente selecionado de zero, 1 e 2.

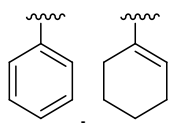
[00181] Em outro aspecto, a presente invenção fornece compostos de fórmula (I), ou estereoisômeros enantiômeros, diaestereoisômeros, tautômeros, sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, ou profármacos dos mesmos em que:

[00182] alq é C_{1-6} alquila substituída com 0-5 R^e ;

[00183] o anel A é independentemente selecionado de:



[00184] o anel B é independentemente selecionado de:



[00185] e heteroarila de 6 membros;

[00186] R^1 é independentemente selecionado de: H, halogênio, NO_2 , $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^b$, $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$, C1-4 alquila substituída com 0-3 R^e , $-(\text{CH}_2)_n$ -C3-6 carbociclila substituída com 0-3 R^e e $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclila substituída com 0-3 R^e ;

[00187] R^2 é independentemente selecionado de: C₁₋₅ alquila substituída com 0-3 R^e ; C₁₋₅ alquenila substituída com 0-3 R^e e C₁₋₆ cicloalquila substituída com 0-3 R^e ; contanto que quando R^2 for C₁₋₅ alquila, o átomo de carbono exceto aquele ligado diretamente ao anel piridina, poderá ser substituído por O, N e S;

[00188] R^3 é independentemente selecionado de:

[00189] (1) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}$ alquila substituída com 0-5 R^e ,

[00190] (2) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{NR}^a\text{R}^a$,

[00191] (3) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$,

[00192] (4) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ alquila substituída com 0-5 R^e ,

[00193] (5) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{OC}_{1-4}$ alquila substituída com 0-5 R^e ,

[00194] (6) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{-R}^5$,

[00195] (7) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{-OR}^5$,

[00196] (8) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{R}^5$ e

[00197] (9) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{R}^5$;

[00198] R^4 é independentemente selecionado de: H, halogênio, NR^aR^a , OC_{1-4} alquila e C₁₋₄ alquila; ou R^4 e R^4 juntamente com o átomo de carbono ao quais eles são ambos ligados formam C₃₋₆ cicloalquila substituída com 0-5 R^e ;

[00199] R^5 é independentemente selecionado de: $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carbociclo e $-(CH_2)_n$ -heterociclo, cada qual substituído com 0-3 R^6 ;

[00200] R^6 é independentemente selecionado de: H, halogênio, =O, $-(CH_2)_nOR^b$, $(CH_2)_nS(O)_pR^c$, $-(CH_2)_nC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCN$, $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nNR^aC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_nOC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_nS(O)_pNR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aS(O)_pNR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aS(O)_pR^c$, C_{1-5} alquila substituída com 0-3 R^e , $(CH_2)_n-C_{3-6}$ carbociclila substituída com 0-3 R^e e $-(CH_2)_n$ -heterociclila substituída com 0-3 R^e ;

[00201] R^a é independentemente selecionado de H, C_{1-6} alquila substituída com 0-5 R^e , C_{2-6} alquenila substituída com 0-5 R^e , C_{2-6} alquinila substituída com 0-5 R^e , $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carbociclila substituída com 0-5 R^e e $-(CH_2)_n$ -heterociclila substituída com 0-5 R^e ; ou R^a e R^a juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel heterocíclico com 0-5 R^e ;

[00202] R^b é independentemente selecionado de H, C_{1-6} alquila substituída com 0-5 R^e , C_{2-6} alquenila substituída com 0-5 R^e , C_{2-6} alquinila substituída com 0-5 R^e , $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carbociclila substituída com 0-5 R^e e $-(CH_2)_n$ -heterociclila substituída com 0-5 R^e ;

[00203] R^c é independentemente selecionado de C_{1-6} alquila substituída com 0-5 R^e , C_{2-6} alquenila substituída com 0-5 R^e , C_{2-6} alquinila substituída com 0-5 R^e , C_{3-6} carbociclila e heterociclila;

[00204] R^d é independentemente selecionado de H e C_{1-4} alquila substituída com 0-5 R^e ;

[00205] R^e é independentemente selecionado de C_{1-6} alquila substituída com 0-5 R^f , C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cicloalquila, $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ heterociclila, $-(CH_2)_n$ -arila, $-(CH_2)_n$ -heteroarila, F, Cl, Br, CN, NO_2 , =O, CO_2H , $-(CH_2)_nOR^f$, $S(O)_pR^f$, $C(=O)NR^fR^f$, $NR^fC(=O)R^f$, $S(O)_pNR^fR^f$, $NR^fS(O)_pR^f$, $NR^fC(=O)OR^f$, $OC(=O)NR^fR^f$ e

$-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^f\text{R}^f$;

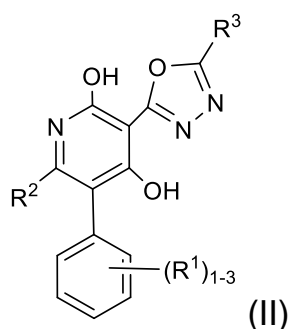
[00206] R^f é independentemente selecionado de H, F, Cl, Br, CN, OH, C_{1-5} alquila (opcionalmente substituída com halogênio e OH), C_{3-6} cicloalquila e fenila, ou R^f e R^f juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ambos ligados formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído com C_{1-4} alquila;

[00207] n é independentemente selecionado de zero, 1, 2 e 3;

[00208] r é independentemente selecionado de zero, 1, 2 e 3; e

[00209] p é independentemente selecionado de zero, 1 e 2.

[00210] Em outro aspecto, a presente invenção fornece compostos de fórmula (II):



[00211] ou estereoisômeros enantiômeros, diaestereoisômeros, tautômeros, sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, ou profármacos dos mesmos em que:

[00212] R^1 é independentemente selecionado de: F, Cl, Br, NO_2 , $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, C_{1-4} alquila substituída com 0-3 R^e e C_{3-6} cicloalquila substituída com 0-3 R^e ;

[00213] R^2 é independentemente selecionado de: C_{1-5} alquila substituída com 0-3 R^e ; C_{1-5} alquenila e C_{1-6} cicloalquila; contanto que quando R^2 for C_{1-5} alquila, o átomo de carbono exceto aquele ligado diretamente ao anel piridina, poderá ser substituído por O, N e S;

[00214] R^3 é independentemente selecionado de:

[00215] (1) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}$ alquila substituída com 0-5 R^e ,

[00216] (2) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{NR}^a\text{R}^a$,

- [00217] (3) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$,
- [00218] (4) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ alquila substituída com 0-5 R^e ,
- [00219] (5) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{OC}_{1-4}$ alquila substituída com 0-5 R^e ,
- [00220] (6) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{-R}^5$,
- [00221] (7) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{-OR}^5$,
- [00222] (8) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{R}^5$ e
- [00223] (9) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{R}^5$;
- [00224] R^4 é independentemente selecionado de: H, F, Cl, NR^aR^a , OC_{1-4} alquila e C_{1-4} alquila; ou R^4 e R^4 juntamente com o átomo de carbono ao quais eles são ambos ligados formam C_{3-6} cicloalquila substituída com 0-5 R^e ;
- [00225] R^5 é independentemente selecionado de: $-(\text{CH}_2)_n$ -arila, $-(\text{CH}_2)_n$ - C_{3-6} cicloalquila e $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclo, cada qual substituído com 0-3 R^6 ;
- [00226] R^6 é independentemente selecionado de: H, F, Cl, Br, $-\text{OR}^b$, $=\text{O}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^a$, CN, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^a\text{R}^a$, C_{1-4} alquila substituída com 0-3 R^e , $(\text{CH}_2)_n$ - C_{3-6} carbociclila substituída com 0-3 R^e e $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclila substituída com 0-3 R^e ;
- [00227] R^a é independentemente selecionado de H, C_{1-6} alquila substituída com 0-5 R^e , $-(\text{CH}_2)_n$ - C_{3-10} carbociclila substituída com 0-5 R^e e $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclila substituída com 0-5 R^e ; ou R^a e R^a juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel heterocíclico com 0-5 R^e ;
- [00228] R^b é independentemente selecionado de H, C_{1-6} alquila substituída com 0-5 R^e , C_{2-6} alquenila substituída com 0-5 R^e , C_{2-6} alquinila substituída com 0-5 R^e , $-(\text{CH}_2)_n$ - C_{3-10} carbociclila substituída com 0-5 R^e e $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclila substituída com 0-5 R^e ;
- [00229] R^e é independentemente selecionado de C_{1-6} alquila

substituída com 0-5 R_f, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, -(CH₂)_n-C₃₋₆ cicloalquila, -(CH₂)_n-C₄₋₆ heterociclila, -(CH₂)_n-arila, -(CH₂)_n-heteroarila, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H, -(CH₂)_nOR_f, S(O)_pR_f, C(=O)NR_fR_f, NR_fC(=O)R_f, S(O)_pNR_fR_f, NR_fS(O)_pR_f, NR_fC(=O)OR_f, OC(=O)NR_fR_f e -(CH₂)_nNR_fR_f;

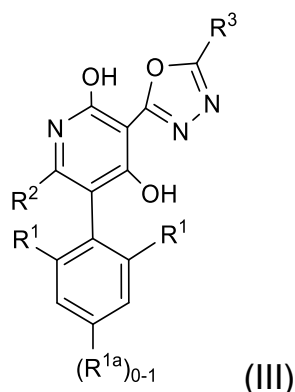
[00230] R_f é independentemente selecionado de H, F, Cl, Br, CN, OH, C₁₋₅alquila (opcionalmente substituída com halogênio e OH), C₃₋₆ cicloalquila e fenila;

[00231] n é independentemente selecionado de zero, 1, 2 e 3;

[00232] r é independentemente selecionado de 1, 2 e 3; e

[00233] p é independentemente selecionado de zero, 1 e 2.

[00234] Em outro aspecto, a presente invenção fornece compostos de fórmula (III):



[00235] ou estereoisômeros enantiômeros, diaestereoisômeros, tautômeros, sais farmacologicamente aceitáveis, solvato, ou profármacos dos mesmos em que:

[00236] R¹ é independentemente selecionado de: F, Cl, OH e OC₁₋₄alquila;

[00237] R^{1a} é independentemente selecionado de: F, Cl e C₁₋₂alquila;

[00238] R² é independentemente selecionado de: C₁₋₅alquila substituída com 0-3 R^e; C₁₋₅alquenila e C₁₋₆cicloalquila e CH₂O(CH₂)₁₋₃CH₃;

[00239] R³ é independentemente selecionado de:

- [00240] (1) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}$ alquila substituída com 0-5 R^e ,
- [00241] (2) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{NR}^a\text{R}^a$,
- [00242] (3) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$,
- [00243] (4) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ alquila substituída com 0-5 R^e ,
- [00244] (5) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{OC}_{1-4}$ alquila substituída com 0-5 R^e ,
- [00245] (6) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{-R}^5$,
- [00246] (7) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{-OR}^5$ e
- [00247] (8) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{R}^5$ e
- [00248] (9) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{R}^5$;
- [00249] R^4 é independentemente selecionado de: H, F, Cl, NR^aR^a , OC_{1-4} alquila e C_{1-4} alquila; ou R^4 e R^4 juntamente com o átomo de carbono ao quais eles são ambos ligados formam C_{3-6} cicloalquila substituída com 0-5 R^e ;
- [00250] R^5 é independentemente selecionado de: $-(\text{CH}_2)_n$ -arila, $-(\text{CH}_2)_n$ - C_{3-6} cicloalquila e $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclo, cada qual substituído com 0-3 R^6 ;
- [00251] R^6 é independentemente selecionado de: H, F, Cl, Br, $-\text{OR}^b$, $=\text{O}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^a$, CN, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^a\text{R}^a$, C_{1-4} alquila substituída com 0-3 R^e , $(\text{CH}_2)_n$ - C_{3-6} carbociclila substituída com 0-3 R^e e $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclila substituída com 0-3 R^e ;
- [00252] R^a é independentemente selecionado de H, C_{1-6} alquila substituída com 0-5 R^e , $-(\text{CH}_2)_n$ - C_{3-10} carbociclila substituída com 0-5 R^e e $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclila substituída com 0-5 R^e ; ou R^a e R^a juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel heterocíclico com 0-5 R^e ;
- [00253] R^b é independentemente selecionado de H, C_{1-6} alquila substituída com 0-5 R^e , C_{2-6} alquenila substituída com 0-5 R^e , C_{2-6} alquinila substituída com 0-5 R^e , $-(\text{CH}_2)_n$ - C_{3-10} carbociclila substituída

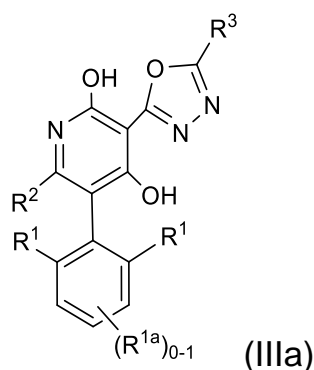
com 0-5 R^e e -(CH₂)_n-heterociclila substituída com 0-5 R^e;

[00254] R^e é independentemente selecionado de C₁₋₆ alquila (opcionalmente substituída com F e Cl), OH, OCH₃, OCF₃, -(CH₂)_n-C₃₋₆ cicloalquila, -(CH₂)_n-C₄₋₆ heterociclila, -(CH₂)_n-arila, -(CH₂)_n-heteroarila, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H; e

[00255] n é independentemente selecionado de zero, 1, 2 e 3; e

[00256] r é independentemente selecionado de 1, 2 e 3.

[00257] Em outro aspecto, a presente invenção fornece compostos de fórmula (IIIa):



[00258] ou estereoisômeros enantiômeros, diaestereoisômeros, tautômeros, sais farmacologicamente aceitáveis, solvato, ou profármacos dos mesmos em que:

[00259] R¹ é independentemente selecionado de: F, Cl, OH e OC₁₋₄ alquila;

[00260] R^{1a} é independentemente selecionado de: F, Cl e C₁₋₂ alquila;

[00261] R² é independentemente selecionado de: C₁₋₅ alquila substituída com 0-3 R^e; C₁₋₅ alquenila e C₁₋₆ cicloalquila e CH₂O(CH₂)₁₋₃CH₃;

[00262] R³ é independentemente selecionado de:

[00263] (1) -(CR⁴R⁴)_rC(=O)OC₁₋₄ alquila substituída com 0-5 R^e,

[00264] (2) -(CR⁴R⁴)_rNR^aR^a,

[00265] (3) -(CR⁴R⁴)_rC(=O)NR^aR^a,

[00266] (4) -(CR⁴R⁴)_rNR^aC(=O) C₁₋₄ alquila substituída com 0-5 R^e,

[00267] (5) -(CR⁴R⁴)_rNR^aC(=O)(CR⁴R⁴)_nOC₁₋₄ alquila substituída

com 0-5 R^e,

[00268] (6) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{-R}^5$,

[00269] (7) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{-OR}^5$ e

[00270] (8) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{NR}^a\text{C(=O)(CR}^4\text{R}^4)_n\text{R}^5$ e

[00271] (9) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{C(=O)NR}^a(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{R}^5$;

[00272] R⁴ é independentemente selecionado de: H, F, Cl, NR^aR^a, OC₁₋₄ alquila e C₁₋₄ alquila; ou R⁴ e R⁴ juntamente com o átomo de carbono ao quais eles são ambos ligados formam C₃₋₆ cicloalquila substituída com 0-5 R^e;

[00273] R⁵ é independentemente selecionado de: $-(\text{CH}_2)_n\text{-arila}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-6}$ cicloalquila e $-(\text{CH}_2)_n\text{-heterociclo}$, cada qual substituído com 0-3 R⁶;

[00274] R⁶ é independentemente selecionado de: H, F, Cl, Br, $-\text{OR}^b$, $=\text{O}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C(=O)R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C(=O)OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^a$, CN, $-(\text{CH}_2)_n\text{C(=O)NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{S(O)}_p\text{NR}^a\text{R}^a$, C₁₋₄ alquila substituída com 0-3 R^e, $(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-6}$ carbociclila substituída com 0-3 R^e e $-(\text{CH}_2)_n\text{-heterociclila}$ substituída com 0-3 R^e;

[00275] R^a é independentemente selecionado de H, C₁₋₆ alquila substituída com 0-5 R^e, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-10}$ carbociclila substituída com 0-5 R^e e $-(\text{CH}_2)_n\text{-heterociclila}$ substituída com 0-5 R^e; ou R^a e R^a juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel heterocíclico com 0-5 R^e;

[00276] R^b é independentemente selecionado de H, C₁₋₆ alquila substituída com 0-5 R^e, C₂₋₆ alquenila substituída com 0-5 R^e, C₂₋₆ alquinila substituída com 0-5 R^e, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-10}$ carbociclila substituída com 0-5 R^e e $-(\text{CH}_2)_n\text{-heterociclila}$ substituída com 0-5 R^e;

[00277] R^e é independentemente selecionado de C₁₋₆ alquila (opcionalmente substituída com F e Cl), OH, OCH₃, OCF₃, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-6}$ cicloalquila, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{4-6}$ heterociclila, $-(\text{CH}_2)_n\text{-arila}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-heteroarila}$, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H; d

[00278] n é independentemente selecionado de zero, 1, 2 e 3; e

[00279] r é independentemente selecionado de 1, 2 e 3.

[00280] Em outro aspecto, a presente invenção fornece compostos de fórmula (III), ou estereoisômeros enantiômeros, diaestereoisômeros, tautômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis, solvato, ou profármacos dos mesmos em que:

[00281] R^3 é independentemente selecionado de:

[00282] (1) $-(CR^4R^4)_r-R^5$,

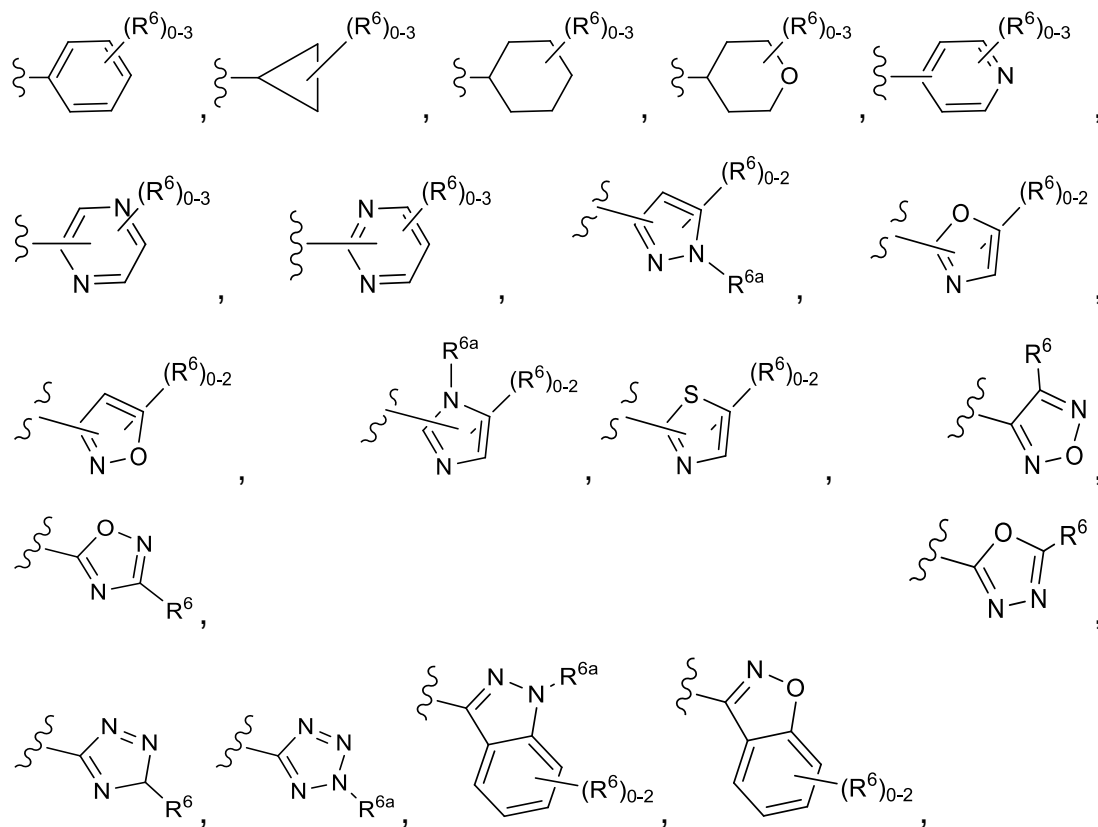
[00283] (2) $-(CR^4R^4)_r-OR^5$,

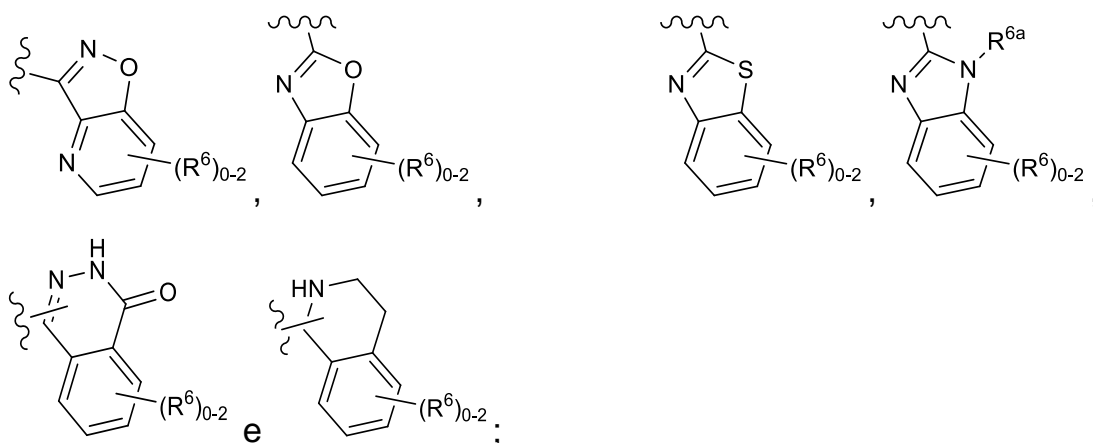
[00284] (3) $-(CR^4R^4)_rNR^aC(=O)(CR^4R^4)_nR^5$ e

[00285] (4) $-(CR^4R^4)_rC(=O)NR^a(CR^4R^4)_nR^5$;

[00286] R^4 é independentemente selecionado de: H, F, Cl, $N(CH_3)_2$, OCH_3 e CH_3 ; ou R^4 e R^4 juntamente com o átomo de carbono ao quais eles são ambos ligados formam ciclopropila;

[00287] R^5 é independentemente selecionado de:





[00288] R^6 é independentemente selecionado de: H, F, Cl, Br, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $=O$, $-NR^aR^a$, CN, $-S(O)_2NH_2$, CH_3 , CF_3 , $-(CH_2)_n$ -arila, $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} cicloalquila substituída com 0-3 R^e e $-(CH_2)_n$ -heterociclila substituída com 0-3 R^e ;

[00289] R^{6a} é independentemente selecionado de: H, CH_3 , arila substituída com 0-3 R^e e heterociclila substituída com 0-3 R^e ;

[00290] R^a é independentemente selecionado de H, C_{1-6} alquila substituída com 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ - C_{3-10} carbociclila substituída com 0-5 R^e e $-(CH_2)_n$ -heterociclila substituída com 0-5 R^e ;

[00291] R^e é independentemente selecionado de C_{1-6} alquila (opcionalmente substituída com F e Cl), OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} cicloalquila, $-(CH_2)_n$ - C_{4-6} heterociclila, $-(CH_2)_n$ -arila, $-(CH_2)_n$ -heteroarila, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H ;

[00292] n é independentemente selecionado de zero, 1, 2 e 3;

[00293] r é independentemente selecionado de 1, 2 e 3; e

[00294] outras variáveis são como definido na fórmula (III).

[00295] Em outro aspecto, a presente invenção fornece compostos de fórmula (III), ou estereoisômeros enantiômeros, diaestereoisômeros, tautômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis, solvato, ou profármacos dos mesmos em que:

[00296] R^3 é independentemente selecionado de:

[00297] (1) $-(CR^4R^4)_rNR^aR^a$ e

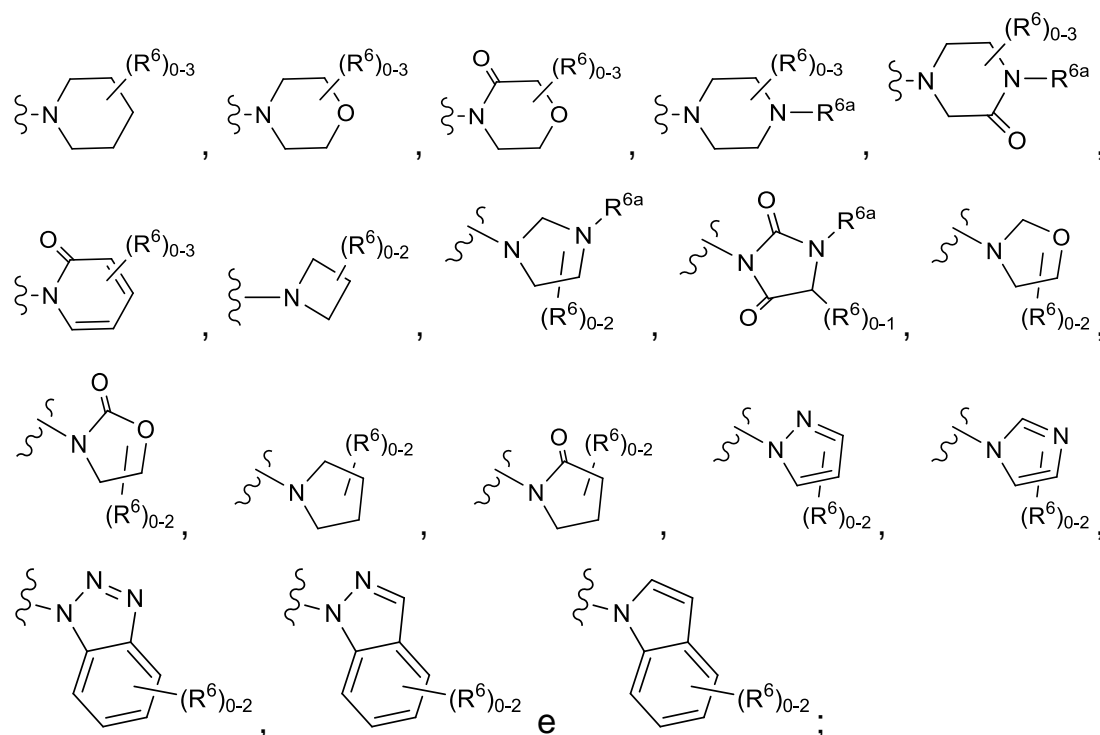
[00298] (2) $-(CR^4R^4)_rC(=O)NR^aR^a$,

[00299] R^4 é independentemente selecionado de: H, F, Cl, $N(CH_3)_2$, OCH_3 e CH_3 ; ou R^4 e R^4 juntamente com o átomo de carbono ao quais eles são ambos ligados formam C_{3-6} cicloalquila substituída com 0-5 R^e ;

[00300] R^6 é independentemente selecionado de: H, F, Cl, Br, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $=O$, CN, $-NR^aR^a$, $-S(O)_2NH_2$, $-CH_3$, CF_3 , $-(CH_2)_n$ -arila, $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} cicloalquila substituída com 0-3 R^e e $-(CH_2)_n$ -heterociclila substituída com 0-3 R^e ;

[00301] R^{6a} é independentemente selecionado de: H, CH_3 , arila substituída com 0-3 R^e e heterociclila substituída com 0-3 R^e ;

[00302] R^a e R^a juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel heterocíclico com 0-5 R^e em que o anel heterocíclico é selecionado de:



[00303] R^e é independentemente selecionado de C_{1-6} alquila (opcionalmente substituída com F e Cl), OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} cicloalquila, $-(CH_2)_n$ - C_{4-6} heterociclila, $-(CH_2)_n$ -arila, $-(CH_2)_n$ -heteroarila, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H ;

[00304] n é independentemente selecionado de zero, 1, 2 e 3;

- [00305] r é independentemente selecionado de 1, 2 e 3 e
- [00306] outras variáveis são como definido na fórmula (III).
- [00307] Em outro aspecto, a presente invenção fornece compostos de fórmula (III), ou estereoisômeros enantiômeros, diaestereoisômeros, tautômeros, sais farmacologicamente aceitáveis, solvato, ou profármacos dos mesmos em que:
- [00308] R¹ é independentemente selecionado de: F, Cl, OH e OC₁₋₄ alquila;
- [00309] R^{1a} é independentemente selecionado de: F, Cl e C₁₋₂ alquila;
- [00310] R² é independentemente selecionado de: C₁₋₅ alquila substituída com 0-3 R^e; C₁₋₅ alquenila e C₁₋₆ cicloalquila; e CH₂O(CH₂)₁₋₃CH₃;
- [00311] R³ é independentemente selecionado de:
- [00312] (1) -(CH₂)_rC(=O)OC₁₋₄ alquila substituída com 0-3 R^e,
- [00313] (2) -(CH₂)_rNR^aR^a,
- [00314] (3) -(CH₂)_rC(=O)NR^aR^a,
- [00315] (4) -(CH₂)_rNR^aC(=O)C₁₋₄ alquila substituída com 0-3 R^e e
- [00316] (5) -(CH₂)_rNR^aC(=O)(CR⁴R⁴)_nOC₁₋₄ alquila substituída com 0-3 R^e;
- [00317] R⁴ é independentemente selecionado de: H, F, Cl, NR^aR^a, OC₁₋₄ alquila e C₁₋₄ alquila;
- [00318] R⁵ é independentemente selecionado de: -(CH₂)_n-arila, -(CH₂)_n-C₃₋₆ cicloalquila e -(CH₂)_n-heterociclo, cada qual substituído com 0-3 R⁶;
- [00319] R⁶ é independentemente selecionado de: H, F, Cl, Br, -OCH₃, -OCF₃, =O, CN, -NR^aR^a, -S(O)₂NH₂, CH₃, CF₃ -(CH₂)_n-arila, -(CH₂)_n-C₃₋₆ cicloalquila substituída com 0-3 R^e e -(CH₂)_n-heterociclila substituída com 0-3 R^e;
- [00320] R^a é independentemente selecionado de H, C₁₋₆ alquila substituída com 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀carbociclila substituída com 0-5 R^e

e $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclila substituída com 0-5 R^e ;

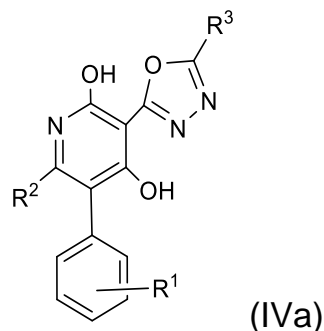
[00321] R^e é independentemente selecionado de C_{1-6} alquila (opcionalmente substituída com F e Cl), OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(\text{CH}_2)_n$ - C_{3-6} cicloalquila, $-(\text{CH}_2)_n$ - C_{4-6} heterociclila, $-(\text{CH}_2)_n$ -arila, $-(\text{CH}_2)_n$ -heteroarila, F, Cl, Br, CN, NO_2 , =O, CO_2H ;

[00322] n é independentemente selecionado de zero, 1, 2 e 3; e

[00323] r é independentemente selecionado de 1, 2 e 3; e

[00324] outras variáveis são como definido na fórmula (III).

[00325] Em outro aspecto, a presente invenção fornece compostos de fórmula (IVa):



[00326] ou estereoisômeros enantiômeros, diaestereoisômeros, tautômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis, solvato, ou profármacos dos mesmos em que:

[00327] R^1 é independentemente selecionado de: $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, OCH_2Ph , $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^a$, CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ e ciclopropila;

[00328] R^2 é independentemente selecionado de: C_{1-4} alquila substituída com 0-3 R^e ; C_{2-4} alquenila, C_{1-6} cicloalquila e $\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{CH}_3$;

[00329] R^3 é independentemente selecionado de:

[00330] (1) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}$ alquila substituída com 0-3 R^e ,

[00331] (2) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{NR}^a\text{R}^a$,

[00332] (3) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$,

[00333] (4) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ alquila substituída com 0-3 R^e ,

[00334] (5) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{OC}_{1-4}$ alquila substituída com 0-3 R^e ,

[00335] (6) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{R}^5$,

[00336] (7) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{OR}^5$,

[00337] (8) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{R}^5$ e

[00338] (9) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{R}^5$;

[00339] R^4 é independentemente selecionado de: H, F, Cl, NR^aR^a , OC_{1-4} alquila e C_{1-4} alquila;

[00340] R^5 é independentemente selecionado de: arila, C_{3-6} cicloalquila e heterociclo, cada qual substituído com 0-3 R^6 ;

[00341] R^6 é independentemente selecionado de: H, F, Cl, Br, $-\text{OR}^b$, $=\text{O}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^a$, CN, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, C_{1-4} alquila substituída com 0-3 R^e , $(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-6}$ carbociclila substituída com 0-3 R^e e $-(\text{CH}_2)_n\text{-heterociclila}$ substituída com 0-3 R^e ;

[00342] R^a é independentemente selecionado de H, C_{1-6} alquila substituída com 0-5 R^e , $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-10}$ carbociclila substituída com 0-5 R^e e $-(\text{CH}_2)_n\text{-heterociclila}$ substituída com 0-5 R^e ; ou R^a e R^a juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel heterocíclico com 0-5 R^e ;

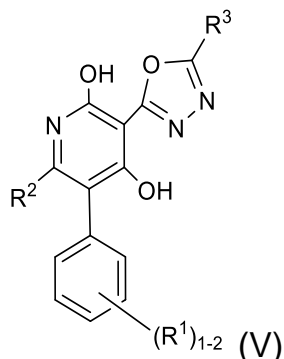
[00343] R^b é independentemente selecionado de H, C_{1-6} alquila substituída com 0-5 R^e , C_{2-6} alquenila substituída com 0-5 R^e , C_{2-6} alquinila substituída com 0-5 R^e , $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-10}$ carbociclila substituída com 0-5 R^e e $-(\text{CH}_2)_n\text{-heterociclila}$ substituída com 0-5 R^e ;

[00344] R^e é independentemente selecionado de C_{1-6} alquila (opcionalmente substituída com F e Cl), OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-6}$ cicloalquila, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{4-6}$ heterociclila, $-(\text{CH}_2)_n\text{-arila}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-heteroarila}$, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=\text{O}$, CO_2H ;

[00345] n é independentemente selecionado de zero, 1, 2 e 3; e

[00346] r é independentemente selecionado de 1, 2 e 3.

[00347] Em outro aspecto, a presente invenção fornece compostos de fórmula (V):



[00348] ou estereoisômeros enantiômeros, diaestereoisômeros, tautômeros, sais farmacologicamente aceitáveis, solvato, ou profármacos dos mesmos em que:

[00349] R^1 é independentemente selecionado de: $-CH_2OH$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$ e ciclopropila;

[00350] R^2 é independentemente selecionado de: C_{1-4} alquila substituída com 0-3 R^e ; C_{2-4} alquenila, C_{1-6} cicloalquila e $CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$;

[00351] R^3 é independentemente selecionado de:

[00352] (1) $-CH_2C(=O)OC_{1-4}$ alquila substituída com 0-3 R^e ,

[00353] (2) $-CH_2NR^aR^a$,

[00354] (3) $-CH_2C(=O)NR^aR^a$,

[00355] (4) $-CH_2NHC(=O)C_{1-4}$ alquila substituída com 0-3 R^e ,

[00356] (5) $-CH_2NR^aC(=O)(CH_2)_{0-2}OC_{1-4}$ alquila substituída com 0-3 R^e ,

[00357] (6) $-CH_2-R^5$,

[00358] (7) $-CH_2-OR^5$,

[00359] (8) $-CH_2NR^aC(=O)(CH_2)_{0-2}R^5$ e

[00360] (9) $-CH_2C(=O)NR^a(CH_2)_{0-2}R^5$;

[00361] R^5 é independentemente selecionado de: arila, C_{3-6} cicloalquila e heterociclo, cada qual substituído com 0-3 R^6 ;

[00362] R^6 é independentemente selecionado de: H, F, Cl, Br, $-OR^b$,

=O, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^a$, CN, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, C_{1-4} alquila substituída com 0-3 R^e , $(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-6}$ carbociclila substituída com 0-3 R^e e $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclila substituída com 0-3 R^e ;

[00363] R^a é independentemente selecionado de H, C_{1-6} alquila substituída com 0-5 R^e , $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-10}$ carbociclila substituída com 0-5 R^e e $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclila substituída com 0-5 R^e ; ou R^a e R^a juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel heterocíclico com 0-5 R^e ;

[00364] R^b é independentemente selecionado de H, C_{1-6} alquila substituída com 0-5 R^e , C_{2-6} alquênica substituída com 0-5 R^e , C_{2-6} alquinila substituída com 0-5 R^e , $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-10}$ carbociclila substituída com 0-5 R^e e $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclila substituída com 0-5 R^e ;

[00365] R^e é independentemente selecionado de C_{1-6} alquila (opcionalmente substituída com F e Cl), OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-6}$ cicloalquila, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{4-6}$ heterociclila, $-(\text{CH}_2)_n$ -arila, $-(\text{CH}_2)_n$ -heteroarila, F, Cl, Br, CN, NO_2 , =O, CO_2H ;

[00366] n é independentemente selecionado de zero, 1, 2 e 3.

[00367] Em outro aspecto, a presente invenção fornece compostos de fórmula (V), ou estereoisômeros enantiômeros, diaestereoisômeros, tautômeros, sais farmacologicamente aceitáveis, solvato, ou profármacos dos mesmos em que:

[00368] R^3 é independentemente selecionado de:

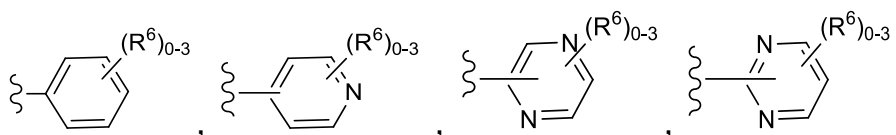
[00369] (1) $-\text{CH}_2\text{-R}^5$,

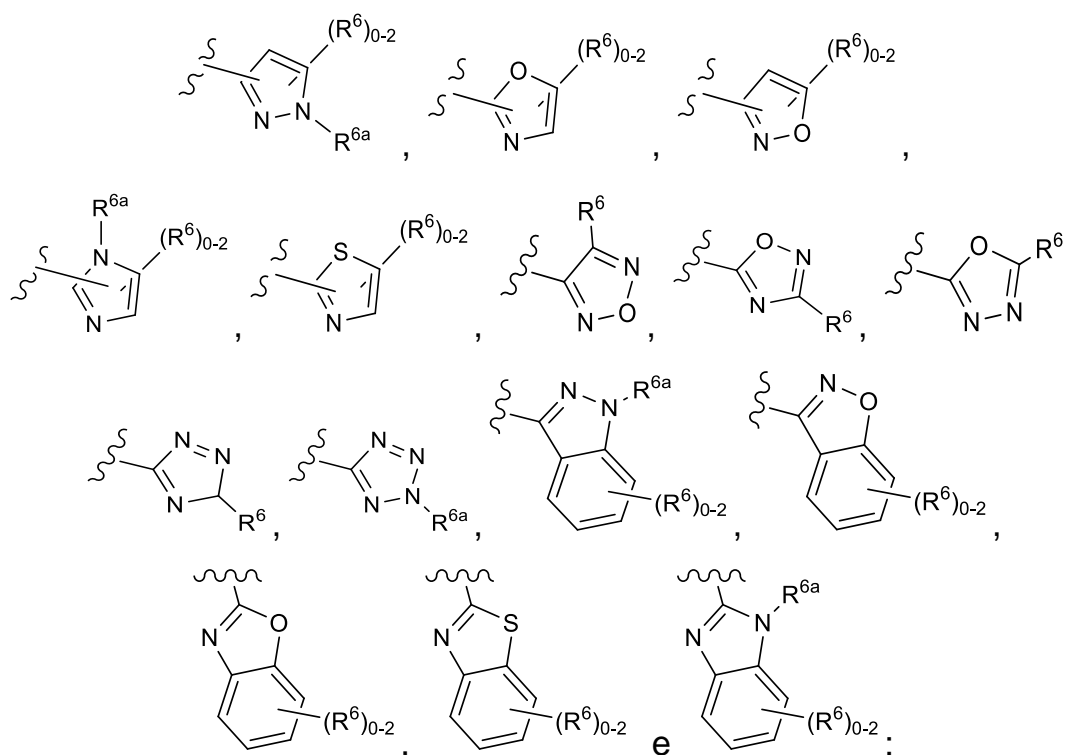
[00370] (2) $-\text{CH}_2\text{-OR}^5$,

[00371] (3) $-\text{CH}_2\text{-NHC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_{0-1}\text{R}^5$ e

[00372] (4) $-\text{CH}_2\text{-C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{R}^5$;

[00373] R^5 é independentemente selecionado de:





[00374] R^6 é independentemente selecionado de: H, F, Cl, Br, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $=O$, CN, CH_3 , CF_3 , $-(CH_2)_n$ -arila, $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} cicloalquila substituída com 0-3 R^e e $-(CH_2)_n$ -heterociclila substituída com 0-3 R^e ;

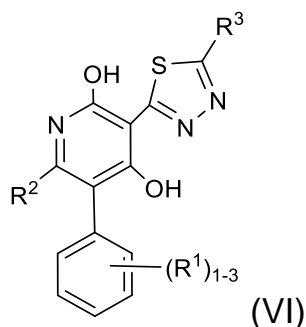
[00375] R^{6a} é independentemente selecionado de: H, CH_3 , arila substituída com 0-3 R^e e heterociclila substituída com 0-3 R^e ;

[00376] R^a é independentemente selecionado de H, C_{1-6} alquila substituída com 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ - C_{3-10} carbociclila substituída com 0-5 R^e e $-(CH_2)_n$ -heterociclila substituída com 0-5 R^e ;

[00377] R^e é independentemente selecionado de C_{1-6} alquila (opcionalmente substituída com F e Cl), OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} cicloalquila, $-(CH_2)_n$ - C_{4-6} heterociclila, $-(CH_2)_n$ -arila, $-(CH_2)_n$ -heteroarila, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H ;

[00378] n é independentemente selecionado de zero, 1, 2 e 3.

[00379] Em outro aspecto, a presente invenção fornece compostos de fórmula (VI):



[00380] ou estereoisômeros enantiômeros, diaestereoisômeros, tautômeros, sais farmacologicamente aceitáveis, solvato, ou profármacos dos mesmos em que:

[00381] R^1 é independentemente selecionado de: F, Cl, Br, NO_2 , $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, C_{1-4} alquila substituída com 0-3 R^e e C_{3-6} cicloalquila substituída com 0-3 R^e ;

[00382] R^2 é independentemente selecionado de: C_{1-5} alquila substituída com 0-3 R^e ; C_{1-5} alquenila e C_{1-6} cicloalquila; em que quando R^2 é independentemente selecionado de: C_{1-5} alquila, o átomo de carbono exceto aquele ligado diretamente ao anel piridina, poderá ser substituído por O, N e S;

[00383] R^3 é independentemente selecionado de:

[00384] (1) $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}$ alquila substituída com 0-5 R^e ,

[00385] (2) $-\text{CH}_2\text{NR}^a\text{R}^a$,

[00386] (3) $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$,

[00387] (4) $-\text{CH}_2\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ alquila substituída com 0-5 R^e ,

[00388] (5) $-\text{CH}_2\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{OC}_{1-4}$ alquila substituída com 0-5 R^e ,

[00389] (6) $-\text{CH}_2\text{-R}^5$,

[00390] (7) $-\text{CH}_2\text{-OR}^5$,

[00391] (8) $-\text{CH}_2\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$ e

[00392] (9) $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$

[00393] R^5 é independentemente selecionado de: $-(\text{CH}_2)_n$ -arila, $-(\text{CH}_2)_n$ - C_{3-6} cicloalquila e $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclo, cada qual substituído

com 0-3 R⁶;

[00394] R⁶ é independentemente selecionado de: H, F, Cl, Br, -OR^b, =O, -(CH₂)_nC(=O)R^b, -(CH₂)_nC(=O)OR^b, -(CH₂)_nNR^aR^a, CN, -(CH₂)_nC(=O)NR^aR^a, C₁₋₄ alquila substituída com 0-3 R^e, (CH₂)_n-C₃₋₆ carbociclila substituída com 0-3 R^e e -(CH₂)_n-heterociclila substituída com 0-3 R^e;

[00395] R^a é independentemente selecionado de H, C₁₋₆ alquila substituída com 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀carbociclila substituída com 0-5 R^e e -(CH₂)_n-heterociclila substituída com 0-5 R^e; ou R^a e R^a juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel heterocíclico com 0-5 R^e;

[00396] R^b é independentemente selecionado de H, C₁₋₆ alquila substituída com 0-5 R^e, C₂₋₆ alquenila substituída com 0-5 R^e, C₂₋₆ alquinila substituída com 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀carbociclila substituída com 0-5 R^e e -(CH₂)_n-heterociclila substituída com 0-5 R^e;

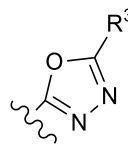
[00397] R^e é independentemente selecionado de C₁₋₆ alquila substituída com 0-5 R_f, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, -(CH₂)_n-C₃₋₆ cicloalquila, -(CH₂)_n-C₄₋₆ heterociclila, -(CH₂)_n-arila, -(CH₂)_n-heteroarila, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H, -(CH₂)_nOR_f, S(O)_pR_f, C(=O)NR_fR_f, NR_fC(=O)R_f, S(O)_pNR_fR_f, NR_fS(O)_pR_f, NR_fC(=O)OR_f, OC(=O)NR_fR_f e -(CH₂)_nNR_fR_f;

[00398] R_f é independentemente selecionado de H, F, Cl, Br, CN, OH, C₁₋₅alquila (opcionalmente substituída com halogênio e OH), C₃₋₆ cicloalquila e fenila;

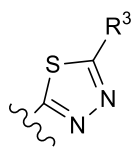
[00399] n é independentemente selecionado de zero, 1, 2 e 3; e

[00400] p é independentemente selecionado de zero, 1 e 2.

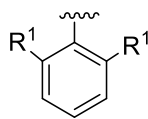
[00401] Em uma modalidade não limitante, o anel A é



ou



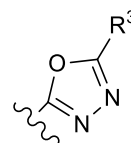
; o anel B é



; R¹ é OC₁₋₄ alquila; R² é

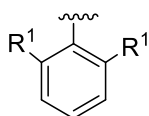
independentemente selecionado de: C₁₋₅ alquila substituída com 0-3 R^e; C₁₋₅ alquenila e C₁₋₆ cicloalquila; contanto que quando R² for C₁₋₅ alquila, o átomo de carbono exceto aquele ligado diretamente ao anel piridina, poderá ser substituído por O, N e S; R³ é CH₂-R⁵; R⁵ é arila, C₃₋₆ cicloalquila e heteroarila, cada qual substituído com 0-3 R⁶; R⁶ é independentemente selecionado de: H, F, Cl, Br, -OR^b, =O, -(CH₂)_nC(=O)R^b, -(CH₂)_nC(=O)OR^b, -(CH₂)_nNR^aR^a, CN, -(CH₂)_nC(=O)NR^aR^a, -S(O)₂NH₂, C₁₋₄ alquila substituída com 0-3 R^e, (CH₂)_n-C₃₋₆ carbociclila substituída com 0-3 R^e e -(CH₂)_n-heterociclila substituída com 0-3 R^e; R^a é independentemente selecionado de H, C₁₋₆ alquila substituída com 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀carbociclila substituída com 0-5 R^e e -(CH₂)_n-heterociclila substituída com 0-5 R^e; ou R^a e R^a juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel heterocíclico com 0-5 R^e; R^b é independentemente selecionado de H, C₁₋₆ alquila substituída com 0-5 R^e, C₂₋₆ alquenila substituída com 0-5 R^e, C₂₋₆ alquinila substituída com 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀carbociclila substituída com 0-5 R^e e -(CH₂)_n-heterociclila substituída com 0-5 R^e; R^e é independentemente selecionado de C₁₋₆ alquila (opcionalmente substituída com F e Cl), OH, OCH₃, OCF₃, -(CH₂)_n-C₃₋₆ cicloalquila, -(CH₂)_n-C₄₋₆heterociclila, -(CH₂)_n-arila, -(CH₂)_n-heteroarila, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H; n é independentemente selecionado de zero, 1, 2 e 3.

[00402] Em outra modalidade não limitante, o anel A é



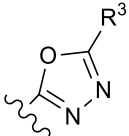
; o

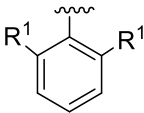
anel B é

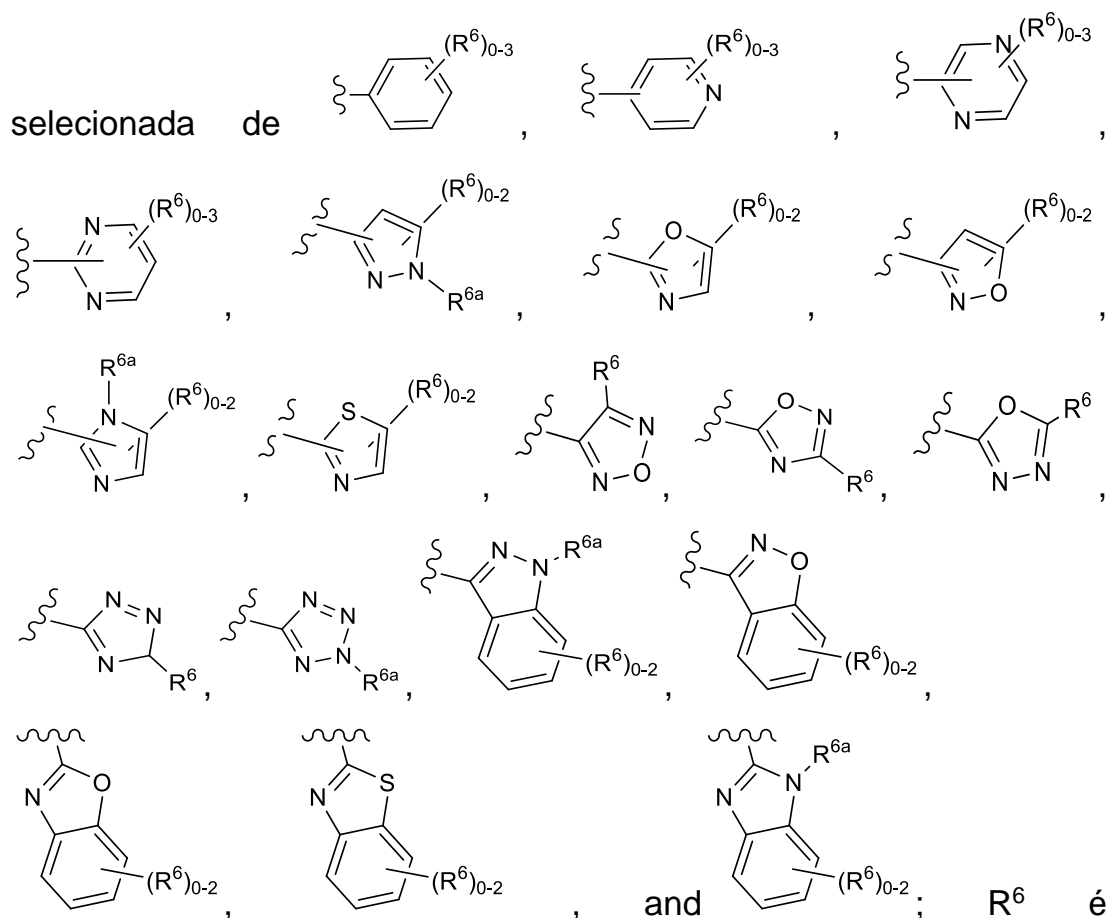


; R¹ é OC₁₋₄ alquila; R² é independentemente

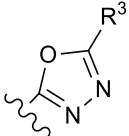
selecionado de C₁₋₅ alquila substituída com 0-3 R^e; e C₁₋₆ cicloalquila; contanto que quando R² for C₁₋₅ alquila, o átomo de carbono exceto aquele ligado diretamente ao anel piridina, poderá ser substituído por O; R³ é CH₂-R⁵; R⁵ é arila, C₃₋₆ cicloalquila e heteroarila, cada qual substituído com 0-3 R⁶; R⁶ é independentemente selecionado de: H, F, Cl, Br, -OR^b, =O, -(CH₂)_nC(=O)R^b, -(CH₂)_nC(=O)OR^b, -(CH₂)_nNR^aR^a, CN, -(CH₂)_nC(=O)NR^aR^a, -S(O)₂NH₂, C₁₋₄ alquila substituída com 0-3 R^e, (CH₂)_n-C₃₋₆ carbociclila substituída com 0-3 R^e e -(CH₂)_n-heterociclila substituída com 0-3 R^e; R^a é independentemente selecionado de H, C₁₋₆ alquila substituída com 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀carbociclila substituída com 0-5 R^e e -(CH₂)_n-heterociclila substituída com 0-5 R^e; ou R^a e R^a juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel heterocíclico com 0-5 R^e; R^b é independentemente selecionado de H, C₁₋₆ alquila substituída com 0-5 R^e, C₂₋₆ alquenila substituída com 0-5 R^e, C₂₋₆ alquinila substituída com 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀carbociclila substituída com 0-5 R^e e -(CH₂)_n-heterociclila substituída com 0-5 R^e; R^e é independentemente selecionado de C₁₋₆ alquila (opcionalmente substituída com F e Cl), OH, OCH₃, OCF₃, -(CH₂)_n-C₃₋₆ cicloalquila, -(CH₂)_n-C₄₋₆heterociclila, -(CH₂)_n-arila, -(CH₂)_n-heteroarila, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H; n é independentemente selecionado de zero, 1, 2 e 3.

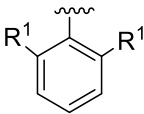
[00403] Em outra modalidade não limitante, o anel A é ; o

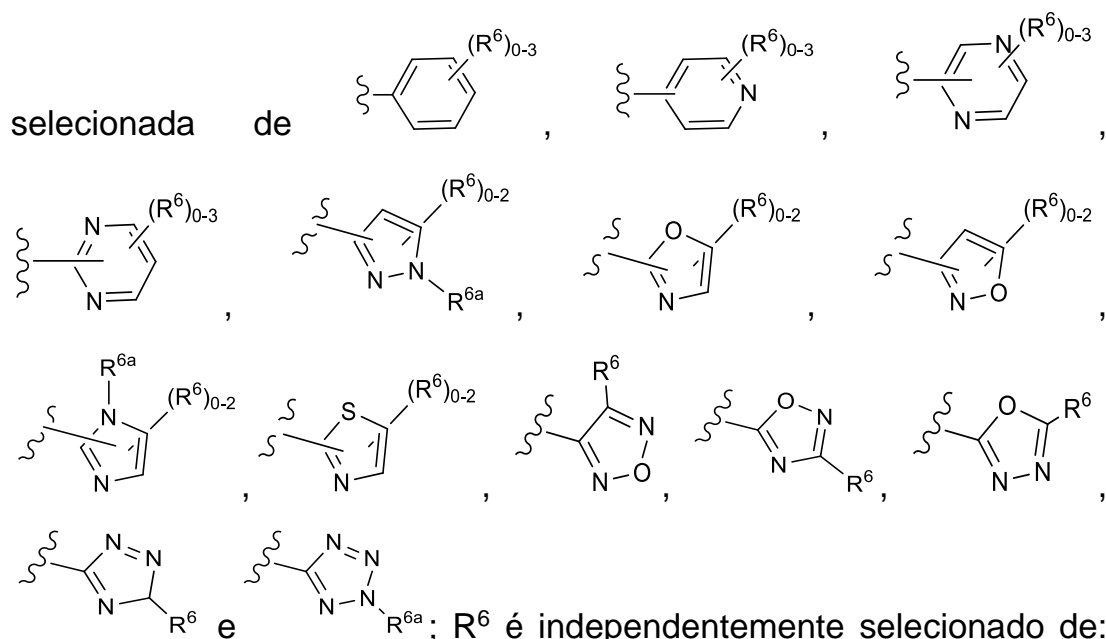
anel B é ; R¹ é OC₁₋₄ alquila; R² é independentemente selecionado de: C₁₋₄ alquila substituída com 0-3 R^e; C₂₋₄ alquenila, C₁₋₆ cicloalquila e CH₂O(CH₂)₁₋₃CH₃; R³ é CH₂-R⁵; R⁵ é arila ou heteroarila



independentemente selecionado de: H, F, Cl, Br, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, $=\text{O}$, CN, CH_3 , CF_3 , $-(\text{CH}_2)_n$ -arila, $-(\text{CH}_2)_n$ - C_{3-6} cicloalquila substituída com 0-3 R^e e $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclila substituída com 0-3 R^e ; R^{6a} é independentemente selecionado de: H, CH_3 , R^e é independentemente selecionado de C_{1-6} alquila (opcionalmente substituída com F e Cl), OH, OCH_3 , OCF_3 , F, Cl, Br, CN, NO_2 ; n é independentemente selecionado de zero, 1, 2 e 3.

[00404] Em outra modalidade não limitante, o anel A é  ; o

anel B é  ; R^1 é OC_{1-4} alquila; R^2 é independentemente selecionado de: C_{1-4} alquila substituída com 0-3 R^e ; C_{2-4} alquenila, C_{1-6} cicloalquila e $\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{CH}_3$; R^3 é CH_2 - R^5 ; R^5 é arila ou heteroarila



H, F, Cl, Br, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $=O$, CN, CH_3 , CF_3 $-(CH_2)_n$ -arila, $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} cicloalquila substituída com 0-3 R^e e $-(CH_2)_n$ -heterociclila substituída com 0-3 R^e ; R^{6a} é independentemente selecionado de: H, CH_3 , R^e é independentemente selecionado de C_{1-6} alquila (opcionalmente substituída com F e Cl), OH, OCH_3 , OCF_3 , F, Cl, Br, CN, NO_2 ; n é independentemente selecionado de zero, 1, 2 e 3.

[00405] Em outra modalidade não limitante, o anel A é ; o anel

B é ; R^1 é OC_{1-4} alquila; R^2 é C_{1-4} alquila ou $CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$;

R^3 é CH_2-R^5 ; R^5 é arila ou heteroarila selecionada de ,

; R^6 é independentemente selecionado de: H, F, Cl, Br, $-OCH_3$, $-OCF_3$, CN, CH_3 e CF_3 .

[00406] A invenção pode ser incluída em outras formas específicas sem afastar-se do espírito ou atributos essenciais do mesmo. Esta

invenção também abrange todas as combinações de aspectos alternativos da invenção observadas aqui. Entende-se que quaisquer e todas as modalidades da presente invenção podem ser consideradas em conjunção com qualquer outra modalidade para descrever modalidades adicionais da presente invenção. Além disso, quaisquer elementos (incluindo definições variáveis individuais) de uma modalidade destinam-se a ser combinados com quaisquer e todos os outros elementos de qualquer uma das modalidades para descrever modalidades adicionais. A presente invenção também fornece uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula I, ou um enantiômero, diastereômero, ou um sal farmacêuticamente aceitável e um veículo farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[00407] Em outra modalidade, os compostos da presente invenção têm valores $EC_{50} \leq 10 \mu\text{M}$, usando o ensaio de hcAMP de APJ descrito aqui, preferivelmente, valores $EC_{50} \leq 5 \mu\text{M}$, mais preferivelmente, valores $EC_{50} \leq 1 \mu\text{M}$, ainda mais preferivelmente, valores $EC_{50} \leq 0,5 \mu\text{M}$, ainda mais preferivelmente, valores $EC_{50} \leq 0,1 \mu\text{M}$, ainda mais preferivelmente, valores $EC_{50} \leq 0,01 \mu\text{M}$.

[00408] Em outro aspecto, a presente invenção fornece compostos selecionados de qualquer lista de subgrupo de compostos exemplificados no presente pedido.

[00409] Em outro aspecto, a presente invenção fornece compostos selecionados de the subset in which a faixa de potência de EC_{50} de hcAMP de APJ é A.

[00410] Em outro aspecto, a presente invenção fornece compostos selecionados de the subset in which the APJ hcAMP EC_{50} faixa de potência é B.

[00411] Em outro aspecto, a presente invenção fornece compostos selecionados do subgrupo em que a faixa de potência de EC_{50} de hcAMP de APJ é C.

[00412] Em outro aspecto, a presente invenção fornece um composto selecionado de

[00413] 3-(5-benzil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,

[00414] 3-(5-benzil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-butil-5-(2,6-dimetóxi-4-metilfenil)piridina-2,4-diol,

[00415] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(piridin-4-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol,

[00416] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(2-feniletíl)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol,

[00417] 6-butil-3-{5-[(2-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,

[00418] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(2-metoxifenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,

[00419] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(3-metoxifenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,

[00420] 6-butil-3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,

[00421] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(4-metoxifenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,

[00422] 6-butil-3-[5-(3-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,

[00423] 6-butil-3-[5-(2-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,

[00424] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(pirazin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol,

[00425] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(1-fenilciclopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol,

[00426] 6-butil-3-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,

- [00427] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(2-fenilpropan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol,
- [00428] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol,
- [00429] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(fenoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol,
- [00430] 3-(5-benzil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-(but-3-en-1-il)-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
- [00431] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol,
- [00432] 3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
- [00433] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(pirazin-2-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol,
- [00434] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(pirimidin-5-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol,
- [00435] 6-butil-3-{5-[(3-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
- [00436] 6-butil-3-{5-[difluoro(fenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
- [00437] 3-[5-(1,3-benzoxazol-2-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
- [00438] 3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-(2,6-dimetóxi-4-metilfenil)piridina-2,4-diol,
- [00439] 3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-(but-3-en-1-il)-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
- [00440] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[2-(5-fenil-1,3-oxazol-2-il)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
- [00441] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,

- [00442] 6-butil-3-{5-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
- [00443] 6-butil-3-{5-[2-(4-clorofenil)propan-2-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
- [00444] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(4-fluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
- [00445] 6-butil-3-{5-[(3,4-diclorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
- [00446] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-{[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina-2,4-diol,
- [00447] 6-butil-3-{5-[(2,4-diclorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
- [00448] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
- [00449] 4-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)benzotrila,
- [00450] 6-butil-3-{5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
- [00451] 6-butil-3-(5-{[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
- [00452] 6-butil-3-{5-[1-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
- [00453] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
- [00454] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(4-fluorofenoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol,
- [00455] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(1H-indazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol,
- [00456] 4-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-1,2-di-hidroftalazin-1-ona,

- [00457] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[metoxi(fenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
- [00458] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
- [00459] 3-{5-[2-(1,3-benzoxazol-2-il)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
- [00460] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(4-fluoro-3-metoxifenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
- [00461] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(1,3-tiazol-5-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol,
- [00462] 6-butil-3-[5-(3,4-diclorofenoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
- [00463] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(3-metil-1,2-oxazol-5-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
- [00464] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-{2-[3-(pirazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina-2,4-diol,
- [00465] 6-butil-3-[5-(4-clorofenoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
- [00466] 6-butil-3-{5-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
- [00467] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-{[3-(piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina-2,4-diol,
- [00468] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-{[4-(trifluorometóxi)fenil]metil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina-2,4-diol,
- [00469] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-{[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina-2,4-diol,
- [00470] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[2-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
- [00471] 6-butil-3-{5-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,

- [00472] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-{2-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina-2,4-diol,
- [00473] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol,
- [00474] 6-butil-3-{5-[2-(3,4-diclorofenil)propan-2-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
- [00475] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(2-metil-2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
- [00476] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(2-metil-1-fenilpropan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol,
- [00477] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[4-(trifluorometil)fenoximetil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
- [00478] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
- [00479] 6-butil-3-[5-(ciclo-hexilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
- [00480] 6-butil-3-{5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
- [00481] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(oxan-4-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol,
- [00482] 6-butil-3-{5-[(3-cloro-4-fluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
- [00483] 6-butil-3-{5-[(4-cloro-3-fluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
- [00484] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[2-(1,3-tiazol-2-il)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
- [00485] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina-2,4-diol,
- [00486] 6-butil-3-{5-[2-(3,4-difluorofenil)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,

- [00487] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina-2,4-diol,
- [00488] 6-butil-3-[5-(3,4-difluorofenoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
- [00489] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
- [00490] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(1-fenil-1H-pirazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
- [00491] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
- [00492] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-{[4-(trifluorometil)fenil]metil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina-2,4-diol,
- [00493] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[2-(pirimidin-2-il)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
- [00494] 3-{5-[2-(1,3-benzotiazol-2-il)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
- [00495] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-{2-[3-(piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina-2,4-diol,
- [00496] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(5-metil-2-fenil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
- [00497] 6-butil-3-{5-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
- [00498] 3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-(2,6-diclorofenil)piridina-2,4-diol,
- [00499] 6-butil-3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-diclorofenil)piridina-2,4-diol,
- [00500] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(dimetilamino)(4-fluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
- [00501] 3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridina-2,4-diol,

- [00502] 3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridina-2,4-diol,
- [00503] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
- [00504] 3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-ciclopropil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
- [00505] 3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-ciclopropil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
- [00506] 6-ciclopropil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
- [00507] 6-ciclopropil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-{[3-(piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina-2,4-diol,
- [00508] 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}acetate de etila,
- [00509] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
- [00510] 3-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-1-metilimidazolidina-2,4-diona,
- [00511] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(3-fluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
- [00512] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol,
- [00513] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-{[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina-2,4-diol,
- [00514] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
- [00515] 6-butil-3-{5-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
- [00516] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-{[3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina-2,4-diol,

- [00517] 1-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)pirrolidin-2-ona,
- [00518] 5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
- [00519] 5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-(5-{[5-(piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina-2,4-diol,
- [00520] 3-{5-[(3-benzil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
- [00521] 6-butil-3-{5-[(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
- [00522] 3-{5-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridina-2,4-diol,
- [00523] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
- [00524] 1-({5-[5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)pirrolidin-2-ona,
- [00525] 3-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)imidazolidina-2,4-diona,
- [00526] 1-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona,
- [00527] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol,
- [00528] 3-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-1,3-oxazolidin-2-ona,
- [00529] 4-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)morfolin-3-ona,
- [00530] 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}acetato de terc-butila,
- [00531] 1-({5-[5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona,

- [00532] N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)carbamato de terc-butila,
- [00533] N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-N-metilcarbamato de terc-butila,
- [00534] 3-{5-[(4-cloro-3-fluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridina-2,4-diol,
- [00535] 3-{5-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridina-2,4-diol,
- [00536] 5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-{5-[(5-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
- [00537] 5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-[5-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol,
- [00538] 5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-{5-[(3-fluoro-4-metilfenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
- [00539] 3-{5-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridina-2,4-diol,
- [00540] 5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-{5-[(3-fenil-1H-pirazol-1-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
- [00541] 5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-(5-{[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina-2,4-diol,
- [00542] 5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-{5-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
- [00543] 5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-{5-[(6-fluoropiridin-3-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
- [00544] 5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-[5-(1H-indazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol,
- [00545] 3-[5-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridina-2,4-diol,
- [00546] 5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-[5-(1H-indazol-1-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol,

- [00547] 5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-{5-[(4-fluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
- [00548] 5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-[5-(1H-indol-1-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol,
- [00549] 6-butil-5-(3-etilfenil)-4-hidróxi-3-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1,2-di-hidropiridin-2-ona,
- [00550] 3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-fenilpiridina-2,4-diol,
- [00551] 6-butil-3-{5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(3-metoxifenil)piridina-2,4-diol,
- [00552] 6-butil-3-{5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(3-etilfenil)piridina-2,4-diol,
- [00553] 6-butil-3-{5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-[3-(trifluorometóxi)fenil]piridina-2,4-diol,
- [00554] 5-[3-(benzilóxi)fenil]-6-butil-3-{5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
- [00555] 6-butil-3-{5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-[3-(hidroximetil)fenil]piridina-2,4-diol,
- [00556] 6-butil-5-(ciclo-hex-1-en-1-il)-3-{5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
- [00557] 6-butil-3-{5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-[3-(propan-2-il)fenil]piridina-2,4-diol,
- [00558] 6-butil-3-{5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-[3-(metoximetil)fenil]piridina-2,4-diol,
- [00559] 3-(2-butil-5-{5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-4,6-di-hidroxipiridin-3-il)-N-(propan-2-il)benzamida,
- [00560] 6-butil-4-hidróxi-3-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-[3-(propan-2-il)fenil]-1,2-di-hidropiridin-2-ona,
- [00561] 3-(2-butil-4-hidróxi-5-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-N-(propan-2-il)benzamida,

- [00562] 6-butil-5-(3-ciclopropilfenil)-4-hidróxi-3-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1,2-di-hidropiridin-2-ona,
- [00563] 6-butil-4-hidróxi-5-(3-metoxifenil)-3-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1,2-di-hidropiridin-2-ona,
- [00564] 6-butil-4-hidróxi-5-[3-(hidroximetil)fenil]-3-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1,2-di-hidropiridin-2-ona,
- [00565] 6-butil-4-hidróxi-3-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-[3-(pirrolidin-1-il)fenil]-1,2-di-hidropiridin-2-ona,
- [00566] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(metilamino)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
- [00567] N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-N-metil-2-fenilacetamida,
- [00568] N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-3-cloro-N-metilbenzamida,
- [00569] N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-N-metilpiridina-2-carboxamida,
- [00570] N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-2-metoxiacetamida,
- [00571] N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-N-metilpiridina-4-carboxamida,
- [00572] N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)piridina-3-carboxamida,
- [00573] N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-2-cloro-N-metilbenzamida,
- [00574] N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-3-clorobenzamida,
- [00575] N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-4-clorobenzamida,
- [00576] N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)piridina-4-carboxamida,

- [00577] N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-N-metilpiridina-3-carboxamida,
- [00578] N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-2-fenilacetamida,
- [00579] N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-2,2-dimetilpropanamida,
- [00580] N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)piridina-2-carboxamida,
- [00581] N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-N,2,2-trimetilpropanamida,
- [00582] 3-[5-(aminometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
- [00583] N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)benzamida,
- [00584] N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-N-metilbenzamida,
- [00585] N-({5-[5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)benzamida,
- [00586] N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-3-metilbutanamida,
- [00587] N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)acetamida,
- [00588] N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-2,2,2-trifluoroacetamida,
- [00589] 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N,N-dietilacetamida,
- [00590] 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-(piridin-2-ilmetil)acetamida,
- [00591] 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-metilacetamida,

- [00592] 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}acetamida,
- [00593] 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-(propan-2-il)acetamida,
- [00594] 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N,N-dimetilacetamida,
- [00595] 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-(4-metoxifenil)acetamida,
- [00596] 4-(2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}acetil)piperazin-2-ona,
- [00597] 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1-(4-metilpiperazin-1-il)etan-1-ona,
- [00598] N-benzil-2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}acetamida,
- [00599] 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-etilacetamida,
- [00600] 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-ciclopropilacetamida,
- [00601] 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-propilacetamida,
- [00602] 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-(2-fluoroetil)acetamida,
- [00603] 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-(2,2-difluoroetil)acetamida,
- [00604] 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida,
- [00605] 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-(2-metoxietil)acetamida,
- [00606] 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1-(pirrolidin-1-il)etan-1-ona,

- [00607] 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1-(piperidin-1-il)etan-1-ona,
- [00608] 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1-(morfolin-4-il)etan-1-ona,
- [00609] N-butil-2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}acetamida,
- [00610] 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-pentilacetamida,
- [00611] 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1-(3-fluoroazetidín-1-il)etan-1-ona,
- [00612] 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1-(3,3-difluoroazetidín-1-il)etan-1-ona,
- [00613] 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-(1,3-tiazol-2-il)acetamida,
- [00614] 3-(3-benzil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
- [00615] 6-butil-3-{3-[(4-clorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
- [00616] 3-(5-benzil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
- [00617] 6-butil-3-(5-{[5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
- [00618] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-{[5-(piridin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina-2,4-diol,
- [00619] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-{[5-(piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina-2,4-diol,
- [00620] 6-butil-3-(5-{[5-(2-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
- [00621] 3-{5-[(5-benzil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,

- [00622] 6-butil-3-(5-{[5-(3-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
- [00623] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-{[5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina-2,4-diol,
- [00624] 1-({5-[6-(etoximetil)-5-(4-fluoro-2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona,
- [00625] 3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-(etoximetil)-5-(4-fluoro-2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
- [00626] 3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-(etoximetil)-5-(4-fluoro-2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
- [00627] 1-({5-[6-(etoximetil)-5-(4-fluoro-2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)pirrolidin-2-ona,
- [00628] 3-{5-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-(etoximetil)-5-(4-fluoro-2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
- [00629] 3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(3,5-dimetoxipiridin-4-il)-6-(etoximetil)piridina-2,4-diol,
- [00630] 6-butil-3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(3-fluoro-2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
- [00631] 3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-(3-fluoro-2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
- [00632] 3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-(etoximetil)-5-(2-hidróxi-6-metoxifenil)piridina-2,4-diol,
- [00633] 3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-(2,6-dimetilfenil)piridina-2,4-diol,
- [00634] 3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-(2,4,6-trimetilfenil)piridina-2,4-diol,
- [00635] 3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-(2,6-dietilfenil)piridina-2,4-diol,
- [00636] 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-{[1,2]oxazolo[4,5-b]piridin-3-ilmetil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina-2,4-diol,

- [00637] 5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-(5-([1,2]oxazolo[4,5-b]piridin-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina-2,4-diol,
- [00638] 3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dihidroxifenil)-6-(etoximetil)piridina-2,4-diol,
- [00639] 3-{5-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-[(etilamino)metil]piridina-2,4-diol,
- [00640] 3-{5-[(1,2-benzoxazol-3-il)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridina-2,4-diol,
- [00641] 3-{5-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridina-2,4-diol,
- [00642] 3-{5-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-6-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
- [00643] 3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridina-2,4-diol,
- [00644] N-({5-[5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-il}metil)piridina-2-carboxamida,
- [00645] 6-butil-3-{5-[(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
- [00646] 3-{5-[(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridina-2,4-diol,
- [00647] 3-{5-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
- [00648] 3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
- [00649] 3-{5-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-[(2-metoxietóxi)metil]piridina-2,4-diol,
- [00650] 3-{5-[(1,2-benzoxazol-3-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-[(2-metoxietóxi)metil]piridina-2,4-diol,
- [00651] 5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-{5-[(fenilamino)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,

- [00652] 3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-[(2-metoxietóxi)metil]piridina-2,4-diol,
- [00653] N-({5-[6-butil-5-(2,5-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)benzamida,
- [00654] N-[(5-{6-butil-2,4-di-hidróxi-5-[2-metóxi-5-(propan-2-il)fenil]piridin-3-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]benzamida,
- [00655] 3-{5-[(1,2-benzoxazol-3-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-(etoximetil)-5-(2-metoxifenil)piridina-2,4-diol,
- [00656] 3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-(etoximetil)-5-(2-metoxifenil)piridina-2,4-diol,
- [00657] N-({5-[6-butil-5-(2,3-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)benzamida,
- [00658] N-({5-[6-(etoximetil)-2,4-di-hidróxi-5-(2-metoxifenil)piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)benzamida,
- [00659] 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-(piridin-3-il)acetamida,
- [00660] 2-{5-[5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-(1,3-tiazol-2-il)acetamida,
- [00661] N-[(1,3-benzotiazol-2-il)metil]-2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}acetamida,
- [00662] 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-[(piridin-3-il)metil]acetamida,
- [00663] 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-[(1,3-oxazol-2-il)metil]acetamida,
- [00664] 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-[2-(4-sulfamoilfenil)etil]acetamida,
- [00665] 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-[2-(2-clorofenil)etil]acetamida,
- [00666] 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-[(3-clorofenil)metil]acetamida,

- [00667] N-benzil-2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-metilacetamida,
- [00668] 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-metil-N-(2-feniletíl)acetamida,
- [00669] 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-(prop-2-in-1-il)acetamida,
- [00670] 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)acetamida,
- [00671] 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-[(2-metilfenil)metil]acetamida,
- [00672] 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-[(2-clorofenil)metil]acetamida,
- [00673] 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-[(4-clorofenil)metil]acetamida,
- [00674] 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-[2-(4-clorofenil)etil]acetamida,
- [00675] 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-[(piridin-4-il)metil]acetamida,
- [00676] 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-[(4-metoxifenil)metil]acetamida,
- [00677] 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-[[4-(dimetilamino)fenil]metil]acetamida,
- [00678] 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]acetamida,
271
- [00679] 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-[[3-(propan-2-il)-1,2-oxazol-5-il]metil]acetamida,
- [00680] 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-[(4-sulfamoilfenil)metil]acetamida,
- [00681] 3-{5-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-

(etoximetil)-5-(2-hidróxi-6-metoxifenil)piridina-2,4-diol,

[00682] 3-{5-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-

(etoximetil)-5-(2-hidróxi-6-metoxifenil)piridina-2,4-diol e

[00683] 3-{5-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dihidroxifenil)-6-(etoximetil)piridina-2,4-diol, ou um estereoisômero, um tautômero, um sal farmaceuticamente aceitável, ou um solvato do mesmo.

II. OUTRAS MODALIDADES DA INVENÇÃO

[00684] Em outra modalidade, a presente invenção fornece uma composição compreendendo pelo menos um dos compostos da presente invenção ou um estereoisômero, um tautômero, um sal farmaceuticamente aceitável, ou um solvato do mesmo.

[00685] Em outra modalidade, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo um veículo farmaceuticamente aceitável e pelo menos um dos compostos da presente invenção ou um estereoisômero, um tautômero, um sal farmaceuticamente aceitável, ou um solvato do mesmo.

[00686] Em outra modalidade, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica, compreendendo um veículo farmaceuticamente aceitável e uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um dos compostos da presente invenção ou um estereoisômero, um tautômero, um sal farmaceuticamente aceitável, ou um solvato do mesmo.

[00687] Em outra modalidade, a presente invenção fornece um processo para a preparação de um composto da presente invenção ou um estereoisômero, um tautômero, um sal farmaceuticamente aceitável, ou um solvato do mesmo.

[00688] Em outra modalidade, a presente invenção fornece um intermediária para preparação de um composto da presente invenção ou um estereoisômero, um tautômero, um sal farmaceuticamente

aceitável, ou um solvato do mesmo.

[00689] A presente invenção fornece uma composição farmacêutica também compreendendo agente(s) terapêutico adicional. Em uma modalidade preferida, a presente invenção fornece composição farmacêutica em que o agente terapêutico adicional é, por exemplo, inibidor de enzima conversora de angiotensina (ACE), bloqueador de receptor β -adrenérgico, bloqueador de receptor de angiotensina II, diurético, antagonista de aldosterona e compostos digitais.

[00690] Em outra modalidade, a presente invenção fornece um método para o tratamento e/ou profilaxia de múltiplas doenças ou distúrbios associados com APJ ou atividade de apelina, compreendendo administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento e/ou profilaxia uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um dos compostos da presente invenção, sozinho, ou, opcionalmente em combinação com outro composto da presente invenção e/ou pelo menos um outro tipo de agente terapêutico.

[00691] Exemplos de doenças ou distúrbios associados com a atividade da APJ e apelina que podem ser prevenidos, modulados, ou tratados de acordo com a presente invenção incluem, porém não estão limitados à insuficiência cardíaca tal como insuficiência cardíaca descompensada aguda (ADHF), fibrilação atrial, doença da artéria coronariana, doença vascular periférica, aterosclerose, diabetes, síndrome metabólica, hipertensão, hipertensão pulmonar, distúrbios cerebrovasculares e as sequelas dos mesmos, distúrbios cardiovasculares, angina, isquemia, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, síndrome coronariana aguda, lesão de reperfusão, restenose angioplástica, complicações vasculares de diabetes e obesidade.

[00692] Em outra modalidade, a presente invenção fornece um método para o tratamento e/ou profilaxia de insuficiência cardíaca,

doença da artéria coronariana, doença vascular periférica, aterosclerose, diabetes, síndrome metabólica, hipertensão, hipertensão pulmonar, fibrilação atrial, angina, isquemia, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, síndrome coronariana aguda, lesão de reperfusão, restenose angioplástica, complicações vasculares de diabetes, obesidade, compreendendo administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento e/ou profilaxia uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um dos compostos da presente invenção, sozinho, ou, opcionalmente em combinação com outro composto da presente invenção e/ou pelo menos um outro tipo de agente terapêutico.

[00693] Em outra modalidade, a presente invenção fornece um método para o tratamento e/ou profilaxia de insuficiência cardíaca tal como ADHF, compreendendo administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento e/ou profilaxia uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um dos compostos da presente invenção, sozinho, ou, opcionalmente em combinação com outro composto da presente invenção e/ou pelo menos um outro tipo de agente terapêutico.

[00694] Em outra modalidade, a presente invenção fornece um método para o tratamento e/ou profilaxia de diabetes e obesidade, compreendendo administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento e/ou profilaxia uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um dos compostos da presente invenção, sozinho, ou, opcionalmente em combinação com outro composto da presente invenção e/ou pelo menos um outro tipo de agente terapêutico.

[00695] Em outra modalidade, a presente invenção fornece um método para o tratamento e/ou profilaxia de hipertensão, compreendendo administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento e/ou profilaxia uma quantidade terapêuticamente eficaz de

pelo menos um dos compostos da presente invenção, sozinho, ou, opcionalmente em combinação com outro composto da presente invenção e/ou pelo menos um outro tipo de agente terapêutico.

[00696] Em outra modalidade, a presente invenção fornece um método para o tratamento e/ou profilaxia de hipertensão pulmonar, compreendendo administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento e/ou profilaxia uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um dos compostos da presente invenção, sozinho, ou, opcionalmente em combinação com outro composto da presente invenção e/ou pelo menos um outro tipo de agente terapêutico.

[00697] Em outra modalidade, a presente invenção fornece um método para o tratamento e/ou profilaxia de síndrome coronariana aguda e isquemia cardíaca, compreendendo administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento e/ou profilaxia uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um dos compostos da presente invenção, sozinho, ou, opcionalmente em combinação com outro composto da presente invenção e/ou pelo menos um outro tipo de agente terapêutico.

[00698] Em outra modalidade, a presente invenção fornece um composto da presente invenção para uso em terapia.

[00699] Em outra modalidade, a presente invenção fornece um composto da presente invenção para uso em terapia para o tratamento e/ou profilaxia de múltiplas doenças ou distúrbios associados com APJ e apelina.

[00700] Em outra modalidade, a presente invenção também fornece o uso de um composto da presente invenção para a fabricação de um medicamento para o tratamento e/ou profilaxia de múltiplas doenças ou distúrbios associados com APJ e apelina.

[00701] Em outra modalidade, a presente invenção fornece um método para o tratamento e/ou profilaxia de múltiplas doenças ou

distúrbios associados com APJ e apelina, compreendendo administrar a um paciente em necessidade do mesmo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um primeiro e segundo agente terapêutico em que o primeiro agente terapêutico é um composto da presente invenção. Preferivelmente, o segundo agente terapêutico, por exemplo, agente inotrópico selecionado tal como agonista β -adrenérgico (por exemplo, dobutamina).

[00702] Em outra modalidade, a presente invenção fornece uma preparação combinada de um composto da presente invenção e agente(s) terapêutico adicional para uso simultâneo, separado ou sequencial em terapia.

[00703] Em outra modalidade, a presente invenção fornece uma preparação combinada de um composto da presente invenção e agente(s) terapêutico adicional para uso simultâneo, separado ou sequencial no tratamento e/ou profilaxia de múltiplas doenças ou distúrbios associados com APJ e apelina.

[00704] Onde desejado, o composto da presente invenção pode ser em combinação com um ou mais outros tipos de agentes cardiovasculares e/ou um ou mais outros tipos de agentes terapêuticos que podem ser administrados oralmente na mesma forma de dosagem em uma forma de dosagem separada ou por injeção. O outro tipo de agentes cardiovasculares que podem ser opcionalmente empregados em combinação com o agonista de APJ da presente invenção pode ser um, dois, três ou mais agentes cardiovasculares administrados oralmente na mesma forma de dosagem em uma forma de dosagem oral separada, ou por injeção para produzir um benefício farmacológico adicional.

[00705] Os compostos da presente invenção podem ser empregados em combinação com agente(s) terapêutico adicional selecionado de um ou mais, preferivelmente um a três, dos seguintes

agentes terapêuticos: agentes anti-hipertensivos, inibidores de ACE, antagonistas de receptor de mineralocorticoide, bloqueadores de receptor de angiotensina, bloqueadores de canal de cálcio, bloqueadores de receptor β -adrenérgico, diuréticos, agentes de vasorrelaxamento tais como nitratos, agentes antiateroscleróticos, agentes antidislipidêmicos, agentes antidiabéticos, agentes anti-hiperglicêmicos, agentes anti-hiperinsulinêmicos, agentes antitrombóticos, agentes antirretinopáticos, agentes neuropáticos, agentes antineuropáticos, agentes anti-isquêmicos, bloqueadores de canal de cálcio, agentes antiobesidade, agentes anti-hiperlipidêmicos, agentes anti-hipertrigliceridêmicos, agentes anti-hipercolesterolêmicos, agentes antirrestenóticos, agentes antipancreáticos, agentes de diminuição de lipídio, agentes anoréticos, agentes de realce de memória, agentes antidemência, agentes de promoção de cognição, supressores de apetite, agentes para tratamento de insuficiência cardíaca, agentes para tratamento de doença arterial periférica, agentes para tratamento de tumores malignos, agentes anti-inflamatórios.

[00706] Em outra modalidade, agente(s) terapêutico adicional usado em composições farmacêuticas combinadas ou métodos combinados ou usos combinados, são selecionados de um ou mais, preferivelmente um a três, dos seguintes agentes terapêuticos no tratamento de insuficiência cardíaca: inibidores de ACE, β -bloqueadores, diuréticos, antagonistas de receptor de mineralocorticoide, inibidores de renina, bloqueadores de canal de cálcio, antagonistas de receptor de angiotensina II, nitratos, compostos digitais, agentes inotrópicos.

[00707] A presente invenção pode ser incorporada em outras formas específicas sem afastar-se do espírito ou atributos essenciais do mesmo. Esta invenção abrange todas as combinações de aspectos

preferidos da invenção observados aqui. Entende-se que quaisquer e todas as modalidades da presente invenção podem ser consideradas em conjunção com qualquer outra modalidade ou modalidades para descrever modalidades adicionais. É também entendido que cada elemento individual das modalidades é sua própria modalidade independente. Além disso, qualquer elemento de uma modalidade destina-se a ser combinado com quaisquer e todos os outros elementos de qualquer modalidade para descrever uma modalidade adicional.

III. QUÍMICA

[00708] Por toda a especificação e as reivindicações anexas, uma determinada fórmula ou nome químico deve abranger todos os isômeros estéreos e óticos e racematos dos mesmos onde tais isômeros existem. A menos que de outro modo indicado, todas as formas quirais (enantioméricas e diastereoméricas) e formas racêmicas estão dentro do escopo da invenção. Muitos isômeros geométricos de ligações duplas C=C, ligações duplas C=N, sistemas anel e similares podem também estar presentes nos compostos e todos os tais isômeros estáveis são contemplados na presente invenção. Isômeros geométricos cis- e trans- (ou *E*- e *Z*-) dos compostos da presente invenção são descritos e podem ser isolados como uma mistura de isômeros ou como formas isoméricas. Os presentes compostos podem ser isolados em formas opticamente ativas ou racêmicas. Formas opticamente ativas podem ser preparadas por resolução de formas racêmicas ou por síntese de materiais de partida opticamente ativos. Todos os processos usados para preparar os compostos da presente invenção e intermediários feitos desta maneira são considerados ser parte da presente invenção. Quando produtos enantioméricos ou diastereoméricos são preparados eles podem ser separados por métodos convencionais, por exemplo, por cristalização fracionada ou

cromatografia. Dependendo das condições de processo, os produtos finais da presente invenção são obtidos em forma livre (neutro) ou sal. Tanto a forma livre quanto os sais destes produtos finais estão dentro do escopo da invenção. Se assim desejado, uma forma de um composto pode ser convertida em outra forma. Uma base livre ou ácido pode ser convertida em um sal; um sal pode ser convertido no composto livre ou outro sal; uma mistura de compostos isoméricos da presente invenção podem ser separados nos isômeros individuais. Os compostos da presente invenção, forma livre e sais dos mesmos, podem existir em múltiplas formas tautoméricas em que os átomos de hidrogênio são transpostos para outras partes das moléculas e as ligações químicas entre os átomos das moléculas são conseqüentemente redistribuídas. Deve-se entender que todas as formas tautoméricas, na medida em que elas podem existir, são inclusas na invenção.

[00709] Como usado aqui, o termo "alquila" ou "alquilenos" destina-se a incluir tanto os grupos hidrocarboneto alifático de cadeia ramificada quanto linear tendo o número especificado de átomos de carbono. Por exemplos, "C₁ a C₁₂ alquila" ou "C₁₋₁₂ alquila" (ou alquilenos), destina-se a incluir grupos C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ e C₁₂ alquila; "C₄ a C₁₈ alquil" ou "C₄₋₁₈ alquil" (ou alquilenos), destina-se a incluir grupos C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇ e C₁₈ alquila. Adicionalmente, por exemplo, "C₁ a C₆ alquila" ou "C₁₋₆ alquila" significa alquila tendo 1 a 6 átomos de carbono. Grupo alquila pode ser não substituída ou substituída com pelo menos um hidrogênio sendo substituída por outro grupo químico. Exemplos de grupos alquila incluem, porém não estão limitados à metila (Me) etila (Et), propila (e.g., n-propila e isopropila), butila (por exemplo, n-butila, isobutila, *t*-butila) e pentila (por exemplo, n-pentila, isopentila, neopentila). Quando "C₀ alquila" ou "C₀ alquilenos" é usado,

destina-se a significar uma ligação direta.

[00710] "Alquenila" ou "alquenileno" destina-se a incluir cadeias hidrocarboneto de configuração linear ou ramificada tendo o número especificado de átomos de carbono e uma ou mais, preferivelmente uma a duas, ligações duplas de carbono-carbono que podem ocorrer em qualquer ponto estável ao longo da cadeia. Por exemplo, "C₂ a C₆ alquenila" ou "C₂₋₆ alquenila" (ou alquenileno), destina-se a incluir grupos C₂, C₃, C₄, C₅ e C₆ alquenila. Exemplos de alquenila incluem, porém não estão limitadas à etenila, 1-propenila, 2-propenila, 2-butenila, 3-butenila, 2-pentenila, 3-pentenila, 4-pentenila, 2-hexenila, 3-hexenila, 4-hexenila, 5-hexenila, 2-metil-2-propenila e 4-metil-3-pentenila.

[00711] "Alquinila" ou "alquinileno" destina-se a incluir cadeias hidrocarboneto de configuração linear ou ramificada tendo uma ou mais, preferivelmente uma a três, ligações triplas de carbono-carbono que podem ocorrer em qualquer ponto estável ao longo da cadeia. Por exemplo, "C₂ a C₆ alquinila" ou "C₂₋₆ alquinila" (ou alquinileno), destina-se a incluir grupos C₂, C₃, C₄, C₅ e C₆ alquinila; tal como etinila, propinila, butinila, pentinila e hexinila.

[00712] Quando o termo "cadeia hidrocarboneto" é usado ele se destina a incluir "alquila", "alquenila" e "alquinila", a menos que de outro modo especificado.

[00713] O termo "alcóxi" ou "alquilóxi" refere-se a um grupo -O-alquila. Por exemplo, "C₁ a C₆ alcóxi" ou "C₁₋₆ alcóxi" (ou alquilóxi), destina-se a incluir grupos C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ e C₆ alcóxi. Exemplos de grupos alcóxi incluem, porém não estão limitados a metóxi etóxi, propóxi (por exemplo, n-propóxi e isopropóxi) e *t*-butóxi. Similarmente, "alquiltio" ou "tioalcóxi" representa um grupo alquila como acima definido com o número indicado de átomos de carbono ligados através de uma ponte de enxofre; por exemplo metil-S- e etil-S-.

[00714] "Halo" ou "halogênio" inclui flúor, cloro, bromo e iodo. "Haloalquila" destina-se a incluir tanto grupos hidrocarboneto alifáticos de cadeia ramificada quanto linear tendo o número especificado de átomos de carbono, substituídos com 1 ou mais halogênios. Exemplos de haloalquila incluem, porém não estão limitados à fluorometila, difluorometila, trifluorometila, triclorometila, pentafluoroetila, pentacloroetila, 2,2,2-trifluoroetila, heptafluoropropila e heptacloropropila. Exemplos de haloalquila também incluem "fluoroalquila" que se destina a incluir tanto grupos hidrocarboneto alifáticos de cadeia ramificada quanto linear tendo o número especificado de átomos de carbono, substituídos com 1 ou mais átomos de flúor.

[00715] "Haloalcóxi" ou "haloalquilóxi" representa um grupo haloalquila como acima definido com o número indicado de átomos de carbono ligados através de uma ponte de oxigênio. Por exemplo, "C₁₋₆ haloalcóxi", destina-se a incluir grupos C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ e C₆ haloalcóxi. Exemplos de haloalcóxi incluem, porém não estão limitados ao trifluorometóxi, 2,2,2-trifluoroetóxi e pentafluorotóxi. Similarmente, "haloalquiltio" ou "tio-haloalcóxi" representa um grupo haloalquila como acima definido com o número indicado de átomos de carbono ligados através de uma ponte de enxofre; por exemplo, trifluorometil-S- e pentafluoroetil-S-.

[00716] O termo "cicloalquila" refere-se aos grupos alquila ciclizados, incluindo sistemas de anel mono-, bi- ou policíclico. Por exemplo, "C₃ a C₆ cicloalquila" ou "C₃₋₆ cicloalquila" destina-se a incluir grupos C₃, C₄, C₅ e C₆ cicloalquila. Exemplos de grupos cicloalquila incluem, porém não estão limitados à ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila e norbornila. Grupos cicloalquila ramificados tais como 1-metilciclopropila e 2-metilciclopropila são incluídos na definição de "cicloalquila". O termo "cicloalquenila" refere-se aos

grupos alquenila ciclizados. C₄₋₆ cicloalquenil destina-se a incluir grupos C₄, C₅ e C₆ cicloalquenila. Exemplos de grupos cicloalquenila incluem, porém não estão limitadas à ciclobutenila, ciclopentenila e ciclo-hexenila.

[00717] Como usado aqui, "carbociclo", "carbociclila", ou "resíduo carbocíclico" destina-se a significar qualquer anel hidrocarboneto monocíclico ou bicíclico de estável 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, ou 8 membros ou anel hidrocarboneto bicíclico ou tricíclico de 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, ou 13 membros, qualquer dos quais podem ser saturados, parcialmente insaturados, insaturados ou aromáticos. Exemplos de tais carbociclos incluem, porém não estão limitados à ciclopropila, ciclobutila, ciclobutenila, ciclopentilá, ciclopentenila, ciclo-hexila, ciclo-heptenila, ciclo-heptila, ciclo-heptenila, adamantila, ciclo-octila, ciclo-octenila, ciclo-octadienila, [3,3.0]biciclo-octano, [4.3.0]biciclononano, [4,4.0]biciclododecano (decalina), [2.2.2]biciclooctano, fluorenila, fenila, naftila, indanila, adamantila, antracênila e tetra-hidronaftila (tetralina). Como mostrado acima, anéis ligados em ponte são também incluídos na definição de carbociclo (por exemplo, [2.2.2]biciclo-octano). Carbociclos preferidos, a menos que de outro modo especificado, são ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, fenila, indanila e tetra-hidronaftila. Quando o termo "carbociclo" é usado ele se destina a incluir "arila." Um anel em ponte ocorre quando um ou mais, preferivelmente um a três, átomos de carbono ligam dois átomos de carbono não adjacentes. Pontes preferidas são um ou dois átomos de carbono. Observa-se que uma ponte sempre converte um anel monocíclico em um anel tricíclico. Quando um anel é ligado em ponte, os substituintes recitados para o anel podem também estar presentes na ponte.

[00718] Como usado aqui, o termo "carbociclo bicíclico" ou "grupo carbocíclico bicíclico" destina-se a significar um sistema de anel

carbocíclico estável de 9 a 10 membros aque contém dois anéis fundidos e consiste em átomos de carbono. Dos dois anéis fundidos, um anel é um anel benzo fundido a um segundo anel; e o segundo anel é um anel de carbono de 5 ou 6 membros que é saturado, parcialmente insaturado, ou insaturado. O grupo carbocíclico bicíclico pode ser ligado ao seu grupo pendente em qualquer átomo de carbono que reselta em uma estrutura estável. O grupo carbocíclico bicíclico aqui pode ser substituído em qualquer carbono, se o composto resultante for estável. Exemplos de um grupo carbocíclico bicíclico são, porém não limitados à, naftila, 1,2-di-hidronaftila, 1,2,3,4-tetra-hidronaftila e indanila.

[00719] Grupos "arila" referem-se aos hidrocarbonetos aromáticos monocíclicos ou bicíclicos, incluindo, por exemplo, fenila e naftila. Porções arila são bem conhecidas e descritas, por exemplo em Lewis, R.J. ed., *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, 15ª Edição, John Wiley & Sons, Inc., Nova Iorque (2007). "C₆₋₁₀ arila" refere-se à fenila e naftila.

[00720] O termo "benzila", como usado aqui, refere-se a um grupo metila no qual um dos átomos de hidrogênio é substituído por um grupo fenila.

[00721] Como usado aqui, o termo "heterociclo", "heterociclila", ou "grupo heterocíclico" destina-se a significar um anel monocíclico ou bicíclico estável de 3-, 4-, 5-, 6-, ou 7 membros ou heterocíclico policíclico de 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, ou 14 membros que é saturado, parcialmente insaturado, ou totalmente insaturado e que contém átomos de carbono e 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos independentemente selecionados do grupo que consiste em N, O e S; e incluindo qualquer grupo policíclico em que qualquer dos anéis heterocíclicos acima descritos é fundido a um anel benzeno. Os heteroátomos de nitrogênio e enxofre podem opcionalmente ser

oxidados (isto é, $N \rightarrow O$ e $S(O)_p$ em que p é 0, 1 ou 2). O átomo de nitrogênio pode ser substituído ou não substituído (isto é, N ou NR em que R é H ou outro substituinte, se definido). O anel heterocíclico pode ser ligado a seu grupo pendente em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que resulta em uma estrutura estável. Os anéis heterocíclicos descritos aqui podem ser substituídos no átomo de carbono ou no nitrogênio, se o composto resultante for estável. Um nitrogênio no heterociclo pode opcionalmente ser quaternizado. É preferido que quando o número total de átomos de S e O no heterociclo exceder 1 então estes heteroátomos não serão adjacentes a um outro. É preferido que o número total de átomos de S e O no heterociclo não seja maior do que 1. Quando o termo "heterociclo" é usado ele se destina a incluir heteroarila.

[00722] Exemplos de heterociclos incluem, porém não estão limitados à acridinila, azetidínila, azocínila, benzimidazolila, benzofuranila, benzotiofuranila, benzotiofenila, benzoxazolila, benzoxazolinila, benzotiazolila, benzotriazolila, benzotetrazolila, benzisoxazolila, benzisotiazolila, benzimidazolinila, carbazolila, 4*aH*-carbazolila, carbolínila, cromanila, cromenila, cinnolinila, deca-hidroquinolinila, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazínila, di-hidrofuro[2,3-*b*]tetra-hidrofurano, furanila, furazanila, imidazolidínila, imidazolinila, imidazolila, 1*H*-indazolila, imidazolopiridinila, indolenila, indolinila, indolizínila, indolila, 3*H*-indolila, isatinoíla, isobenzofuranila, isocromanila, isoindazolila, isoindolinila, isoindolila, isoquinolinila, isotiazolila, isotiazolopiridinila, isoxazolila, isoxazolopiridinila, metilenodioxifenila, morfolinila, naftiridinila, octa-hidroisoquinolinila, oxadiazolila, 1,2,3-oxadiazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,2,5-oxadiazolila, 1,3,4-oxadiazolila, oxazolidínila, oxazolila, oxazolopiridinila, oxazolidinilperimidínila, oxindolila, pirimidínila, fenantridinila, fenantrolínila, fenazínila, fenotiazínila, fenoxatiínila, fenoxazínila,

ftalazinila, piperazinila, piperidinila, piperidonila, 4-piperidonila, piperonila, pteridinila, purinila, piranila, pirazinila, pirazolidinila, pirazolinila, pirazolopiridinila, pirazolila, piridazinila, pirido-oxazolila, piridoimidazolila, piridotiazolila, piridinila, pirimidinila, pirrolidinila, pirrolinila, 2-pirrolidonila, 2*H*-pirrolila, pirrolila, quinazolinila, quinolinila, 4*H*-quinolizinila, quinoxalinila, quinuclidinila, tetrazolila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidroisoquinolinila, tetra-hidroquinolinila, 6*H*-1,2,5-tiadiazinila, 1,2,3-tiadiazolila, 1,2,4-tiadiazolila, 1,2,5-tiadiazolila, 1,3,4-tiadiazolila, tiantrenila, tiazolila, tienila, tiazolopiridinila, tienotiazolila, tieno-oxazolila, tienoimidazolila, tiofenila, triazinila, 1,2,3-triazolila, 1,2,4-triazolila, 1,2,5-triazolila, 1,3,4-triazolila e xantenila. São também incluídos o anel fundido e compostos espiro contendo, por exemplo, os heterociclos acima.

[00723] Exemplos de heterociclos de 5 a 10 membros incluem, porém não estão limitados à piridinila, furanila, tienila, pirrolila, pirazolila, pirazinila, piperazinila, piperidinila, imidazolila, imidazolidinila, indolila, tetrazolila, isoxazolila, morfolinila, oxazolila, oxadiazolila, oxazolidinila, tetra-hidrofuranila, tiadiazinila, tiadiazolila, tiazolila, triazinila, triazolila, benzimidazolila, 1*H*-indazolila, benzofuranila, benzotiofuranila, benzotetrazolila, benzotriazolila, benzisoxazolila, benzoxazolila, oxindolila, benzoxazolinila, benzotiazolila, benzisotiazolila, isatinoíla, isoquinolinila, octa-hidroisoquinolinila, tetra-hidroisoquinolinila, tetra-hidroquinolinila, isoxazolopiridinila, quinazolinila, quinolinila, isotiazolopiridinila, tiazolopiridinila, oxazolopiridinila, imidazolopiridinila e pirazolopiridinil.

[00724] Exemplos de heterociclos de 5 a 6 membros incluem, porém não estão limitados à piridinila, furanila, tienila, pirrolila, pirazolila, pirazinila, piperazinila, piperidinila, imidazolila, imidazolidinila, indolila, tetrazolila, isoxazolila, morfolinila, oxazolila, oxadiazolila, oxazolidinila, tetra-hidrofuranila, tiadiazinila, tiadiazolila,

tiazolila, triazinila e triazolila. São também incluídos anel fundido e compostos espiro contendo, por exemplo, os heterociclos acima.

[00725] Como usado aqui, o termo "heterociclo bicíclico" ou "grupo heterocíclico bicíclico" destina-se a significar um Sistema de anel heterocíclico estável de 9 a 10 membros que contém dois anéis fundidos e consiste em átomos de carbono e 1, 2, 3, ou 4 heteroátomos independentemente selecionados do grupo que consiste em N, O e S. Dos dois anéis fundidos, um anel é um anel aromático monocíclico de 5 ou 6 membros compreendendo um anel heteroarila de 5 membros, um anel heteroarila de 6 membros ou um anel benzo, cada qual fundido a um segundo anel. O segundo anel é um anel monocíclico de 6 membros que é saturado, parcialmente insaturado, ou insaturado e compreende um heterociclo de 5 membros, um heterociclo de 6 membros ou um carbociclo (contanto que o primeiro anel não seja benzo quando o segundo anel for um carbociclo).

[00726] O grupo heterocíclico bicíclico pode ser ligado a seu grupo pendente em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que resulta em uma estrutura estável. O grupo heterocíclico bicíclico descrito aqui pode ser substituído no átomo de carbono ou nitrogênio, se o composto resultante for estável. É preferido que quando o número total de átomos de S e O no heterociclo exceder 1 então estes heteroátomos não sejam adjacentes a um outro. É preferido que o número total de átomos de S e O no heterociclo não seja maior do que 1.

[00727] Exemplos de um grupo heterocíclico bicíclico são, porém não limitados à, quinolinila, isoquinolinila, ftalazinila, quinazolinila, indolila, isoindolila, indolinila, 1*H*-indazolila, benzimidazolila, 1,2,3,4-tetra-hidroquinolinila, 1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolinila, 5,6,7,8-tetra-hidro-quinolinila, 2,3-di-hidro-benzofuranila, cromanila, 1,2,3,4-tetra-hidro-quinoxalinila e 1,2,3,4-tetra-hidro-quinazolinila.

[00728] Como usado aqui, o termo "grupo heterocíclico aromático" ou "heteroarila" destina-se a significar hidrocarbonetos monocíclicos e policíclicos aromáticos que incluem pelo menos um membro de anel heteroátomo tal como enxofre, oxigênio, ou nitrogênio. Grupos heteroarila incluem, sem limitação, piridila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, triazinila, furila, quinolila, isoquinolila, tienila, imidazolila, tiazolila, indolila, pirroíla, oxazolila, benzofurila, benzotienila, benzotiazolila, isoxazolila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, indazolila, 1,2,4-tiadiazolila, isotiazolila, purinila, carbazolila, benzimidazolila, indolinila, benzodioxolanila e benzodioxano. Grupos heteroarila são substituídos ou não substituídos. O átomo de nitrogênio é substituído ou não substituído (isto é, N ou NR em que R é H ou outro substituinte, se definido). Os heteroátomos de nitrogênio e enxofre podem opcionalmente ser oxidados (isto é, $N \rightarrow O$ e $S(O)_p$ em que p é 0, 1 ou 2).

[00729] Exemplos de heteroarilas de 5 a 6 membros incluem, porém não estão limitados à piridinila, furanila, tienila, pirrolila, pirazolila, pirazinila, imidazolila, imidazolidinila, tetrazolila, isoxazolila, oxazolila, oxadiazolila, oxazolidinila, tiadiazinila, tiadiazolila, tiazolila, triazinila e triazolila.

[00730] Anéis ligados em ponte são também incluídos na definição de heterociclo. Um anel em ponte ocorre quando um ou mais, preferivelmente um a três, átomos (isto é, C, O, N, ou S) ligam dois átomos de carbono ou nitrogênio não adjacentes. Exemplos de anéis ligados em ponte incluem, porém não estão limitados a um átomo de carbono, dois átomos de carbono, um átomo de nitrogênio, dois átomos de nitrogênio e um grupo carbono-nitrogênio. Observa-se que uma ponte sempre converte um anel monocíclico em um anel tricíclico. Quando um anel é ligado em ponte, os substituintes relacionados para o anel podem também estar presentes na ponte.

[00731] O termo "contraion" é usado para representar uma espécie negativamente carregada tal como cloreto, brometo, hidróxido, acetato e sulfato ou uma espécie positivamente carregada tal como sódio (Na⁺), potássio (K⁺), amônio (R_nNH_m⁺ onde n=0-4 e m=0-4) e similares.

[00732] Quando um anel pontilhado é usado dentro de uma estrutura de anel, isto indica que a estrutura de anel pode ser saturada, parcialmente saturada ou insaturada.

[00733] Como usado aqui, o termo "grupo de proteção de amina" significa qualquer grupo conhecido na técnica de síntese orgânica para a proteção de grupos amina que é estável a um agente de redução de éster, uma hidrazina dissubstituída, R4-M e R7-M, um nucleófilo, um agente de redução de hidrazina, um ativador, uma base forte, uma base de amina impedida e um agente de ciclização. Tais grupos de proteção amina que se ajustam a estes critérios incluem aqueles listados em Wuts, P.G.M. et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4^a Edição, Wiley (2007) e *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology*, Vol. 3, Academic Press, Nova Iorque (1981), a descrição dos quais é pelo presente incorporada por referência. Exemplos de grupos de proteção incluem, porém não estão limitados aos seguintes: (1) tipos de acila tais como formila, trifluoroacetila, ftalila e p-toluenossulfonila; (2) tipos de carbamato aromáticos tais como benziloxycarbonila (Cbz) e benziloxycarbonilas substituídas, 1-(p-bifenil)-1-metiletoxicarbonila e 9-fluorenilmetiloxycarbonila (Fmoc); (3) tipos de carbamato alifático tais como *tert*-butiloxycarbonila (Boc) etoxycarbonila, diisopropilmetoxycarbonila e aliloxycarbonila; (4) tipos de carbamato de alquila cíclico tais como ciclopentiloxycarbonila e adamantiloxycarbonila; (5) tipos de alquila tais como trifenilmetila e benzila; (6) trialkilsilano tal como trimetilsilano; (7) tipos de tiol tais como feniltiocarbonila e ditiassuccinoíla; e (8) tipos de alquila tais como trifenilmetila, metila e benzila; e tipos de alquila substituída tais

como 2,2,2-tricloroetila, 2-feniletila e *t*-butila; e tipos de trialquilsilano tal como trimetilsilano.

[00734] Como referido aqui, o termo "substituído" significa que pelo menos um átomo de hidrogênio é substituído com um grupo não hidrogênio, contanto que valências normais sejam mantidas e que a substituição resulte em um composto estável. Ligações duplas de anel, como usado aqui, são ligações duplas que são formadas entre dois átomos de anel adjacentes (por exemplo, C=C, C=N, ou N=N).

[00735] Em casos em que existem átomos de nitrogênio (por exemplo, aminas) nos compostos da presente invenção estes podem ser convertidos em N-óxidos por tratamento com um agente de oxidação (por exemplo, mCPBA e/ou peróxidos de hidrogênio) para fornecer outros compostos desta invenção. Desse modo, os átomos de nitrogênio mostrados e reivindicados são considerados abranger tanto o nitrogênio mostrado quanto seu derivado de N-óxido (N→O).

[00736] Quando qualquer variável ocorre mais do que uma vez em qualquer constituinte ou fórmula para um composto, sua condição em cada ocorrência é independente de sua definição em cada outra ocorrência. Desse modo, por exemplo, se um grupo é mostrado ser substituído com 0-3 R em seguida o referido grupo pode opcionalmente ser substituído com até três grupos R e em cada ocorrência R é selecionado independentemente da definição de R.

[00737] Quando uma ligação a um substituinte é mostrada atravessar uma ligação que conecta dois átomos em um anel então tal substituinte pode ser ligado a qualquer átomo no anel. Quando um substituinte é listado sem indicar o átomo em que tal substituinte é ligado ao resto do composto de uma determinada fórmula então tal substituinte pode ser ligado por meio de qualquer átomo em tal substituinte.

[00738] Combinações de substituintes e/ou variáveis são

permissíveis apenas se tais combinações resultarem em compostos estáveis.

[00739] A frase "farmaceuticamente aceitável" é empregada aqui para referir-se àqueles compostos, materiais, composições e/ou formas de dosagem que estão, dentro do escopo do julgamento médico seguro, adequados para uso em contato com os tecidos de seres humanos e animais sem toxicidade, irritação, resposta alérgica e/ou outro problema ou complicação, comensurável com uma relação de risco/benefício razoável.

[00740] Como usado aqui, "sais farmaceuticamente aceitáveis" referem-se aos derivados dos compostos descritos em que o composto origem é modificado preparando sais de ácido ou base dos mesmos. Exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, porém não estão limitados a sais de ácido minerais ou orgânicos de grupos básicos como aminas; e sais de álcali ou orgânicos de grupos acídicos. Os sais farmaceuticamente aceitáveis incluem os sais não tóxicos convencionais ou os sais de amônio quaternários do composto origem formado, por exemplo, de ácidos inorgânicos ou orgânicos não tóxicos. Por exemplo, tais sais não tóxicos convencionais incluem aqueles derivados de ácidos inorgânicos tais como clorídrico, hidrobromídico, sulfâmico, fosfórico e nítrico; e os sais preparados de ácidos orgânicos tais como acético, propiônico, succínico, glicólico esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pantoico, maléico, hidroximaléico, fenilacético, glutâmico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenossulfônico, metanossulfônico etanodissulfônico, oxálico e isetiônico e similares.

[00741] Os sais farmaceuticamente aceitáveis da presente invenção podem ser sintetizados do composto origem que contém uma porção básica ou acídica por métodos químicos convencionais. Geralmente, tais sais podem ser preparados reagindo as formas de base ou ácido

livre destes compostos com uma quantidade estequiométrica do ácido ou base apropriada em água ou em um solvente orgânico, ou em uma mistura dos dois; geralmente, meios não aquosos como éter, acetato de etila etanol, isopropanol, ou acetonitrila são preferidos. Listas de sais adequados são encontradas em Allen, Jr., L.V. ed., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 22ª Edição, Pharmaceutical Press, Londres, Reino Unido (2012), a descrição do qual é pelo presente incorporado por referência.

[00742] Além disso, os compostos de fórmula I podem ter formas de profármacos. Qualquer composto que será convertido *in vivo* para fornecer agente bioativo (isto é, um composto de fórmula I) é um profármaco dentro do escopo e espírito da invenção. Várias formas de profármacos são bem conhecidas na técnica. Para exemplo de tais derivados de profármaco, veja:

a) Bundgaard, H. ed., *Design of Prodrugs* elsevier (1985), and Widder, K. et al. eds., *Methods in Enzymology*, 112:309-396, Academic Press (1985);

b) Bundgaard, H., Capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", Krosgaard-Larsen, P. et al. eds., *A Textbook of Drug Design and Development*, pp. 113-191, Harwood Academic Publishers (1991);

c) Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8:1-38 (1992);

d) Bundgaard, H. et al., *J. Pharm. Sci.*, 77:285 (1988);

e) Kakeya, N. et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984); e

f) Rautio, J. ed., *Prodrugs and Targeted Delivery (Methods and Principles in Medicinal Chemistry)*, Vol. 47, Wiley-VCH (2011).

[00743] Compostos contendo um grupo carbóxi podem formar ésteres fisiologicamente hidrolisáveis que funcionam como profármacos sendo hidrolisáveis no corpo para produzir compostos de fórmula I de per si. Tais fármacos são preferivelmente administrados

oralmente visto que a hidrólise em muitos casos ocorre principalmente sob a influência das enzimas digestivas. Administração parenteral pode ser usada onde o éster de per si é ativo, ou naqueles casos onde a hidrólise ocorre no sangue. Exemplos de ésteres fisiologicamente hidrolisáveis de compostos de fórmula I incluem C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquilbenzila, 4-metoxibenzila, indanila, ftalila, metoximetila, C₁₋₆ alcanoilóxi-C₁₋₆alquila (por exemplo, acetoximetila, pivaloiloximetila ou propioniloximetila), C₁₋₆alcoxicarboniloxi-C₁₋₆alquila (por exemplo, metoxicarbonil-oximetila ou etoxicarboniloximetila, gliciloximetila, fenilgliciloximetila, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metil) e outros ésteres fisiologicamente hidrolisáveis usados, por exemplo, nas técnicas penicilina e cefalosporina. Tais ésteres podem ser preparados por técnicas convencionais conhecidas na técnica.

[00744] Preparação de profármacos é bem conhecida na técnica e descrita em, por exemplo, King, F.D. ed., *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, Reino Unido (2ª Edição, reproduzida (2006)); Testa, B. et al., *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Suíça (2003); Wermuth, C.G. ed., *The Practice of Medicinal Chemistry*, 3ª Edição, Academic Press, San Diego, CA (2008).

[00745] A presente invenção destina-se a incluir todos os isótopos de átomos que ocorrem nos presentes compostos. Isótopos incluem aqueles átomos tendo o mesmo número atômico, porém diferentes números de massa. Por meio de exemplo geral e sem limitação, isótopos de hidrogênio incluem deutério e trício. Isótopos de carbono incluem ¹³C e ¹⁴C. Compostos isotopicamente rotulados da invenção podem geralmente ser preparados por técnicas conhecidas por aqueles versados na técnica ou por processos análogos àqueles descritos aqui, usando um reagente isotopicamente rotulado

apropriado no lugar do reagente não rotulado de outro modo empregado.

[00746] O termo "solvato" significa uma associação física de um composto desta invenção com uma ou mais moléculas de solvente, sejam orgânicas ou inorgânicas. Esta associação física inclui ligação de hidrogênio. Em certos casos, o solvato será capaz de isolamento, por exemplo, quando uma ou mais moléculas de solvente são incorporadas na treliça cristalina do sólido cristalino. As moléculas de solvente no solvato podem estar presentes em uma disposição regular e/ou uma disposição não ordenada. O solvato pode compreender uma quantidade estequiométrica ou não estequiométrica das moléculas de solvente. "Solvato" abrange tanto solvatos de fase de solução quanto isoláveis. Solvatos exemplares incluem, porém não estão limitados a hidratos etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. Métodos de solvatação são geralmente conhecidos na técnica.

[00747] Abreviações como usado aqui, são definidas como segue: "1 x" para uma vez, "2 x" para duas vezes, "3 x" para três vezes, "°C" para graus Celsius, "eq" para equivalente ou equivalentes, "g" para grama ou gramas, "mg" para miligrama ou milligramas, "L" para litro ou litros, "mL" for mililitro ou mililitros, "µL" para microlitro ou microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimole ou milimoles, "min" para minuto ou min, "h" para hora ou h, "rt" para temperatura ambiente, "RT" para tempo de retenção, "atm" para atmosfera, "psi" para libras por polegada quadrada, "conc." para concentrado, "aq" para aquoso "aqueso", "sat" ou "sat'd " parar saturado, "MW" para peso molecular, "mp" para ponto de fusão, "MS" ou "Mass Spec" para espectrometria de massa, "ESI" para espectrometria de de massa de ionização por eletrovaporização, "HR" para resolução elevada, "HRMS" para espectrometria de massa de resolução elevada, "LCMS" para espectrometria de massa de cromatografia líquida, "HPLC" para

cromatografia líquida de pressão elevada, "RP HPLC" para HPLC de fase reversa, "TLC" ou "tlc" para cromatografia de camada fina, "RMN" para espectroscopia de ressonância magnética nuclear, "nOe" para espectroscopia de efeito Overhauser nuclear, "¹H" para próton, "δ " para delta, "s" para singlete, "d" para duplete, "t" para tripleto, "q" para quarteto, "m" para multiplete, "br" para amplo, "Hz" para hertz e "α", "β", "R", "S", "E", "Z" e "ee" são designações estereoquímicas familiares para aqueles versados na técnica.

AcOH ou HOAc	Ácido actético
CAN	Acetonitrila
Alk	Alquila
BBR ³	Tribrometo de boro
Bn	Benzila
Boc	<i>Terc</i> -butiloxicarbonila
reagente BOP	Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfônio
Bu	butila
<i>i</i> -Bu	isobutila
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butila
<i>t</i> -BuOH	<i>terc</i> -butanol
Cbz	Carbobenzilóxi
CDCl ₃	deutero-clorofórmio
CD ₃ OD	deutero-metanol
CDI	1,1'-carbonildiimidazol
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
CH ₃ CN	Acetonitrila
CHCl ₃	Clorofórmio
CO ₂	Dióxido de carbono
DCM	Diclorometano
DIEA, DIPEA ou base de Hunig	di-isopropiletilamina

DMF	dimetil formamida
DMSO	sulfóxido de dimetila
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
Et	Etila
Et ₃ N ou TEA	Trietilamina
Et ₂ O	dietil éter
EtOAc	Acetato de etila
EtOH	Etanol
HCl	Ácido clorídrico
HPLC	Cromatografia líquida de desempenho elevado
K ₂ CO ₃	Carbonato de potássio
K ₂ HPO ₄	Hidrogenofosfato de potássio
LCMS	Espectrometria de massa de cromatografia líquida
LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de lítio
LG	Grupo de saída
Me	Metila
MeOH	Metanol
MgSO ₄	Sulfato de magnésio
MsOH ou MSA	Ácido metilsulfônico
NaCl	Cloreto de sódio
Na ₂ CO ₃	Carbonato de sódio
NaHCO ₃	Carbonato de sódio
NaOH	Hidróxido de sódio
Na ₂ SO ₄	Sulfato de sódio
NH ₃	Amônia
NH ₄ Cl	Cloreto de amônio
NH ₄ OAc	Acetato de amônio
Pd(OAc) ₂	Acetato de paládio (II)
Pd(PPh ₃) ₄	tetracis(trifenilfosfina)paládio(0)
PG	Grupo de proteção
Ph	Fenila
Pr	Propila
<i>i</i> -Pr	Isopropila

i-PrOH ou IPA	Isopropanol
Tr	Tempo de retenção
SiO ₂	Óxido de sílica
SFC	Cromatografia de fluido supercrítico
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	tetra-hidrofurano
TiCl ₄	Tetracloroeto de titânio
T3P®	Anidrido cíclico de ácido 1-propanofosfônico

[00748] Os compostos da presente invenção podem ser preparados em diversas maneiras conhecidas por aqueles versados na técnica de síntese orgânica. Os compostos da presente invenção podem ser sintetizados usando os métodos descritos abaixo, juntamente com os métodos sintéticos conhecidos na técnica de química orgânica sintética, ou por variações sobre estes, como apreciado por aqueles versados na técnica. Métodos preferidos incluem, porém não estão limitados àqueles descritos abaixo. As reações são realizadas em um solvente ou mistura de solvente apropriada para os reagentes e materiais empregados e adequados para as transformações sendo realizadas. Será entendido por aqueles versados na técnica de síntese orgânica que a funcionalidade presente na molécula deve ser consistente com as transformações propostas. Esta algumas vezes requer um julgamento para modificar a ordem das etapas sintéticas ou para selecionar um esquema de processo particular sobre outro a fim de obter um composto desejado da invenção.

[00749] Os novos compostos desta invenção podem ser preparados usando as reações e técnicas descritas nesta seção. Além disso, na descrição dos métodos sintéticos descritos abaixo, deve-se entender que todas as condições de reações propostas, incluindo a escolha de solvente, atmosfera de reação, temperatura de reação, duração dos experimentos e procedimentos de preparação, são escolhidas ser as

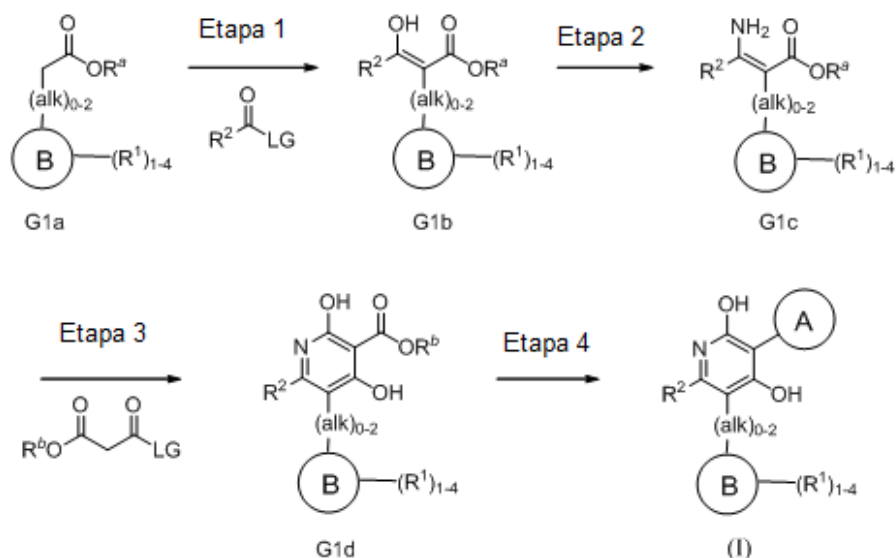
condições padrão para a reação, que devem ser facilmente reconhecidas por alguém versado na técnica. Restrições aos substituintes que são compatíveis com as condições de reação serão facilmente evidentes para alguém versado na técnica e métodos alternados devem então ser usados.

SÍNTESE

[00750] Os compostos de fórmula (I) podem ser preparados pelos processos exemplares descritos nos seguintes esquemas e exemplos de preparação, bem como procedimentos de literatura publicados que são usados por alguém versado na técnica. Reagentes e procedimentos exemplares para estas reações aparecem aqui a seguir e nos exemplos de preparação. Proteção e desproteção nos processos abaixo podem ser realizadas por procedimentos geralmente conhecidos na técnica (veja, por exemplo, Wuts, P.G.M. et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4ª Edição, Wiley (2007)). Métodos gerais de síntese orgânica e transformações de grupo funcional são encontrados em: Trost, B.M. et al. eds., *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry*, Pergamon Press, Nova Iorque, NY (1991); Smith, M.B. et al., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*. 6ª Edição, Wiley & Sons, Nova Iorque, NY (2007); Katritzky, A.R. et al eds., *Comprehensive Organic Functional Groups Transformations II*, 2ª Edição Elsevier Science Inc., Tarrytown, NY (2004); Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., Nova Iorque, NY (1999) e referências nesse sentido.

[00751] Os compostos de fórmula (I) podem ser preparados como descrito no Esquema 1.

Esquema 1



[00752] A etapa 1 descreve a preparação de compostos de fórmula G1b condensando um éster de Fórmula G1a com an acid R²CO-LG, onde LG representa um grupo de saída (tal como halogênios e similares). Solventes preferidos são éteres (tais como tetra-hidrofurano, dioxano e similares) e solventes apróticos polares (tal como N,N-dimetilformamida). Bases preferidas são amidas de metal (tais como bis(trimetilsilil)amida de lítio e diisopropilamida de lítio e similares) e hidretos de metal (tais como hidreto de sódio e similares).

[00753] A etapa 2 descreve a preparação de compostos de fórmula G1c por condensação de compostos de fórmula G1b com amônia. Fontes preferidas de amônia são amônia (gás) ou sais da mesma (tal como acetato de amônio, formiato de amônio e similares). Solventes preferidos são álcoois (tal como metanol etanol e similares).

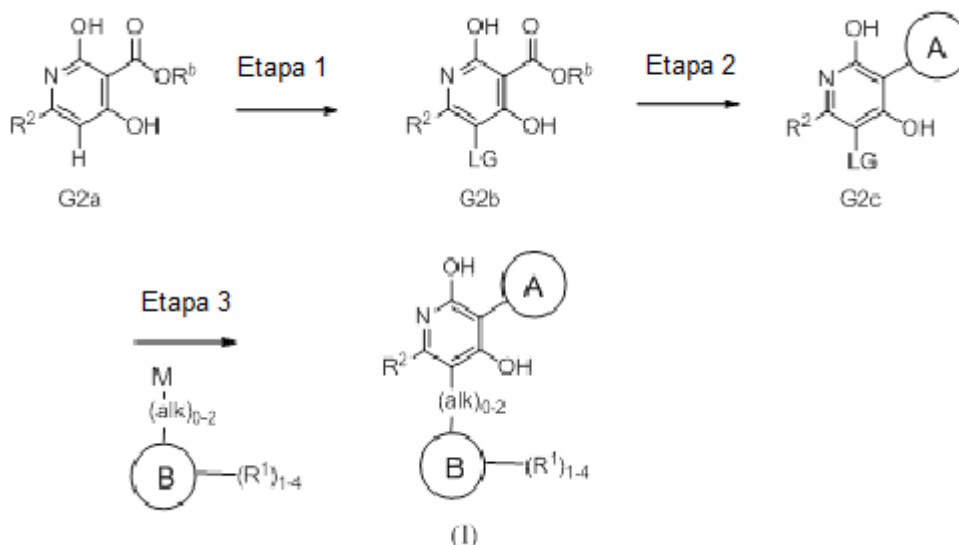
[00754] A etapa 3 descreve a preparação de compostos de piridina de fórmula G1d de compostos de fórmula G1c por condensação com derivados de malonato R^bOCOCH₂CO-LG, onde LG representa um grupo de saída (tal como halogênios ou alcóxidos tais como etóxido e similares) na presença de base. O processo pode ser realizado em uma etapa simples, ou em etapas. Solventes preferidos para a primeira etapa do processo de duas etapas são solventes

halogenados (tal como DCM e similares), éteres (tais como tetra-hidrofurano, dioxano e similares) e água. Bases preferidas para a primeira etapa do processo de duas etapas são aminas terciárias (tais como TEA, DIEA e similares) e metal alcalino-carbonatos, – bicarbonatos, -hidróxidos (tais como carbonato de sódio, bicarbonate de sódio, hidróxido de sódio e similares). Solventes preferidos para a segunda etapa e para o processo de etapa simples são álcoois (tais como MeOH e EtOH e similares). Bases preferidas para a segunda etapa e para o processo de etapa simples são alcóxido de metal alcalino (tal como etóxido de sódio e similares).

[00755] A etapa 4 descreve a preparação de compostos de fórmula (I) por conversão do éster de compostos de fórmula G1d em um heterociclo \textcircled{A} . A conversão de compostos de fórmula G1d em compostos de fórmula (I) pode ser realizada em uma etapa ou em diversas etapas, dependendo do heterociclo \textcircled{A} . O éster de fórmula G1d pode ser condensado puro com um N'-hidróxi imidamida para fornecer um 1,2,4-oxadiazol em uma etapa simples. Alternativamente, no processo de de duas etapas, o éster de Fórmula G1d pode ser condensado com hidrazina na presença de solventes de álcool (tal como metanol e similares) para formar uma hidrazida em seguida a hidrazida condensada com um ácido na presença de um reagent de desidratação (tal como T3P[®] eDC e similares) e um solvente inerte (tal como dioxano etOAc e similares) para fornecer um 1,3,4-oxadiazol. Alternativamente, a hidrazida pode ser condensada com um imidato em solventes alcoólicos (tal como isopropanol e similares) na presença de aminas terciárias (tal como TEA, DIEA e similares) para fornecer a 1,3,4-triazol.

[00756] Alternativamente, os compostos de fórmula (I) podem ser preparados como descrito no Esquema 2.

Esquema 2



[00757] A etapa 1 descreve a preparação de compostos de fórmula G2b de um composto de fórmula G2a (preparado como descrito in W2007/197478), onde LG representa um grupo de saída (tal como halogênios, preferivelmente bromo). Agentes preferidos para incorporação do grupo de saída são fontes de bromo (tal como bromo elementar e NBS e similares). Solventes preferidos são solventes halogenados (tal como DCM e similares).

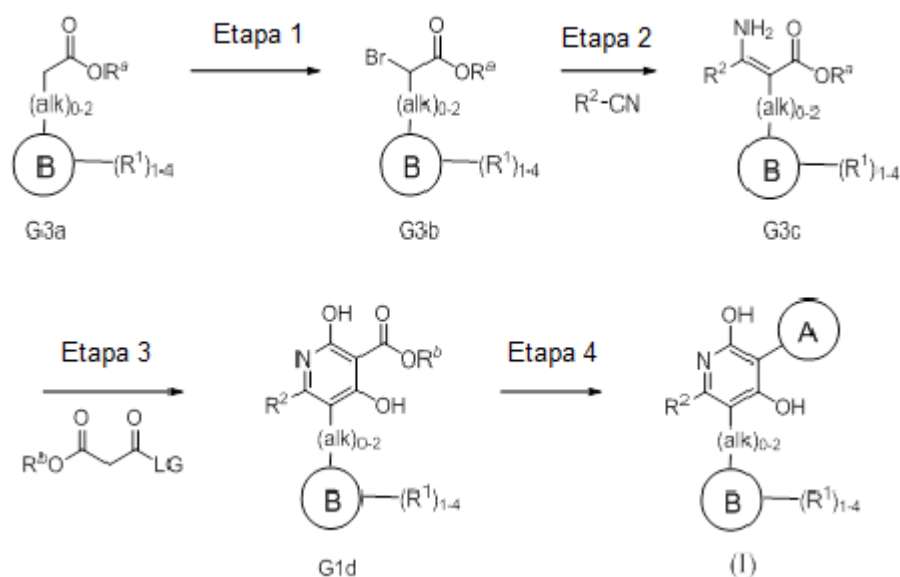
[00758] Etapa 2 descreve a preparação de um composto de fórmula G2c de um composto de fórmula G2b e é análoga à Etapa 4 no Esquema 1.

[00759] Etapa 3 descreve a preparação de compostos de fórmula (I) por acoplamento de um reagente organometálico $M-(alk)_{0-2}-\text{B}-(R^1)_{1-4}$ com um composto de fórmula G2c. O reagente organometálico $M-(alk)_{0-2}-\text{B}-(R^1)_{1-4}$ é preferivelmente gerado por reação de um ácido alquilborônico ou éster $B(OR)_{2-(alk)_{0-2}}-\text{B}-(R^1)_{1-4}$, R = H ou alquila, com um catalisador de metal de transição (tal como $Pd(PPh_3)_4$ e $Pd(OAc)_2$ e similares). Solventes preferidos são éteres (tais como tetra-hidrofurano, dioxano e similares), solventes apróticos (tal como toluene e similares) e água. Bases preferidas são metal alcalino-carbonatos, – bicarbonatos (tal como carbonato de sódio, bicarbonato de sódio e

similares).

[00760] Alternativamente, os compostos de fórmula (I) podem ser preparados como descrito no Esquema 3.

Esquema 3



[00761] A etapa 1 descreve a preparação de compostos de fórmula G3b por bromação de éster de Fórmula G3a. Fontes preferidas de bromo são bromo elementar e NBS e similares. Solventes preferidos são éteres (tais como tetra-hidrofurano, dioxano e similares). Bases preferidas são amidas de metal (tal como bis(trimetilsilil)amida de lítio e diisopropilamida de lítio e similares) e hidretos de metal (tal como hidreto de sódio e similares).

[00762] A etapa 2 descreve a preparação de compostos de fórmula G3c de compostos de fórmula G3b por meio de condensação com nitrila R^2-CN na presença de um metal de transição. O metal de transição preferido é zinco e um cocatalisador (óxido de zinco, ácido alquil sulfônico e similares) pode ser usado. Solventes inertes tais como éteres (tais como tetra-hidrofurano, dioxano e similares) e solventes apróticos (tal como tolueno e similares) podem ser usados, Preferivelmente, a reação é realizada sob condições puras.

[00763] A etapa 3 descreve a preparação de um composto de fórmula G3d de um composto de fórmula G2c e é análoga à Etapa 3 no Esquema 1.

[00764] A etapa 3 descreve a preparação de um composto de fórmula (I) de um composto de fórmula G3d e é análoga à Etapa 4 no Esquema 1.

IV. BIOLOGIA

[00765] O receptor de APJ foi descoberto em 1993 como um receptor acoplado à proteína G órfão (GPCR) e foi subsequentemente descoberto reconhecer o peptídeo de apelina como seu ligante endógeno. Ele pertence à classe A de GPCRs e tem uma estrutura clássica de domínio de 7 transmembranas exibindo maior homologia de sequência ao receptor de angiotensina AT1 (para revisão veja Pitkin, S.L. et al., *Pharmacol. Rev.*, 62(3):331-342 (2010)). APJ é expresso em uma ampla variedade de tecidos periféricos e do CNS e tem expressão relativamente elevada na placenta, miocárdio, células endoteliais vasculares, células do músculo liso bem como miócitos cardíacos (Kleinz, J.M. et al., *Pharmacol. Ther.*, 107(2):198-211(2005)). Peptídeo de apelina foi originalmente identificado no extrato de estômago bovino e permanece até o momento o único ligante endógeno e ligante de receptor de AJP conhecido (Tatemoto, K. et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 255:471-476 (1998)). A expressão de tecido de gene de apelina reflete intimamente o padrão de expressão de APJ e foi postulada agir de uma maneira autócrina ou paracrina, frequentemente exemplificada por referência ao "sistema apelina-APJ". O gene de apelina codifica o peptídeo de precursor de aminoácido 77 que é clivado para formar peptídeo secretado maduro sendo submetido à outra clivagem formando fragmentos de terminal C mais curtos. Apelina-36, -17 e -13 representam as principais formas ativas com a forma piroglutamada de apelina-13 sendo a forma mais

estável e a forma mais abundante presente no tecido cardíaco (Maguire, J.J. et al., *Hipertensão*, 54(3):598-604 (2009)). Apelina tem meia vida muito curta na circulação estimada ser menor do que 5 minutos (Japp, A.G. et al., *Circulation*, 121(16):1818-1827 (2010)).

[00766] A ativação de receptor de APJ é conhecida inibir os níveis de AMP cíclico estimulado por forskolina AMP (cAMP) de maneira sensível à toxina da coqueluxe, indicando o acoplamento às proteínas Gi. A afinidade de ligação de apelina e os valores EC₅₀ no ensaio de cAMP são reportados estar na faixa sub-nanomolar (para revisão veja Pitkin, S.L. et al., *Pharmacol. Rev.*, 62(3):331-342(2010)). Além da inibição de cAMP, a ativação de receptor de APJ também induz ao recrutamento de β-arrestina, internalização de receptor e ativação de cinases reguladas extracelulares (ERKs) (para revisão veja Kleinz, J.M. et al., *Pharmacol. Ther.*, 107(2):198-211 (2005)). Quais destes mecanismos de sinalização contribuem para a modulação de efeitos fisiológicos a jusante de apelina não é claro no momento. O receptor de APJ mostrou -se interagir com o receptor de AT1. Embora a apelina não ligue AT1 e angiotensina II não ligue APJ, postulou-se que certas ações fisiológicas de apelina são mediadas, pelo menos em parte, por meio de antagonism funcional da série de reação de receptor de angiotensina II e AT1 (Chun, A.J. et al., *J. Clin. Invest.*, 118(10):3343-3354 (2008)).

[00767] É também desejável e preferível descobrir compostos com características vantajosas e melhoradas em comparação com agentes de tratamento de HF conhecidos em uma ou mais das seguintes categorias que são fornecidas como exemplos e são se destinam a ser limitantes: (a) propriedades farmacocinéticas, incluindo biodisponibilidade oral, meia vida e *clearance*; (b) propriedades farmacêuticas; (c) requisitos de dosagem; (d) fatores que diminuem características de *peak-to-trough* de concentração de fármaco sanguíneo; (e) fatores que aumentam a concentração de fármaco ativo

no receptor; (f) fatores que diminuem o risco quanto às interações fármaco-fármaco clínicas; (g) fatores que diminuem o potencial quanto aos efeitos colaterais adversos, incluindo seletividade versus outros alvos biológicos; e (h) índice terapêutico melhorado.

[00768] Como usado aqui, o termo "paciente" abrange todas as espécies mamíferas.

[00769] Como usado aqui, o termo "indivíduo" refere-se a qualquer organismo humano ou não humano que potencialmente beneficiaria-se do tratamento com um agonista de APJ. Indivíduos exemplares incluem seres humanos de qualquer idade com fatores de risco quanto ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca e as sequelas da mesma, angina, isquemia, isquemia cardíaca, infarto do miocárdio, lesão de reperfusão, restenose angioplástica, hipertensão, complicações vasculares de diabetes, obesidade ou endotoxemia, acidente vascular cerebral, bem como aterosclerose, doença da artéria coronariana, síndrome coronariana aguda e/ou dislipidemias.

[00770] Como usado aqui, "tratar" ou "tratamento" abrange o tratamento de um estado de doença em um mamífero, particularmente em um humano e incluem: (a) inibição do estado de doença, isto é, interromper o desenvolvimento; e/ou (b) alívio do estado de doença, isto é, causar a regressão do estado de doença.

[00771] Como usado aqui, "profilaxia" ou "prevenção" abrange o tratamento preventivo de um estado de doença subclínico em um mamífero, particularmente em um humano, visando a redução da probabilidade da ocorrência de um estado de doença clínico. Os pacientes são selecionados para terapia preventiva com base em fatores que são conhecidos aumentar o risco de sofrer de estado de doença clínico em comparação com a população geral. Terapias de "profilaxia" podem ser divididas em (a) prevenção primária e (b) prevenção secundária. A prevenção primária é definida como o

tratamento em um indivíduo que ainda não apresentou um estado de doença clínico enquanto a prevenção secundária é definida como prevenção de uma segunda ocorrência do mesmo ou similar estado de doença clínica.

[00772] Como usado aqui, "redução de risco" abrange terapias que diminuam a incidência de desenvolvimento de um estado de doença clínico. Como tais, terapias de prevenção primária e secundária são exemplos de redução de risco.

[00773] "Quantidade terapeuticamente eficaz" destina-se a incluir uma quantidade de um composto da presente invenção que é eficaz quando administrada sozinha ou em combinação para modular APJ e/ou prevenir ou tratar os distúrbios listados aqui. Quando aplicado a uma combinação, o termo refere-se às quantidades combinadas dos ingredientes ativos que resultam no efeito preventivo ou terapêutico, sejam administradas em combinação, serialmente, ou simultaneamente.

A. MÉTODOS DE ENSAIO

Ensaio de Acúmulo de cAMP Intracelular

[00774] Células HEK293 estavelmente expressando receptor de APJ humano foram usadas para avaliar a atividade de compostos. As células cultivadas foram separadas e ressuspensas no tampão de ensaio de Fluorescência Resolvida com o Tempo Homogênea de cAMP (HTRF) (Cisbio cat; #62AM4PEJ). O ensaio foi realizado em placas de ensaio de 384 cavidades (Perkin-Elmer; cat #6008289) de acordo com o protocolo de ensaio fornecido pelo fabricante. Diluições seriadas de um composto juntamente com tampão de ensaio contendo 0,2nM de IBMX e 2 μ M de forskolina foram adicionados a cada cavidade contendo 5.000 células e incubados durante 30 minutos em temperatura ambiente. Subsequentemente, reagente de D2 de cAMP foi adicionado no tampão de lise seguido pelo anticorpo EuK (Cisbio; cat #62AM4PEJ) e incubado durante 60 min. A relação de emissão de

fluorescência foi medida usando fluorômetro. As concentrações de cAMP intracelular (inibição estimulada por composto de produção de cAMP mediada por forskolina) foram calculadas por extrapolação de uma curva padrão usando concentrações de cAMP conhecidas. Os valores EC_{50} foram obtidos ajustando os dados a uma curva de resposta à concentração sigmoideal com declínio variável. A inibição obtível máxima de níveis de cAMP induzidos por forskolina (Y_{max}) para cada composto foi expressa como porcentagem relativa de inibição atingida usando peptídeo de apelin-13 piroglutamato ((Pir1)apelin-13), que foi estabelecida a 100%.

[00775] Os exemplos descritos abaixo foram testados nos ensaios *in vitro* de APJ descritos acima e foram constatados ter atividade de AMP cíclica de APJ humano (hcAMP). O valor EC_{50} de cada composto é apresentado no término da descrição de exemplo.

[00776] Os compostos da presente invenção possuem atividade como agonistas de receptor de APJ e, portanto, podem ser usados no tratamento de doenças associados com atividade de APJ. Conseqüentemente, os compostos da presente invenção podem ser administrados a mamíferos, preferivelmente humanos, para o tratameto de uma variedade de condições e distúrbios, incluindo, porém não limitados ao tratamento, prevenção, ou diminuição da progressão de insuficiência cardíaca, doença da artéria coronariana, doença vascular periférica, aterosclerose, diabetes, síndrome metabólica e as sequelas da mesma, hipertensão, hipertensão pulmonar, cerebrovascular disorders, fibrilação atrial, angina, isquemia, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, síndrome coronariana aguda, lesão de reperfusão, restenose angioplástica, complicações vasculares de diabetes e obesidade.

[00777] A atividade biológica dos compostos exemplificados desta invenção determinada pelo ensaio descrito acima é mostrada no

término de cada exemplo. As faixas de potência de EC₅₀ de cAMP de APJ são como segue: A = 0,01 - 10 nM; B = 10,01 - 100 nM; C = 100,01 - 300 nM.

V. COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS, FORMULAÇÕES E COMBINAÇÕES

[00778] Os compostos desta invenção podem ser administrados para quaisquer dos usos descritos aqui por quaisquer métodos adequados, por exemplo, oralmente, tais como comprimidos, cápsulas (cada dos quais incluem formulações de liberação prolongada ou de liberação com o tempo), pílulas, pós, grânulos elixires, tinturas, suspensões (incluindo nanossuspensões, microssuspensões, dispersões secadas por *spray*), xaropes e emulsões; sublingualmente; bucalmente; parenteralmente, tal como por injeção subcutânea, intravenosa, intramuscular, ou intraesternal, ou técnicas de infusão (por exemplo, como soluções ou suspensões aquosas ou não aquosas injetáveis estéreis); nasalmente, incluindo administração às membranas nasais, tal como por *spray* de inalação; topicamente, tal como na forma de um creme ou unguento; ou retalmente tal como na forma de supositórios. Eles podem ser administrados sozinhos, porém geralmente serão administrados com um veículo farmacêutico selecionado com base na rotina de administração escolhida e prática farmacêutica padrão.

[00779] O termo "composição farmacêutica" significa uma composição compreendendo um composto da invenção em combinação com pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável adicional. Um "veículo farmacêuticamente aceitável" refere-se aos meios geralmente aceitos na técnica para a liberação de agentes biologicamente ativos a animais em particular, mamíferos, incluindo, isto é, adjuvante excipiente ou veículo, tais como diluentes, agentes de conservação, cargas, agentes de regulação de fluxo, agentes de

desintegração, agentes umectantes, agentes emulsificantes, agentes de suspensão, agentes adoçantes, agentes aromatizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubrificantes e agentes de dispersão, dependendo da natureza do modo de administração e formas de dosagem.

[00780] Os veículos farmacologicamente aceitáveis são formulados de acordo com diversos fatores bem dentro da competência daqueles versados na técnica. Estes incluem, sem limitação: o tipo e natureza do agente ativo sendo formulado; o indivíduo ao qual a composição contendo o agente deve ser administrada; a rotina pretendida de administração da composição; e a indicação terapêutica sendo alvejada. Veículos farmacologicamente aceitáveis incluem tanto meios líquidos aquosos quanto não aquosos, bem como uma variedade de formas de dosagem semissólidas. Tais veículos podem incluir diversos diferentes ingredientes e aditivos além do agente ativo, tais ingredientes adicionais sendo incluídos na formulação por uma variedade de razões, por exemplo estabilização do agente ativo, aglutinantes., bem conhecidos por aqueles versados na técnica. As descrições de veículos farmacologicamente aceitáveis e fatores envolvidos em sua seleção, são encontradas em uma variedade de fontes facilmente disponíveis tais como, por exemplo, Allen, Jr., L.V. et al., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (2 Volumes), 22ª Edição, Pharmaceutical Press (2012).

[00781] O regime de dosagem para os compostos da presente invenção, certamente, variará dependendo dos fatores conhecidos, tal como as características farmacodinâmicas do agente particular e seu modo e rotina de administração; a espécie, idade, sexo, saúde, condição médica e peso do receptor; a natureza e extensão dos sintomas; a espécie de tratamento concorrente; a frequência de tratamento; a rotina de administração, a função renal e hepática do

paciente e o efeito desejado.

[00782] Por meio de orientação geral, a dosagem oral diária de cada ingrediente ativo, quando usada para os efeitos indicados, variará entre cerca de 0,001 a cerca de 5000 mg por dia, preferivelmente entre cerca de 0,01 a cerca de 1000 mg por dia e mais preferivelmente entre cerca de 0,1 a cerca de 250 mg por dia. Intravenosamente, as doses mais preferidas variarão de cerca de 0,01 a cerca de 10 mg/kg/minuto durante a infusão de taxa constante. Os compostos desta invenção podem ser administrados em uma dosagem diária simples, ou a dosagem diária total pode ser administrada em doses divididas em duas, três, ou quatro vezes diariamente.

[00783] Os compostos são tipicamente administrados em mistura com diluentes excipientes, ou veículos farmacêuticos adequados (coletivamente referidos aqui como veículos farmacêuticos) adequadamente selecionados com respeito à forma pretendida de administração, por exemplo, comprimidos orais, cápsulas elixirs e xaropes e consistentes com práticas farmacêuticas convencionais.

[00784] Formas de dosagem (composições farmacêuticas) adequadas para administração podem conter de cerca de 1 miligrama a cerca de 2000 miligramas de ingrediente ativo por unidade de dosagem. Nestas composições farmacêuticas, o ingrediente ativo ordinariamente estará presente em uma quantidade de cerca de 0,1-95% em peso com base no peso total da composição.

[00785] Uma cápsula típica para administração oral contém pelo menos um dos compostos da presente invenção (250 mg), lactose (75 mg) e estearato de magnésio (15 mg). A mistura é passada através de uma peneira de 60 malhas e empacotada em uma cápsula de gelatina No. I.

[00786] Uma preparação injetável típica é produzida colocando

aspticamente pelo menos um dos compostos da presente invenção (250 mg) em um frascote, secando aspticamente por congelamento e selando. Para uso, os teores do frascote são misturados com 2 mL de salina fisiológica, para produzir a preparação injetável.

[00787] A presente invenção inclui dentro de seu escopo composições farmacêuticas compreendendo, como um ingrediente ativo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um dos compostos da presente invenção, sozinho ou em combinação com um veículo farmacêutico. Opcionalmente, os compostos da presente invenção podem ser usados sozinho em combinação com outros compostos da invenção, ou em combinação com um ou mais outros agentes terapêuticos, por exemplo, agentes usados no tratamento de insuficiência cardíaca ou outro material farmacêuticamente aceitável.

[00788] Os compostos da presente invenção podem ser empregados em combinação com outros agonistas de APJ ou um ou mais outros agentes terapêuticos adequados úteis no tratamento dos distúrbios anteriormente mencionados incluindo: agentes para tratamento de insuficiência cardíaca, agentes anti-hipertensivos, agentes antiateroescleróticos, agentes antidislipidêmicos, agentes antidiabéticos, agentes anti-hiperglicêmicos, agentes anti-hiperinsulinêmicos, agentes antitrombóticos, agentes antirretinopáticos, agentes neuropáticos, agentes antineuropáticos, agentes anti-isquêmicos, agentes antiobesidade, agentes anti-hiperlipidêmicos, agentes anti-hipertrigliceridêmicos, agentes anti-hipercolesterolêmicos, agentes antirrestenóticos, agentes antipancreáticos, agentes de diminuição de lipídio, agentes anoréticos, agentes de realce de memória, agentes antidemência, agentes de promoção de cognição, supressores de apetite e agentes para tratamento de doença arterial periférica.

[00789] Os compostos da presente invenção podem ser empregados em combinação com agente(s) terapêutico(s) adicional(is) selecionado(s) de um ou mais, preferivelmente um a três, dos seguintes agentes terapêuticos no tratamento de insuficiência cardíaca e doença da artéria coronariana: inibidores de ACE, β -bloqueadores, diuréticos, antagonistas de receptor de mineralocorticoide, inibidores de renina, bloqueadores de canal de cálcio, antagonistas de receptor de angiotensina II, nitratos, compostos digitais, agentes inotrópicos e agonistas de β -receptor, agentes anti-hiperlipidêmicos, agentes de aumento de HDL plasmático, agentes anti-hipercolesterolêmicos, inibidores de biossíntese de colesterol (tal como inibidores de CoA reductase de HMG), agonista de LXR, probucol, raloxifeno, ácido nicotínico, niacinamida, inibidores de absorção de colesterol, sequestrantes de ácido biliar (tal como resinas de permuta de ânion, ou anions quaternárias (por exemplo, colestiramina ou colestipol), indutores de receptor de lipoproteína de baixa densidade, clofibrato, fenofibrato, benzofibrato, cipofibrato, genfibrizol, vitamina B₆, vitamina B₁₂, vitaminas antioxidantes, agentes antidiabetes, inibidores de agregação de plaqueta, antagonistas de receptor de fibronogênio, aspirina e derivados de ácido fólico.

[00790] Os compostos da invenção podem ser usados em combinação com um ou mais, preferivelmente um a três, dos seguintes agentes antidiabéticos dependendo da terapia alvo desejada. Estudos indicam que a modulação de diabetes e hiperlipidemia pode também ser melhorada pela adição de um segundo agente ao regime terapêutico. Exemplos de agentes antidiabéticos incluem, porém não estão limitados às sulfonilureias (tal como clorpropamida, tolbutamida, aceto-hexamida, tolazamida, gliburida, gliclazida, glibenclamide, gliclazida, glibenclamide e glipizida), biguanidas (tal como metformina), tiazolidinadionas (tal como ciglitazona, pioglitazona,

troglitazona e rosiglitazona) e sensibilizantes à insulina relacionados, tais como ativadores seletivos e não seletivos de PPAR α , PPAR β e PPAR γ ; desdroepiandrosterona (também referido como DHEA ou seu éster de sulfato conjugado, DHEA-SO $_4$); antiglicocorticoides; inibidores de TNF α ; inibidor de dipeptidil peptidase IV (DPP4) (tal como sitagliptina, saxagliptina), agonistas de GLP-1 ou análogos (tal como exenatida), inibidores de α -glicosidase (tais como acarbose, miglitol e voglibose), pramlintida (um análogo sintético do hormônio humano amilina), outros secretagogos de insulina (tais como repaglinida, gliquidona e nateglinida), insulina, bem como os agentes terapêuticos descritos acima para o tratamento de insuficiência cardíaca e aterosclerose.

[00791] Os compostos da invenção podem ser usados em combinação com um ou mais, preferivelmente um a três, dos seguintes agentes antiobesidade selecionados de fenilpropanolamina, fentermina, dietilpropiona, mazindol, fenfluramina, dexfenfluramina, fentiramina, agentes de agonista de receptor β_3 -adrenérgico; sibutramina, inibidores de lipase gastrointestinal (tal como orlistate) e leptinas. Outros agentes usados no tratamento de obesidade ou distúrbios relacionados à obesidade incluem neuropeptídeo Y enterostatina, colecitocinina, bombesina, amilina, receptores de histamina H $_3$, moduladores de receptor de dopamina D $_2$, hormônio de estimulação de melanócito, fator de liberação de corticotrofina, galanina e ácido gama amino butírico (GABA).

[00792] Os outros agentes terapêuticos acima, quando empregados em combinação com os compostos da presente invenção podem ser usado, por exemplo, naquelas quantidades indicadas no *Physicians' Desk Reference*, como nas patentes mencionadas acima, ou como de outro modo determinado por alguém versado na técnica.

[00793] Particularmente quando fornecido como uma unidade de

dosagem simples, o potencial existe quanto a uma interação química entre os ingredientes ativos combinados. Por esta razão, quando o composto da presente invenção e um segundo agente terapêutico são combinados em uma unidade de dosagem simples eles são formulados de modo que embora os ingredientes ativos sejam combinados em uma unidade de dosagem simples, o contato físico entre os ingredientes ativos é minimizado (isto é, reduzido). Por exemplo, um ingrediente ativo pode ser revestido entericamente. Revestindo-se entericamente um dos ingredientes ativos, é possível não apenas minimizar o contato entre os ingredientes ativos combinados, porém também controlar a liberação destes componentes no trato gastrointestinal de modo que um destes componentes não é liberado no estômago, porém em vez disso é liberado nos intestinos. Um dos ingredientes ativos pode também ser revestido com um material que afeta uma liberação prolongada através do trato gastrointestinal e também serve para minimizar o contato físico entre os ingredientes ativos combinados. Além disso, o componente de liberação prolongado pode ser adicionalmente revestido entericamente, de modo que a liberação deste componente ocorre apenas no intestino. Ainda outro método envolveria a formulação de um produto de combinação em que um componente é revestido com um polímero de liberação prolongada e/ou entérica e o outro componente é também revestido com um polímero tal como um baixo grau de viscosidade de hidroxipropil metilcelulose (HPMC) ou outros materiais apropriados como conhecido na técnica, a fim de também separar os componentes ativos. O revestimento de polímero serve para formar uma barreira adicional à interação com o outro componente.

[00794] Estas, bem como outras maneiras de minimizar o contato entre os componentes de produtos de combinação da presente

invenção, sejam administrados em uma forma de dosagem única ou administrados em formas separadas, porém ao mesmo tempo pela mesma maneira, serão facilmente evidentes para aqueles versados na técnica, uma vez armados com a presente invenção.

[00795] Os compostos da presente invenção podem ser administrados sozinhos ou em combinação com um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Por "administrado em combinação" ou "terapia de combinação" entende-se que o composto da presente invenção e um ou mais agentes terapêuticos adicionais são administrados concorrentemente ao mamífero que está sendo tratado. Quando administrado em combinação, cada componente pode ser administrado ao mesmo tempo ou sequencialmente em qualquer ordem em diferentes pontos em tempo. Desse modo, cada componente ser administrado separadamente, porém suficientemente próximo em tempo, a fim de fornecer o efeito terapêutico desejado.

[00796] Os compostos da presente invenção são também úteis como compostos padrão ou de referência, por exemplo, como uma controle ou padrão de qualidade em testes ou ensaios envolvendo o receptor de APJ e atividade de apelina. Tais compostos podem ser fornecidos em um *kit* comercial, por exemplo, para uso em pesquisa farmacêutica envolvendo atividade de APJ e apelina ou anti-insuficiência cardíaca. Por exemplo, um composto da presente invenção seria usado como uma referência em um ensaio para comparar sua atividade conhecida a um composto com uma atividade desconhecida. Isto garantiria ao experimentador que o ensaio estivesse sendo apropriadamente realizado e forneceria uma base para comparação especialmente se o composto teste fosse um derivado do composto de referência. Quando desenvolvendo novos ensaios ou protocolos, os compostos de acordo com a presente invenção seriam usados para testar sua eficácia.

[00797] Os compostos da presente invenção podem também ser usados em ensaios diagnósticos envolvendo APJ e apelina.

[00798] A presente invenção também abrange um artigo de fabricação. Como usado aqui, o artigo de fabricação destina-se a incluir, porém não limitado a *kits* e embalagens. O artigo de fabricação da presente invenção compreende: (a) um primeiro recipiente; (b) uma composição farmacêutica localizada dentro do primeiro recipiente em que a composição, compreende um primeiro agente terapêutico, compreendendo um composto da presente invenção ou uma forma de sal farmacêuticamente aceitável do mesmo; e, (c) um encarte de embalagem indicando que a composição farmacêutica pode ser usada para o tratamento e/ou profilaxia de múltiplas doenças ou distúrbios associados com APJ e apelina (como anteriormente definido). Em outra modalidade, o encarte da embalagem estabelece que a composição farmacêutica pode ser usada em combinação (como anteriormente definido) com um segundo agente terapêutico para o tratamento e/ou profilaxia de múltiplas doenças ou distúrbios associados com APJ e apelina. O artigo de fabricação pode também compreender: (d) um segundo recipiente em que os componentes (a) e (b) estão localizados dentro do segundo recipiente e o componente (c) está localizado dentro ou fora do segundo recipiente. Localizado dentro do primeiro e segundo recipientes significa que o respectivo recipiente mantém o item dentro de seus limites.

[00799] O primeiro recipiente é um receptáculo usado para manter uma composição farmacêutica. Este recipiente pode ser usado para a fabricação, armazenagem expedição e/ou venda individual/a granel. O primeiro recipiente é pretendido revestir uma garrafa, jarro, frascote, frasco, seringa, tubo (por exemplo, para uma preparação de crème), ou qualquer outro recipiente usado para fabricar, manter, armazenar, ou distribuir um produto farmacêutico.

[00800] O segundo recipiente é aquele usado para manter o primeiro recipiente e, opcionalmente, o encarte da embalagem. Exemplos do segundo recipiente incluem, porém não estão limitados a caixas (por exemplo, papelão ou plástico) engradados, caixas de papelão, sacolas (por exemplo, sacolas de papel ou plástico), bolsas e sacos. O encarte da embalagem pode ser ligado ao lado externo do primeiro recipiente por meio de fita, cola, grampo, ou outro método de ligação, ou ele pode permanecer dentro do segundo recipiente sem qualquer métodos físicos de ligação ao primeiro recipiente. Alternativamente, o encarte da embalagem está localizado na parte externa do segundo recipiente. Quando localizado na parte externa segundo recipiente, é preferível que o encarte da embalagem seja fisicamente ligado por meio de fita, cola, grampo ou outro método de ligação. Alternativamente el epode ser adjacente a ou tocar a parte externa do segundo recipiente sem ser fisicamente ligado.

[00801] O encarte da embalagem é uma etiqueta, rótulo, marcador etc. que recita informações relacionadas à composição farmacêutica localizada dentro do primeiro recipiente. A informação recitada será geralmente determinada pela agência reguladora que regula a área em que o artigo de fabricação deve ser vendido (por exemplo, o United States Food and Drug Administration). Preferivelmente, o encarte da embalagem especificamente recita as indicações para as quais a composição farmacêutica foi aprovada. O encarte da embalagem pode ser feito de qualquer material no qual uma pessoa pode ler a informação contida nele ou sobre ele. Preferivelmente, o encarte da embalagem é um material imprimível (por exemplo, papel, plástico, papelão, folha, papel ou plástico adesivo etc.) no qual a informação desejada foi formada (por exemplo, impressa ou aplicada).

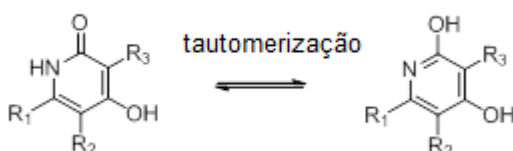
[00802] Outras características da invenção tornar-se-ão evidentes no curso das seguintes descrições de modalidades exemplares que

são fornecidas para ilustração da invenção e não se destinam a serem limitantes da mesma.

VI. EXEMPLOS

[00803] Os seguintes Exemplos são oferecidos como ilustrativos, como um escopo parcial e modalidades particulares da invenção e não devem limitar o escopo da invenção. Abreviações e símbolos químicos têm seus significados usuais e habituais, a menos que de outro modo indicado. A menos que de outro modo indicado, os compostos descritos aqui foram preparados, isolados e caracterizados usando os esquemas e outros métodos descritos aqui ou podem ser preparados usando os mesmos.

[00804] Visto que uma pessoa versada na técnica seria capaz de entender que a piridona em uma molécula pode tautomerizar-se em suas formas ceto e enol, como mostrado na seguinte equação em que R¹, R², R³ e R⁴ são como acima definido esta invenção destina-se a abranger todos os possíveis tautômeros, mesmo quando a estrutura descreve apenas um deles.



Descrição de Métodos de LCMS analíticos:

[00805] Método A: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase Móvel A: 5:95 ACN:água com 10 mM NH₄OAc; Fase Móvel B: 95:5 ACN:água com 10 mM de NH₄OAc; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100% de B durante 3 minutos em seguida uma retenção de 0,75 minutos a 100% de B; Fluxo: 1.11 mL/min; Detecção: UV a 220 nm.

[00806] Método B: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase Móvel A: 5:95 ACN:água com 0.1%

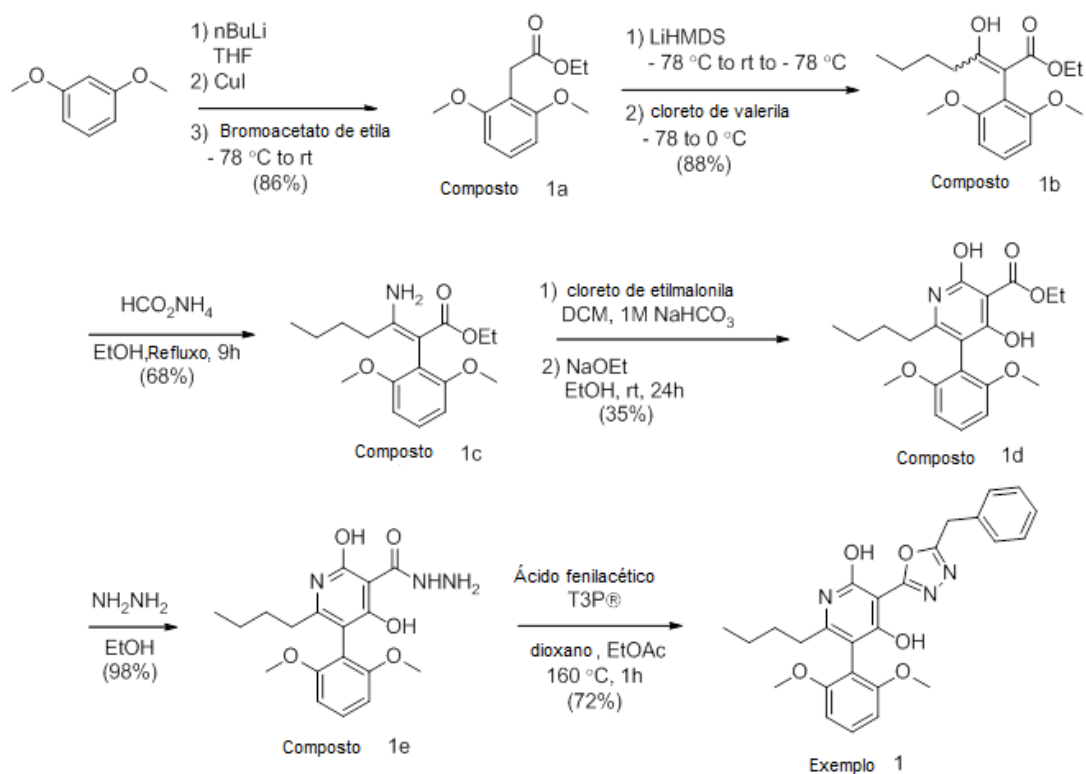
TFA; Fase Móvel B: 95:5 ACN:água com 0.1% TFA; Temperatura: 50°C; Gradiente: 0-100% de B durante 3 minutos em seguida uma retenção de 0,75 minuto 100% de B; Fluxo: 1.11 mL/min; Detecção: UV a 220 nm.

[00807] Método C: Coluna: FENOMENEX® Luna 3 µm C18 (2.0 x 30 mm); Fase Móvel A: 10:90 MeOH:água com 0.1% TFA; Fase Móvel B: 90:10 MeOH:água com 0.1% TFA; Gradiente: 0-100% de B durante 2 minutos em seguida uma retenção de 1 minuto a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: UV a 220 nm.

[00808] Método D: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partícula de 1,7 µm; Fase Móvel A: água com 0.1% TFA; Fase Móvel B: ACN com 0,1% TFA; Gradiente: 2-98% de B durante 1 minuto em seguida uma retenção de 0,5 a 98% de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: UV a 220 nm.

[00809] Método E: Coluna: Fenomenex Luna 3u C18(2) 2,0 x 30 mm; Fase Móvel A: 10:90 MeOH:água com 10 mM de NH₄OAc; Fase Móvel B: 90:10 MeOH:água com 10 mM de NH₄OAc; Gradiente: 0-100% de B durante 2 minuto em seguida uma retenção de 1 minuto a 100% de B; Temperatura: 40 °C; Fluxo: 1,00 mL/min; Detecção: UV a 220 nm.

Exemplo 1. 3-(5-benzil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol



Composto 1a. 2-(2,6-dimetoxifenil)acetato de etila

[00810] A uma solução de 1,3-dimetoxibenzeno (3,3 mL, 25 mmol) em THF (40 mL) foi adicionada gota a gota nBuLi a 2,5M em hexanos (10 mL, 25 mmol) durante um período de 10 minutos em seguida a mistura agitada durante 2 horas. Iodeto de cobre(I) esmagado (2,38 g, 12,5 mmol) foi adicionado lentamente em seguida a mistura agitada durante 1 hora, tornando-se homogênea. A mistura foi resfriada para -78 °C em seguida bromoacetato de etila (2,8 mL, 25 mmol) foi adicionada gota a gota durante 20 min. O banho frio foi removido e a mistura deixada aquecer para temperatura ambiente. A mistura foi extinguida pela adição de água em seguida Et₂O adicionado e a mistura filtrada através de celita. O filtrado foi diluído com 1,5N de K₂HPO₄ e extraído com Et₂O (2x). Os extratos foram lavados com salmoura, secados (MgSO₄) filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel eluindo com 0 a 15% de EtOAc/hexanos para fornecer o composto 1a

(4,8 g, 86% de produção) como um óleo marrom claro que se solidificou sob repouso. MS $m/z = 225,1$ (M+H), ^1H RMN (500MHz, CDCl_3) δ 7,23 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 4,17 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,83 (s, 6H), 3,71 (s, 2H), 1,27 (t, $J=7,2$ Hz, 3H).

Composto 1b. 2-(2,6-dimetoxifenil)-3-hidróxi-hept-2-enoato de etila

[00811] A uma solução de composto 1a (1,50 g, 6,70 mmol) em THF (14 mL) a -78 °C foi adicionada gota a gota LiHMDS a 1,0M em THF (16,7 mL, 16,7 mmol) e a mistura foi agitada durante 10 min em seguida em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura foi resfriada para -78 °C em seguida cloreto de valerila (1,34 mL, 11,0 mmol) foi adicionada gota a gota e a mistura deixada aquecer para 0 °C e agitada durante 15 min. A mistura foi extinguida com NH_4Cl saturado e extraída com EtOAc (3x). Os extratos combinados foram lavados com salmoura, secados (Na_2SO_4) filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel eluindo com 0 a 30% EtOAc/hexanos para fornecer uma mistura isomérica de Composto 1b (1,81 g, 88 % de produção) como um óleo incolor claro. MS $m/z = 309.1$ (M+H). ^1H RMN de isômero maior (400MHz, CDCl_3) δ 13,22 (s, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 6,56 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 4,14 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,75 (s, 5H), 2,05 - 1,96 (m, 2H), 1,51 - 1,42 (m, 2H), 1,22 - 1,17 (m, 2H), 1,14 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 0,77 (t, $J=7,3$ Hz, 3H).

Composto 1c. 3-amino-2-(2,6-dimetoxifenil)hept-2-enoato de etila

[00812] À mistura isomérica de Composto 1b (1,8 g, 5,9 mmol) e formiato de amônio (1,9 g, 29 mmol) em etanol absoluto (35 mL) foram adicionadas peneiras moleculares em seguida a mistura aquecida em refluxo durante 10h. A mistura foi deixada aquecer para temperatura ambiente em seguida filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em água e extraído com EtOAc (3x). Os extratos combinados foram secados (Na_2SO_4) filtrados e concentrados sob

pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel eluindo com 0 a 35% de EtOAc/hexanos para fornecer o composto 1c (1.2 g, 68 % de produção) como um óleo incolor claro. MS m/z = 308.1 (M+H). ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 7,21 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 4,05 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,75 (s, 6H), 1,98 - 1,88 (m, 2H), 1,43 - 1,31 (m, 2H), 1,18 (dt, $J=15,0, 7,5$ Hz, 2H), 1,09 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 0,73 (t, $J=7,4$ Hz, 3H).

Composto 1d. 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxinicotinato de etila

[00813] A uma solução de composto 1c (1,23 g, 4,00 mmol) em uma mistura de DCM (20 mL) e NaHCO_3 a 1N (24 mL, 24 mmol) foi adicionada gota a gota uma solução de cloreto de etil malonila (1,54 mL, 12,0 mmol) em DCM (5 mL) e a mistura vigorosamente agitada durante 10 min. A mistura foi diluída com DCM, as camadas separadas e a camada aquosa extraída com DCM (2x). Os extratos combinados foram lavados com NH_4Cl saturado e salmoura, secados (Na_2SO_4) filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em EtOH absoluto (20 mL) em seguida etóxido de sódio a 2,5M em etanol (6,4 mL, 16 mmol) adicionado e a mistura agitada durante 24 horas, gerando um precipitado. A mistura foi evaporada até a secura em seguida diluída com NH_4Cl saturado e extraída com DCM (3x). Os extratos combinados foram lavados com salmoura, secados (Na_2SO_4), decantados e concentrados sob pressão reduzida em celita. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel eluindo com 5 a 75% de EtOAc/DCM para fornecer o composto 1d (0,52 g, 35 % de produção) como um sólido branco. MS m/z = 376,1 (M+H). ^1H RMN (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,33 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 4,30 (q, $J=6,8$ Hz, 2H), 3,68 (s, 6H), 2,09 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 1,37 - 1,23 (m, 5H), 1,12 - 0,99 (m, 2H), 0,65 (t, $J=7,4$ Hz, 3H).

Composto 1e. 6-Butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxinicotino-hidrazida

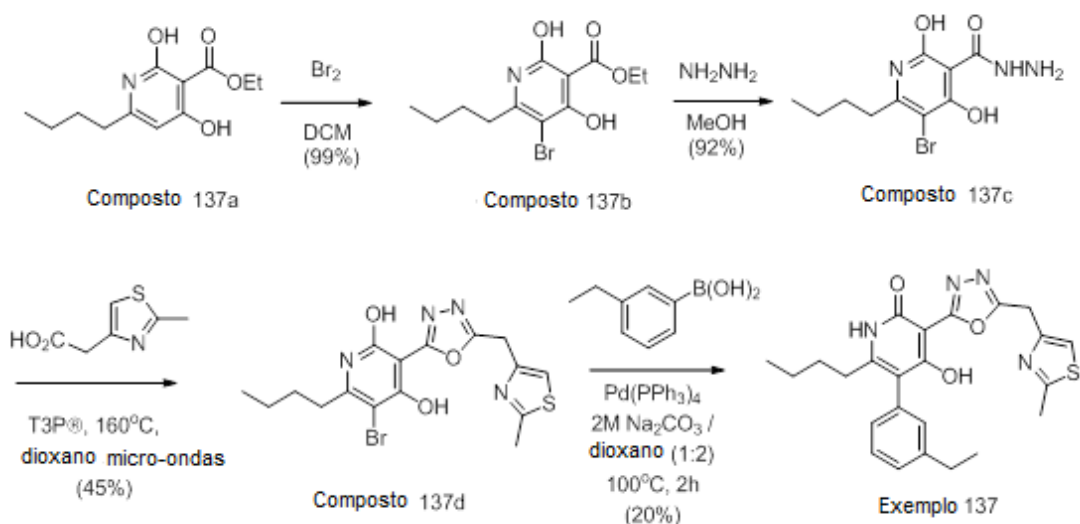
[00814] A uma suspensão de Composto 1d (50 mg, 0,13 mmol) em etanol (0,75 mL) foi adicionado hidrazina (0,084 mL, 2,6 mmol) e a mistura agitada durante 0,5h. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto 1e (47 mg, 98% de produção) como um sólido branco. MS m/z = 362,1 (M+H). ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 15,52 (s, 1H), 11,78 (br, s., 1H), 10,89 (t, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,34 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 4,72 (d, $J=4,8$ Hz, 2H), 3,68 (s, 6H), 2,18 - 2,09 (m, 2H), 1,32 (quin, $J=7,5$ Hz, 2H), 1,14 - 1,02 (m, 2H), 0,66 (t, $J=7,4$ Hz, 3H).

Exemplo 1. 3-(5-benzil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol

[00815] A uma solução de composto 1e (15 mg, 0,042 mmol) em dioxano (0,4 mL) foi adicionado ácido fenilacético (6,2 mg, 0,046 mmol) seguido por uma solução de 50% de T3P® em acetato de etila (0,075 mL, 0,13 mmol) e a mistura aquecida por irradiação de micro-ondas a 160 °C durante 1 hora. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida em seguida purificada por HPLC preparativa para fornecer o Exemplo 1 (14 mg, 72% de produção). LCMS (Método A) Tr = 1,83 min, m/z = 462,1 (M+H). ^1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 7,42 - 7,23 (m, 6H), 6,73 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,68 (s, 6H), 2,15 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 1,39 - 1,27 (m, 2H), 1,14 - 1,02 (m, 2H), 0,70 - 0,60 (m, 3H). Faixa de potência B de EC₅₀ de cAMP de APJ humano.

[00816] O Exemplo 2 ao Exemplo 136 foram preparados como descrito no procedimento geral fornecido pelo exemplo 1.

Exemplo 137. 6-butil-5-(3-etilfenil)-4-hidróxi-3-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1,2-di-hidropiridin-2-ona



Composto 137b. 5-bromo-6-butil-2,4-di-hidroxinicotinato de etila

[00817] Bromo (0,55 mL, 11 mmol) foi adicionado ao Composto 137a (1,7 g, 7,1 mmol; preparado como descrito no W2007/197478) em DCM (40 mL). Após 15 minutos, a mistura reacional foi concentrada e purificada por cromatografia de sílica gel eluindo com 0 a 5% metanol/DCM para fornecer o composto 137b (2,2 g, 99 % de produção) como um sólido branco. LCMS (Método D) Tr = 0,90 min, $m/z = 320,0$ [M+H]⁺. ¹H RMN (500MHz, CDCl₃) δ 14,28 (s, 1H), 12,09 - 11,75 (m, 1H), 4,45 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 2,95 - 2,71 (m, 2H), 1,80 - 1,64 (m, 2H), 1,52 - 1,37 (m, 5H), 0,98 (t, $J=7,4$ Hz, 3H).

Composto 137c. 5-Bromo-6-butil-2,4-di-hidroxinicotino-hidrazida

[00818] Hidrazina (0,77 mL, 25 mmol) foi adicionada ao Composto 137b (750 mg, 2,47 mmol) em MeOH (20 mL). Após 16 horas, a mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida, suspensa em Metanol (10 mL) e o sólido coletado por meio de filtragem Buchner para fornecer o composto 137c (690 mg, 92 % de produção) como um sólido branco. LCMS (Método D) Tr = 0,74 min, $m/z = 305,9$ [M+H]⁺. ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 3,30 (s, 2H), 2,58 (br. s., 2H), 1,53 (d, $J=7,4$ Hz, 2H), 1,39 - 1,26 (m, 2H), 0,89 (t, $J=7,4$ Hz, 3H).

Composto 137d. 5-Bromo-6-butil-3-(5-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina-2,4-diol

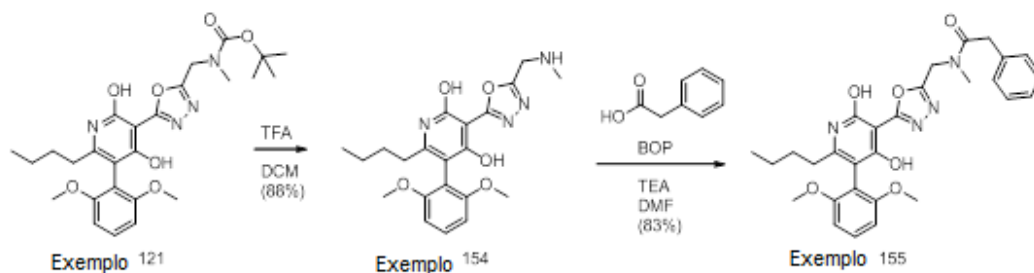
[00819] O composto 137d (190 mg, 45% de produção) foi preparado a partir do composto 137c como descrito pelo exemplo 1. LCMS (Método D) Tr = 0,87, m/z = 426,9 [M+H]⁺. ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 12,09 - 11,87 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 2,72 - 2,64 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,62 - 1,51 (m, 2H), 1,40 - 1,30 (m, 2H), 0,91 (t, $J=7,3$ Hz, 3H).

Exemplo 137. 6-butil-5-(3-etilfenil)-4-hidróxi-3-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1,2-di-hidropiridin-2-ona

[00820] Composto 137d (15 mg, 0,035 mmol), ácido (3-etilfenil)borônico (7,9 mg, 0,053 mmol) e Pd(PPh₃)₄ (12,2 mg, 10,6 μmol) em dioxano (1 mL) / Na₂CO₃ a 2M (0,5 mL) foram purgados com argônio e em seguida aquecidos a 100°C. Após 2 horas, a mistura reacional foi filtrada, concentrada, dissolvida em DMF/metanol e purificada por HPLC preparativa para fornecer o Exemplo 137 (3.2 mg, 20 % de produção). LCMS (Método A) Tr = 1,88 min, m/z = 451,0. ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,42 (s, 1H), 7,38 - 7,28 (m, 1H), 7,21 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,14 - 6,99 (m, 2H), 4,43 (s, 2H), 2,72 - 2,58 (m, 5H), 2,28 (br, s., 2H), 1,50 - 1,34 (m, 2H), 1,26 - 1,14 (m, 3H), 1,15 - 1,01 (m, 2H), 0,67 (t, $J=7,3$ Hz, 3H). Faixa de potência B de EC₅₀ de cAMP de AJP humano.

[00821] O Exemplo 138 ao Exemplo 153 foram preparados como descrito no procedimento geral fornecido pelo exemplo 137.

Exemplo 154 e Exemplo 155. 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(metilamino)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol e N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-N-metil-2-fenilacetamida



Exemplo 154. 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(metilamino)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol

[00822] A uma solução de Exemplo 121 (450 mg, 0,88 mmol) em DCM (3 mL) foi adicionado TFA (3mL) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 min. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer o Exemplo 154 (330 mg, 88% de produção). LCMS (Método C) Tr = 1,59 min, m/z = 415,1 (M+H), ^1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 7,37 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,71 (s, 6H), 2,45 - 2,36 (m, 3H), 2,17 (t, $J=7,4$ Hz, 2H), 1,39 - 1,28 (m, 2H), 1,16 - 1,04 (m, 2H), 0,68 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). Faixa de potência B de EC_{50} de cAMP de AJP humano.

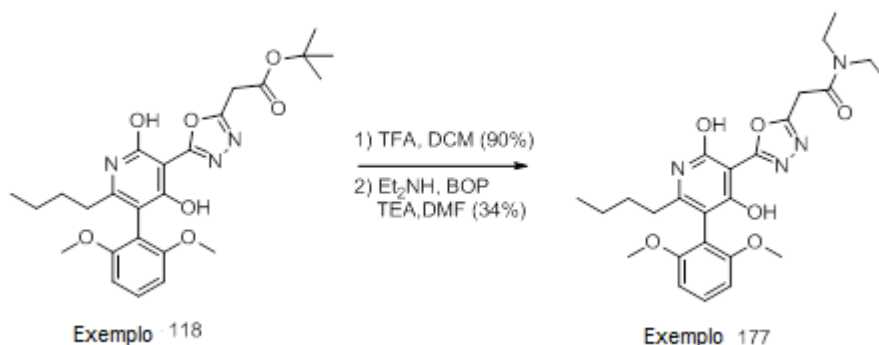
Exemplo 155. N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-N-metil-2-fenilacetamida

[00823] A uma solução de Exemplo 154 (12 mg, 0,029 mmol) e 2-ácido fenilacético (4,7 mg, 0,035 mmol) em DMF (0,5 mL) foi adicionado reagente de BOP (15 mg, 0,035 mmol) seguido por trietilamina (0,020 mL, 0,15 mmol) e a mistura agitada durante 1 hora. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida em seguida purificada por HPLC preparativa para fornecer o Exemplo 155 (13 mg, 83% de produção). LCMS (Método C) Tr = 2,07 min, m/z = 533,2 (M+H). ^1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 7,43 - 7,16 (m, 6H), 6,80 - 6,68 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,52 (br. s., 3H), 2,20 - 2,11 (m, 2H), 1,41 - 1,28 (m, 2H), 1,18 - 1,02 (m, 2H), 0,67 (t, $J=7,3$ Hz, 3H). Faixa de potência A de EC_{50} de cAMP de AJP humano.

[00824] O Exemplo 156 ao Exemplo 176 foram preparados como

descrito no procedimento geral fornecido pelo exemplo 155.

Exemplo 177. 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N,N-dietilacetamida

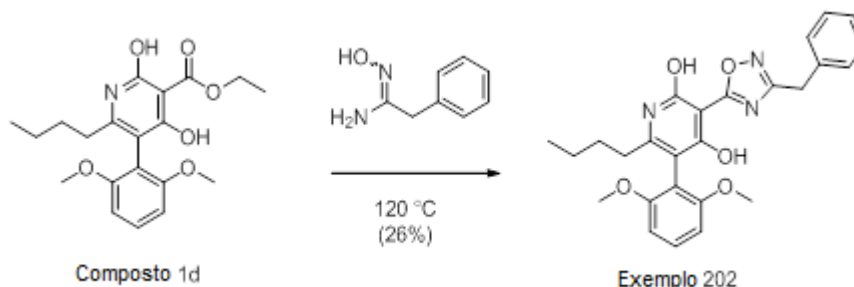


Exemplo 177. 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N,N-dietilacetamida

[00825] A uma solução de Exemplo 118 (122 mg, 0,250 mmol) em DCM (2 mL) foi adicionado TFA (2 mL) e a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer o ácido intermediário (120 mg, 90% de produção). A porção do ácido intermediário (10 mg, 0,023 mmol) em DMF (0,5 mL) foi adicionado dietilamina (0,003 mL, 0,05 mmol) seguido por reagente de BOP (12 mg, 0,028 mmol) e trietilamina (0,016 mL, 0,12 mmol) e a mistura agitada durante 1 hora. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida em seguida purificada por HPLC preparativa para fornecer o Exemplo 177 (4,0 mg, 34 % de produção). LCMS (Método C) Tr = 1,90 min, $m/z = 485,1$ (M+H), ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,37 (t, $J=8,3$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,56 (s, 6H), 2,17 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 1,34 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 1,20 (t, $J=7,0$ Hz, 2H), 1,12 - 1,03 (m, 4H), 0,67 (t, $J=7,3$ Hz, 3H). Faixa de potência A de EC₅₀ de cAMP de AJP humano.

[00826] O Exemplo 178 ao Exemplo 201 foram preparados como descrito no procedimento geral fornecido pelo exemplo 177.

Exemplo 202. 3-(3-benzil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol

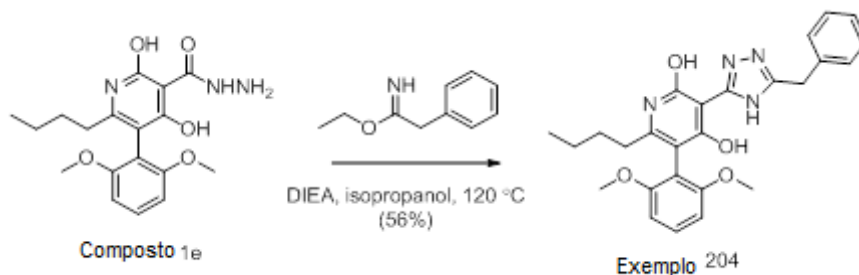


Exemplo 202. 3-(3-benzil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol

[00827] Um frasconete contendo o Composto 1d (25 mg, 0,067 mmol) e N'-hidróxi-2-fenilacetimidamida (50 mg, 0,33 mmol) foi selado em seguida agitado a 120 °C durante 3 horas. A mistura reacional foi purificada por HPLC preparativa para fornecer o Exemplo 202 (8,0 mg, 26 % de produção). LCMS (Método C) Tr = 2,17 min, $m/z = 462,1$ (M+H). ^1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 7,48 - 7,32 (m, 5H), 7,31 - 7,23 (m, 1H), 6,73 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,68 (s, 6H), 2,17 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 1,34 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 1,15 - 1,02 (m, 2H), 0,67 (t, $J=7,3$ Hz, 3H). Faixa de potência B de EC_{50} de cAMP de AJP humano.

[00828] O Exemplo 203 foi preparado como descrito no procedimento geral fornecido pelo exemplo 202.

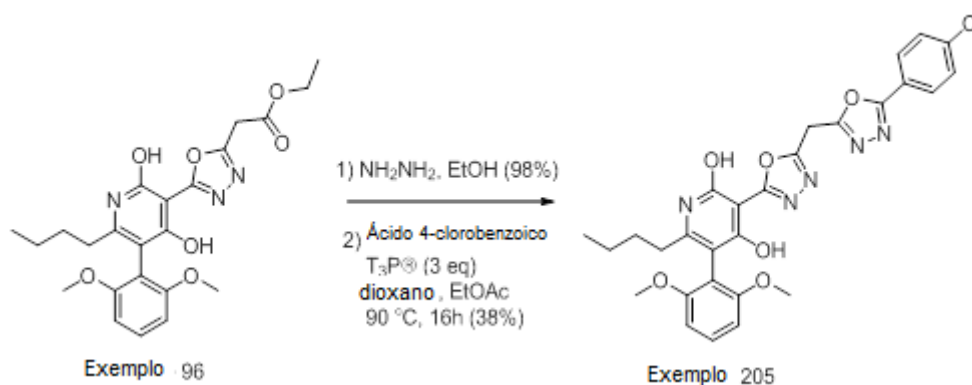
Exemplo 204. 3-(5-benzil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol



Exemplo 204. 3-(5-benzil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol

[00829] A uma solução de composto 1e (6,0 mg, 0,017 mmol) e 2-fenilacetimidato de etila (2,7 mg, 0,017 mmol) in 2-propanol (0,3 mL) foi adicionado DIEA (0,10 mL, 0,57 mmol) e a mistura reacional aquecida a 120 °C usando irradiação por micro-ondas durante 20 min. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida em seguida purificada por HPLC preparativa para fornecer o Exemplo 204 (5,3 mg, 56 % de produção). LCMS (Método C) Tr = 2,21 min, m/z = 461,2 (M+H). ^1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 7,34 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 7,30 - 7,26 (m, 4H), 7,23 - 7,17 (m, 1H), 6,71 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,73 - 3,59 (m, 6H), 2,20 - 2,07 (m, 2H), 1,33 (dt, $J=15,3, 7,5$ Hz, 2H), 1,08 (sxt, $J=7,4$ Hz, 2H), 0,66 (t, $J=7,4$ Hz, 3H). Faixa de potência C de EC₅₀ de cAMP de APJ Humano.

Exemplo 205. 6-butil-3-(5-[[5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol



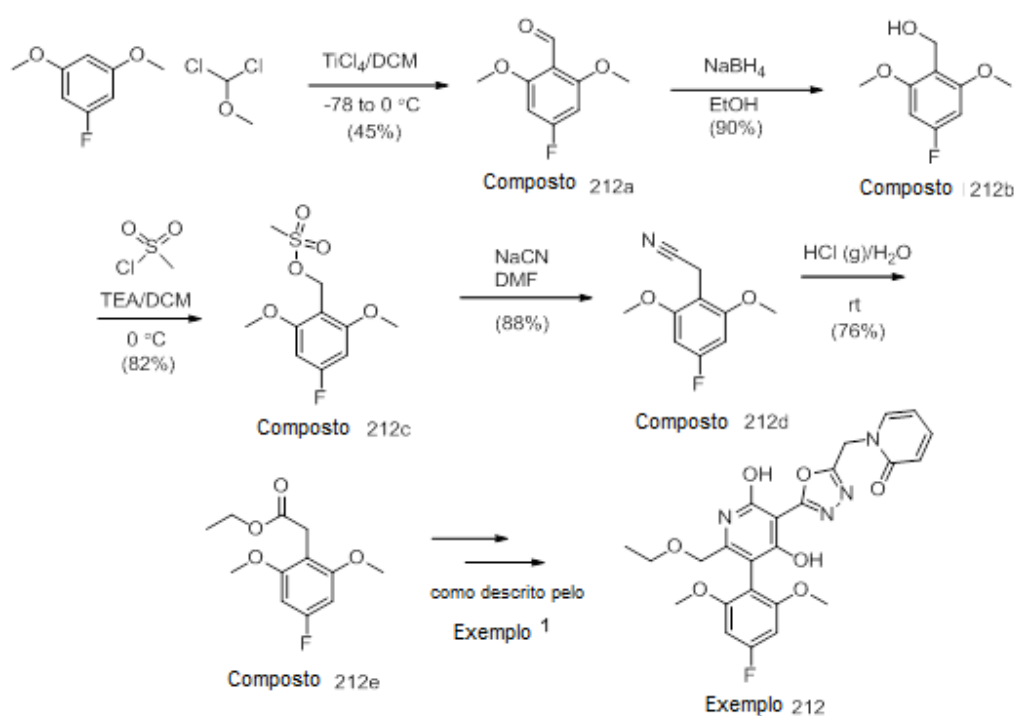
Exemplo 205. 6-butil-3-(5-[[5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol.

[00830] A uma solução de Exemplo 96 (500 mg, 1,1 mmol) em etanol (5 mL) foi adicionado hidrazina (0,35 mL, 11 mmol) e a mistura agitada durante 1 hora. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer a hidrazida intermediária (480 mg, 98% de produção) como um sólido branco. MS m/z = 441,1 (M+H). Uma porção da hidrazida intermediária (20 mg, 0,045 mmol) e ácido 4-clorobenzoico (8,5 mg, 0,054 mmol) foram dissolvidos em dioxano (1

mL) em seguida DIEA (0,020 mL, 0,11 mmol) adicionado seguido por uma solução de 50% de T3P® em acetato de etila (0,067 mL, 0,11 mmol) e a mistura aquecida a 60 °C durante 1 hora. À mistura reacional, DIEA adicional (0,020 mL, 0,11 mmol) e solução a 50% de T3P® em acetato de etila (0,067 mL, 0,11 mmol) foram adicionados e a mistura reacional foi aquecida a 90 °C durante 16 horas. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida em seguida purificada por HPLC preparativa para fornecer o Exemplo 205 (9.7 mg, 38 % de produção). LCMS (Método D) Tr = 0,97 min, m/z = 564,3 (M+H). ^1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 8,03 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 7,70 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 7,35 (t, $J=8,5$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,14 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 1,41 - 1,26 (m, 2H), 1,16 - 1,01 (m, 2H), 0,67 (t, $J=7,3$ Hz, 3H).). Faixa de potência B de EC_{50} de cAMP de AJP humano.

[00831] O Exemplo 206 ao Exemplo 211 foram preparados como descrito no procedimento geral fornecido pelo exemplo 205.

Exemplo 212. 1-({5-[6-(etoximetil)-5-(4-fluoro-2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-1,2-dihidropiridin-2-ona



Composto 212a. 4-Fluoro-2,6-dimetoxibenzaldeído

[00832] A uma solução agitada de 1-fluoro-3,5-dimetoxibenzeno (3,00 g, 19,2 mmol) em DCM (45 mL) foi lentamente adicionada uma solução a 1,0 M de TiCl_4 em DCM (38,4 mL, 38,4 mmol) a 0 °C durante 15 minutos. A mistura reacional foi resfriada para -78 °C e tratada com dicloro(metóxi)metano (2,26 mL, 25,0 mmol) gota a gota. A mistura reacional foi agitada a -78 °C durante 30 minutos e deixada aquecer para 0 °C. Após 1 hora, a mistura reacional foi vertida em HCl diluído e extraído com acetato de etila (2X). As frações orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em cromatografia de sílica gel eluindo com 0% para 30% de ACN/DCM para fornecer o Composto 212a (1.60 g, 45%) como um sólido branco. MS $m/z = 184,9$ (M+H), ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 10,42 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,91 (s, 6H)

Composto 212b. (4-Fluoro-2,6-dimetoxifenil)metanol

[00833] A uma suspensão de Composto 212a (2,52 g, 13,7 mmol) em etanol (60 mL) a 0 °C foi adicionado boro-hidreto de sódio (0,35 g, 9.1 mmol). O banho de gelo foi removido e a agitação continuou durante 20 min. A mistura reacional foi resfriada para 0 °C em seguida extinguida pela adição de solução de cloreto de amônio saturado. A suspensão resultante foi concentrada e redissolvida em mistura de EtOAc/água. As camadas foram separadas e a fração orgânica foi lavada com salmoura, secados durante Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto 212b (2,3 g, 90%) como um sólido branco que foi usado sem outra purificação. LCMS (Método C) Tr = 1,38 min. ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 6,33 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,74 (m, 2H), 3,85 (s, 6H)

Composto 212c. Metanossulfonato de 4-Fluoro-2,6-dimetoxibenzila

[00834] A uma solução de composto 212b (2,3 g, 13 mmol) em

DCM (80 mL) foi adicionado TEA (3,5 mL, 25 mmol). A mistura reacional foi resfriada para 0 °C e tratada com cloreto de mesila (7,4 mL, 0,095 mol) em DCM (25 mL). Após 30 min, a mistura reacional foi diluída com DCM (100 mL) e lavada com água (3 x 50 mL). A camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto 212c (2,7 g, 82%) que foi usado sem outra purificação. LCMS (Método C) Tr = 1,64 min. ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 6,23 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3,78 (s, 6H)

Composto 212d. 2-(4-Fluoro-2,6-dimetoxifenil)acetonitrila

[00835] A uma solução de composto 212c (2,7 g, 10 mmol) em DMF (40 mL) foi adicionado cianeto de sódio (1,0 g, 20 mmol) e a mistura reacional foi agitada durante 30 min. A mistura reacional foi diluída com água (800 mL) e extraída com 30% de acetato de etila em hexano (3 x 200 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel eluindo com 0 a 5% de acetato de etila em hexano para fornecer o composto 212d (1,8 g, 88%). MS *m/z* = 196,0 (M+H). ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 6,67 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,85 (s, 6H), 3,65 (s, 2H)

Composto 212e. 2-(4-fluoro-2,6-dimetoxifenil)acetato de etila

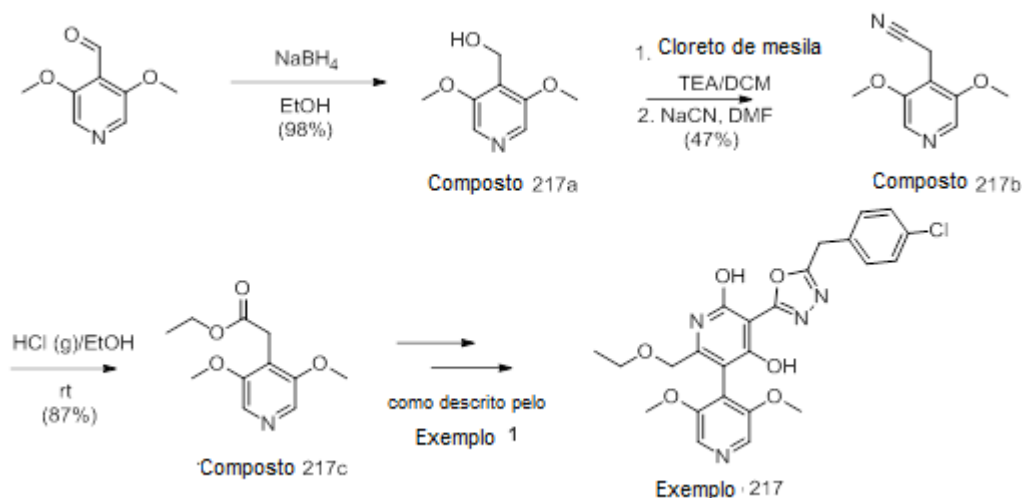
[00836] A uma solução de composto 212d (1,75 g, 8,97 mmol) em EtOH (40 mL) foi borbulhado gás de HCl durante 2 horas. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com água (50 mL) e aquecida a 40 °C durante a noite. Após deixar esfriar para temperatura ambiente, a mistura reacional foi extraída com acetato de etila (3 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄ e concentradas sob pressão reduzida para fornecer o composto 212e (1,6 g, 76%), MS *m/z* = 243,1 (M+H), ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 6,58 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,05 (q, *J*=7,0 Hz, 2H), 3,76 (s, 6H), 3,49 (s, 2H), 1,17 (t, *J*=7,2 Hz, 3H)

Exemplo 212. 1-({5-[6-(etoximetil)-5-(4-fluoro-2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

[00837] Exemplo 212 foi preparado a partir do composto 212e como descrito no procedimento geral pelo exemplo 1 em 5% de produção. LCMS (Método C) Tr = 1,66 min, m/z = 499,1 (M+H), ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 7,51 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 6,72 (d, J=9,0 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,38 - 6,33 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,75 (s, 6H), 3,57 (m, 2H), 1,28 (t, J=6,9 Hz, 3H). Faixa de potência B de EC_{50} de cAMP de AJP humano.

[00838] O Exemplo 213 ao Exemplo 216 foram preparados como descrito no procedimento geral fornecido pelo exemplo 212.

Exemplo 217. 3-{5-[4-clorofenil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(3,5-dimetoxipiridin-4-il)-6-(etoximetil)piridina-2,4-diol



Composto 217a. (3,5-Dimetoxipiridin-4-il)metanol

[00839] A uma suspensão de 3,5-dimetóxi-isonicotinaldeído (300 mg, 1,80 mmol) em etanol (12 mL) a 0 °C foi adicionado boro-hidreto de sódio (45,2 mg, 1,20 mmol). O banho de gelo foi removido e a agitação continuou durante 20 minutos. A mistura reacional foi resfriada para 0 °C e extinguida pela adição de cloreto de amônio saturado. A suspensão resultante foi concentrada e redissolvida em EtOAc/água. A mistura reacional foi extraída com EtOAc e os extratos

orgânicos lavados com salmoura, secados sobre MgSO_4 e concentrados para fornecer o composto 217a (0,30 g, 98%) como um óleo claro. MS $m/z = 170,0$ (M+H). ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 8,04 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,95 (s, 6H)

Composto 217b. 2-(3,5-Dimetoxipiridin-4-il)acetonitrila

[00840] A uma solução de composto 217a (400 mg, 2,3 mmol) em DCM (14 mL) e TEA (0,49 mL, 3.6 mmol) a 0 °C foi adicionada gota a gota uma solução de cloreto de mesila (7,4 mL, 0,095 mol) em DCM (25 mL). Após 0,5h a mistura foi diluída com DCM (100 mL) e lavada com água (3 x 50 mL). A camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida para fornecer um óleo marrom claro que foi dissolvido em DMF (10 mL) e tratado com cianeto de sódio (0.23 g, 4,7 mmol). A mistura reacional foi agitada durante 0,5h em seguida diluído com água (80 mL) e extraída com 30% de acetato de etila em hexano (3 x 200 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secados over Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel eluindo com 0-65% de acetato de etila em hexano para fornecer o composto 217b (200 mg, 47%) como um sólido branco. MS $m/z = 179,0$ (M+H).

Composto 217c. 2-(3,5-dimetoxipiridin-4-il)acetato de etila

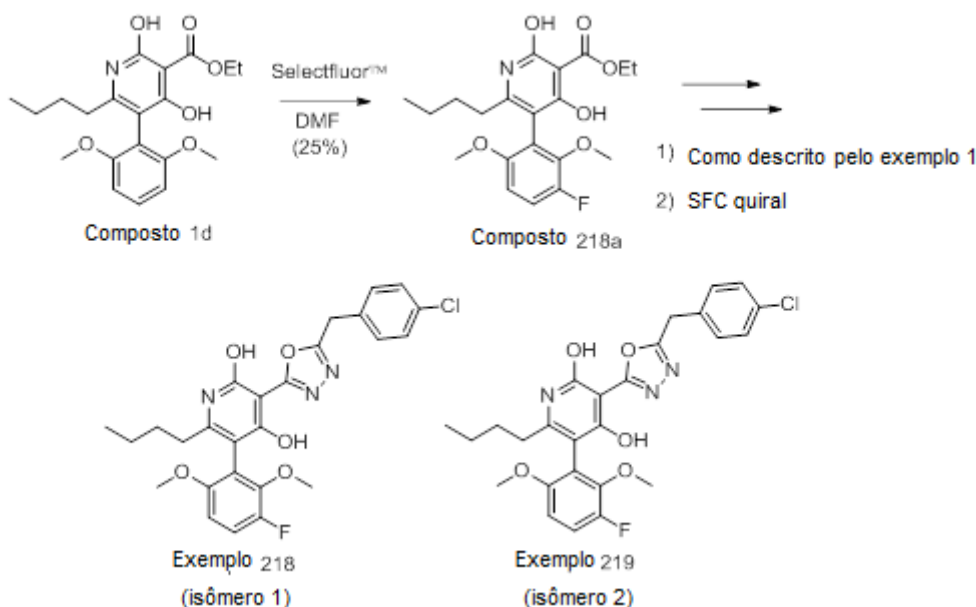
[00841] A uma solução de composto 217b (200 mg, 1,12 mmol) em EtOH (8 mL) foi borbulhado gás de HCl durante 2h. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com água (15 mL) e aquecida a 40 °C durante 14h. Após deixar resfriar para rt, a mistura reacional foi extraída com acetato de etila (3 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel eluindo com 0-100% de acetato de etila em hexano para fornecer o composto 217c (220 mg, 87%) como um óleo claro. MS $m/z = 226,0$ (M+H). ^1H RMN

(400MHz, CDCl₃) δ 8,02 (br, s., 2H), 4,15 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 3,91 (s, 6H), 3,67 (s, 2H), 1,24 (t, *J*=7,0 Hz, 3H)

Exemplo 217. 3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(3,5-dimetoxipiridin-4-il)-6-(etoximetil)piridina-2,4-diol

[00842] O Exemplo 217 foi preparado a partir do composto 217c como descrito no procedimento geral pelo exemplo 1 in 1% de produção. LCMS (Método C) Tr = 1,67 min, *m/z* = 499,0 (M+H). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 8,16 (s, 2H), 7,33 (m, 4H), 4,30 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,53 (m, 2H), 1,25 (t, *J*=7,0 Hz, 3H). Faixa de potência B de EC₅₀ de cAMP de AJP humano.

Exemplo 218. 6-butil-3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(3-fluoro-2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol (isômero 1) e Exemplo 219. 6-butil-3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(3-fluoro-2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol (isômero 2)



Composto 218a. 6-butil-5-(3-fluoro-2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxinicotinato de etila

[00843] A uma solução de composto 1d (650 mg, 1,73 mmol) em DMF (7.5 mL) a 0 °C foi lentamente adicionado Selectfluor™ (613 mg, 1,73 mmol). Após agitar durante um minuto a 0 °C, o banho de gelo foi

removido e a agitação continuou em temperatura ambiente durante 16 h. A mistura reacional foi diluída com EtOAc, lavada com água (3X) em seguida salmoura, secada durante Na_2SO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O sólido resultante foi triturado com EtOAc (3X). O triturado foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia de sílica gel eluindo com 0-100% de acetato de etila em hexano para fornecer o composto 218a (170 mg, 25%) como um sólido branco. MS $m/z = 394,1,0$ (M+H), ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 7,10 (dd, $J=11,2, 9,2$ Hz, 1H), 6,69 - 6,54 (m, 1H), 4,41 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,82 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,35 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 1,52 (td, $J=7,5, 2,5$ Hz, 2H), 1,40 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 0,78 (t, $J=7,3$ Hz, 3H)

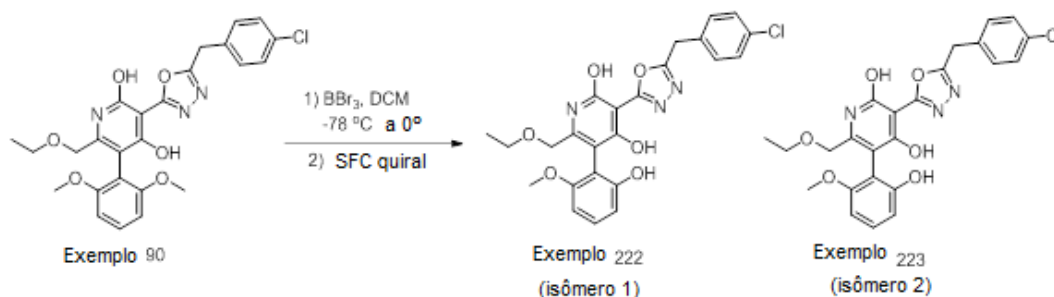
Exemplo 218. 6-butil-3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(3-fluoro-2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol (isômero 1) e Exemplo 219. 6-butil-3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(3-fluoro-2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol (isômero 2)

[00844] O Exemplo 218 e o Exemplo 219 foram preparados a partir do Composto 218a como descrito nos procedimentos gerais pelo exemplo 1. Os atropisômeros foram separados usando SFC quiral após a etapa final (instrumento: Berger Multigram II SFC; coluna: Chirapak AD-H, 21 x 250 mm ID, 5 micron; taxa de fluxo: 45 mL/min, 100 bar, 40 °C; fase móvel: 20% de isopropanol/80% de CO_2 ; comprimento de onda: 220 nm) para fornecer primeira eluição de Exemplo 218 (3 mg, 7%) como um sólido branco, SFC analítico Tr = 4,0 min (instrumento: SFC analítico Aurora; coluna: Chirapak AD-H, 4,6 x 250 mm ID, 5 micron; taxa de fluxo: 2 mL/min, 150 bar, 35 °C; fase móvel: 25% de isopropanol/75% de CO_2 ; 220 nm), LCMS (Método C) Tr = 2,20 min, $m/z = 514,0$ (M+H), ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 7,24 (m, 4H), 7,06 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,01 - 3,91 (m, 2H), 3,74 (m, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,42 (m, 2H), 0,71 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), Faixa de potência B de EC_{50} de cAMP de AJP humano; e a segunda eluição

de Exemplo 219 (3 mg, 7%) como um sólido branco, SFC analítico Tr = 5,2 min, LCMS (Método C) Tr = 2,20 min, m/z = 514,0 (M+H), ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 7,24 (m, 4H), 7,06 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,01 - 3,91 (m, 2H), 3,74 (m, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,42 (m, 2H), 0,71 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), Faixa de potência A de EC50 de cAMP de AJP humano.

[00845] O Exemplo 220 e o Exemplo 221 foram preparados como descrito no procedimento geral fornecido pelo exemplo 218 e Exemplo 219.

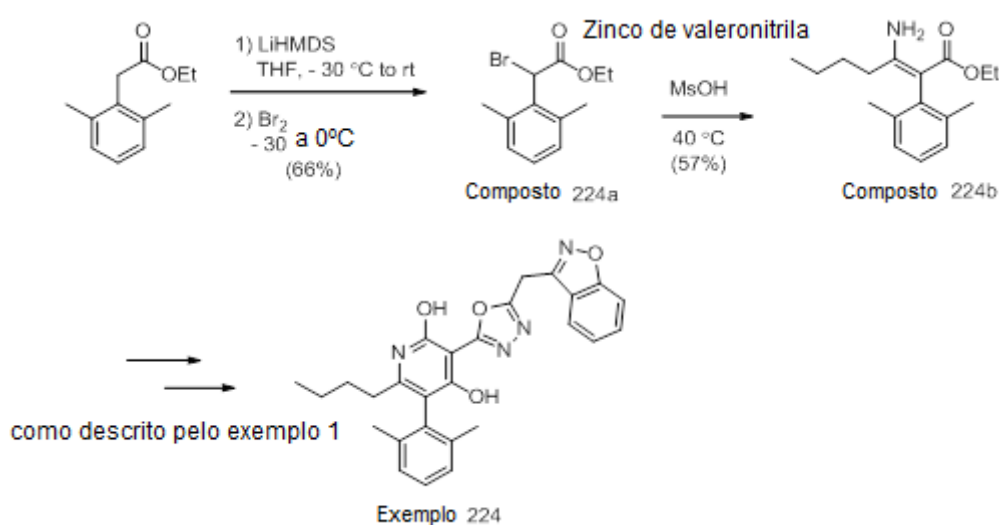
Exemplo 222 e Exemplo 223. 3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-(etoximetil)-5-(2-hidróxi-6-metoxifenil)piridina-2,4-diol (Isômero 1) e 3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-(etoximetil)-5-(2-hidróxi-6-metoxifenil)piridina-2,4-diol (Isômero 2)



[00846] A uma solução de Exemplo 90 (66 mg, 0,13 mmol) em DCM (2 mL) a -78°C foi adicionado BBR^3 (1M in hexanos) (0,13 mL, 0,13 mmol) e a mistura reacional agitada durante 15 min. A mistura reacional foi resfriada para 0°C e agitada durante 15 min. Mais BBR^3 (1M em hexanos) (0,07 mL, 0,07 mmol) foi adicionado e a mistura reacional agitada durante 15 min. A mistura reacional foi diluída com água (5 mL) extraída com DCM (3 X 5 mL) e as porções orgânicas combinadas secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas em seguida concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa em seguida os atropisômeros separados por SFC quiral (instrumento: Berger Multigram II SFC; coluna: Chirapak AD-H, 21 x

250 mm ID, 5 mícron; taxa de fluxo: 45 mL/min, 100 bar, 40 °C; fase móvel: 35% de isopropanol/65% CO₂; comprimento de onda: 220 nm) para fornecer o Exemplo 222 (11 mg, 16%) como isômero 1, SFC analítico Tr = 7,2 min (instrumento: Aurora SFC analítico; coluna: Chirapak AD-H, 4,6 x 250 mm ID, 5 mícron; taxa de fluxo: 2 mL/min, 150 bar, 35 °C; fase móvel: 35% de isopropanol/65% de CO₂; 220 nm): LCMS (Método D) Tr = 0,90 min, m/z = 484.1 [M+H]⁺, ¹H RMN (500MHz, CD₃OD) δ 7,47 - 7,31 (m, 4H), 7,22 - 7,08 (m, 1H), 6,61 - 6,44 (m, 2H), 4,39 - 4,25 (m, 2H), 4,18 - 4,07 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,49 - 3,41 (m, 2H), 1,35 - 1,28 (m,3H); Faixa de potência A de EC₅₀ de cAMP de AJP humano; e Exemplo 223 (11 mg, 16%) como isômero 2, SFC analítico Tr = 12,6 min: LCMS (Método D) Tr = 0,90 min, m/z = 484.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500MHz, CD₃OD) δ 7,47 - 7,31 (m, 4H), 7,22 - 7,08 (m, 1H), 6,61 - 6,44 (m, 2H), 4,39 - 4,25 (m, 2H), 4,18 - 4,07 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,49 - 3,41 (m, 2H), 1,35 - 1,28 (m,3H); Faixa de potência B de EC₅₀ de cAMP de AJP humano.

Exemplo 224. 3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-(2,6-dimetilfenil)piridina-2,4-diol



Composto 224a. 2-bromo-2-(2,6-dimetilfenil)acetate de etila

[00847] A uma solução de LiHMDS a 1N em THF (4,4 mL, 4,4 mmol) em THF (7 mL) a -30 °C foi adicionada gota a gota uma solução

de 2-(2,6-dimetilfenil)acetato de etila (800 mg, 4,2 mmol) em THF (7 mL) e a mistura reacional agitada durante 15 min. Uma solução de bromo (0,21 mL, 4,2 mmol) em THF (7 mL) foi adicionada gota a gota em seguida a temperatura foi deixada aquecer para -5 °C durante um período de 1 hora. A mistura reacional foi extinguida pela adição de tiosulfato de sódio aquoso em seguida extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com NH₄Cl saturado e salmoura em seguida secado (MgSO₄), filtrado e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel eluindo com 1 a 4% de EtOAc/hexanos para fornecer o composto 224a (740 mg, 2,7 mmol, 66 % de produção) como um óleo incolor claro que solidificou-se sob repouso. MS *m/z* = 271,0 (M+H), ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 7,16 - 7,09 (m, 1H), 7,06 - 7,01 (m, 2H), 5,95 (s, 1H), 4,33 - 4,19 (m, 2H), 2,37 (s, 6H), 1,26 (t, *J*=7,2 Hz, 3H).

Composto 224b. 3-amino-2-(2,6-dimetilfenil)hept-2-enoato de (Z)-etila [00848] A uma solução de composto 224a (130 mg, 0,47 mmol) em valeronitrila (0,50 mL, 4,7 mmol) foi adicionado zinco ativado (46 mg, 0,71 mmol) seguido por ácido metanossulfônico (0,61 µl, 9,4 µmol) e a mistura reacional agitada a 40 °C durante 1,5 hora. A mistura reacional foi deixada aquecer para temperatura ambiente em seguida diluída com EtOAc e filtrada. O filtrado foi vertido em NaHCO₃ saturado e extraído com EtOAc (3x). Os extratos combinados foram lavados com salmoura, secados (Na₂SO₄), filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel eluindo com 0 a 15% de EtOAc/hexanos para fornecer o composto 224b (74 mg, 0,27 mmol, 57 % de produção) como um óleo claro, MS *m/z* = 276,5 (M+H), ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 7,11 - 6,99 (m, 3H), 4,06 (q, *J*=7,0 Hz, 2H), 2,12 (s, 6H), 1,88 - 1,78 (m, 2H), 1,40 - 1,28 (m, 2H), 1,23 - 1,13 (m, 2H), 1,10 (t, *J*=7,2 Hz, 3H), 0,75 (t, *J*=7,3 Hz, 3H).

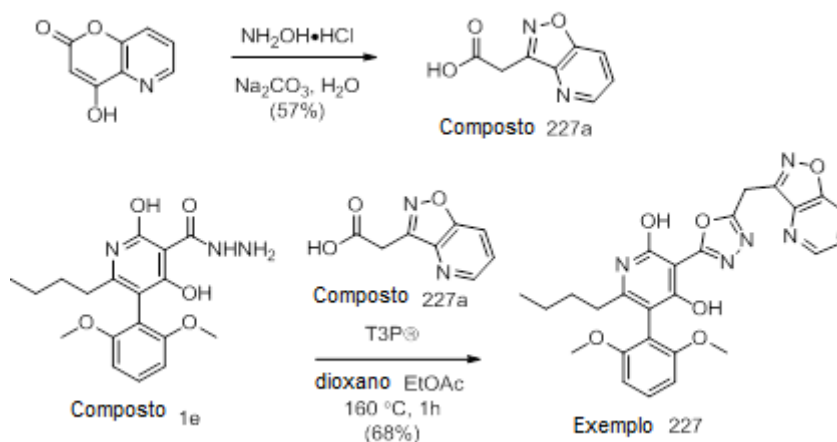
Exemplo 224. 3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-

butil-5-(2,6-dimetilfenil)piridina-2,4-diol

[00849] O Exemplo 224 foi preparado a partir do composto 224b como descrito no procedimento geral fornecido pelo exemplo 1 em 33% de produção. LCMS (Método A) Tr = 2,12 min, m/z = 471,1 (M+H). ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,00 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,72 (t, J=7,2 Hz, 1H), 7,44 (t, J=6,7 Hz, 1H), 7,20 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,17 - 7,10 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 2,52 (br, s., 5H), 2,15 (br, s., 1H), 1,36 (br, s., 2H), 1,12 (d, J=7,0 Hz, 2H), 0,69 (t, J=6,9 Hz, 3H). Faixa de potência A de EC₅₀ de cAMP de AJP humano.

[00850] O Exemplo 225 e o Exemplo 226 foram preparados como descrito no procedimento geral fornecido pelo exemplo 224.

Exemplo 227. 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-([1,2]oxazolo[4,5-b]piridin-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina-2,4-diol



Composto 227a. ácido 2-(isoxazolo[4,5-b]piridin-3-il)acético

[00851] A um frasco contendo cloridrato de hidroxilamina (280 mg, 4,0 mmol) foi adicionado 10% aq sodium carbonato (1,5 mL, 1,5 mmol) e a mistura agitada durante 10 min. A solução foi adicionada a um frasco contendo 4-hidróxi-2H-pirano[3,2-b]piridin-2-ona (130 mg, 0,79 mmol; preparados como descrito em DE2442666A1, 1975) e a mistura reacional agitada a 50 °C durante 16 horas. A mistura reacional foi resfriada para 10 °C em seguida acidificada para pH 2 com HCl diluído. A mistura reacional foi agitada durante 0,5h em seguida

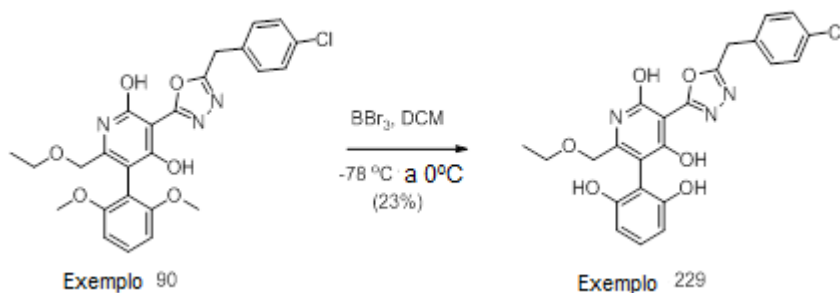
filtrada. O filtrado foi purificado por HPLC para fornecer o composto 227a (80 mg, 0,45 mmol, 57 % de produção) como um sólido amarelo claro. MS m/z = 179,0 (M+H). ^1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 12,92 (br. s., 1H), 8,80 - 8,72 (m, 1H), 8,28 (dd, $J=8,5$, 1,1 Hz, 1H), 7,71 (dd, $J=8,5$, 4,4 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H).

Exemplo 227. 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-[[1,2]oxazolo[4,5-b]piridin-3-ilmetil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina-2,4-diol

[00852] O Exemplo 227 foi preparado a partir do composto 227a e Composto 1e como descrito no procedimento geral fornecido pelo exemplo 1 em 68% de produção. LCMS (Método A) Tr = 1,56 min, m/z = 504.2 (M+H). ^1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 8,77 (d, $J=4,3$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J=8,4$, 4,4 Hz, 1H), 7,36 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,15 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 1,40 - 1,27 (m, 2H), 1,15 - 1,03 (m, 2H), 0,66 (t, $J=7,3$ Hz, 3H). Faixa de potência A de EC50 de cAMP de AJP humano.

[00853] O Exemplo 228 foi preparado como descrito no procedimento geral fornecido pelo exemplo 227.

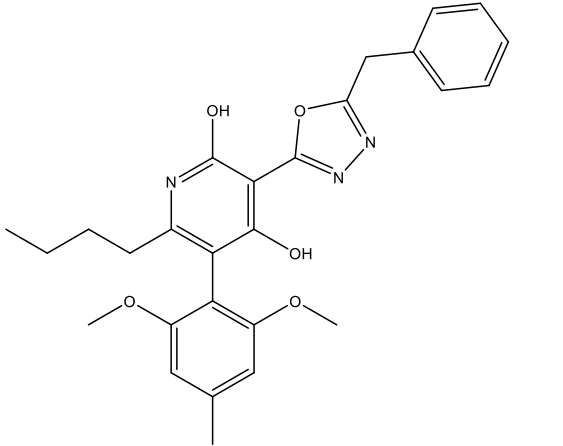
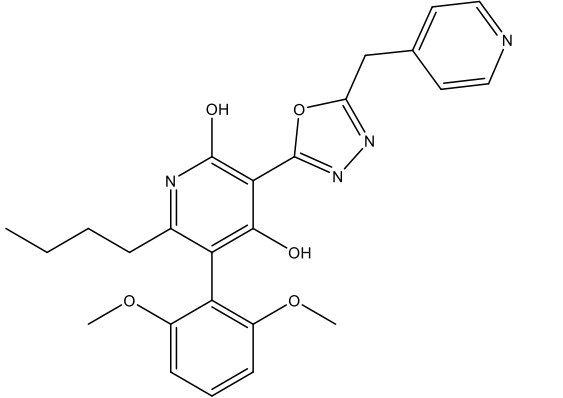
Exemplo 229. 3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dihidroxifenil)-6-(etoximetil)piridina-2,4-diol

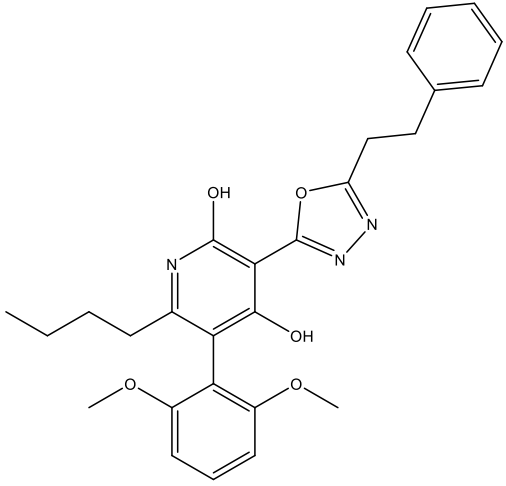
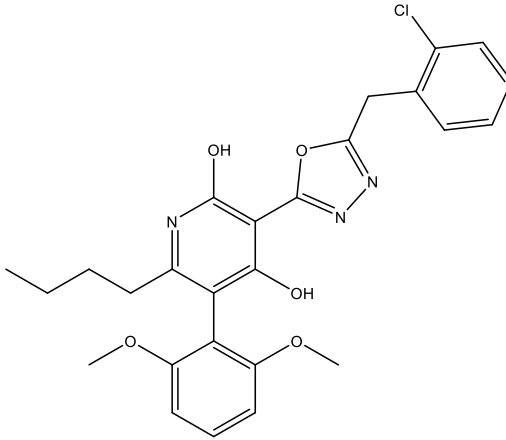


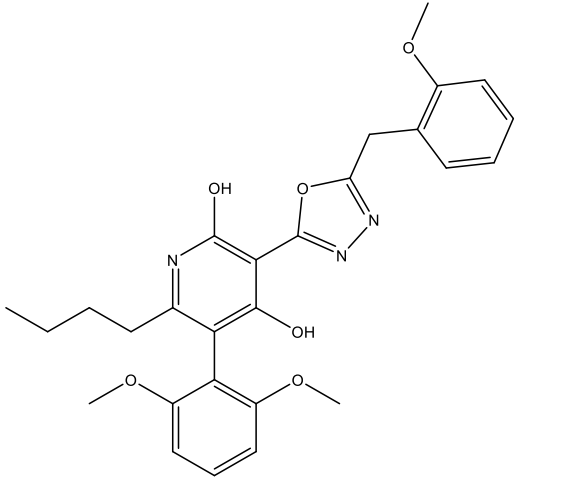
Exemplo 229. 3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dihidroxifenil)-6-(etoximetil)piridina-2,4-diol

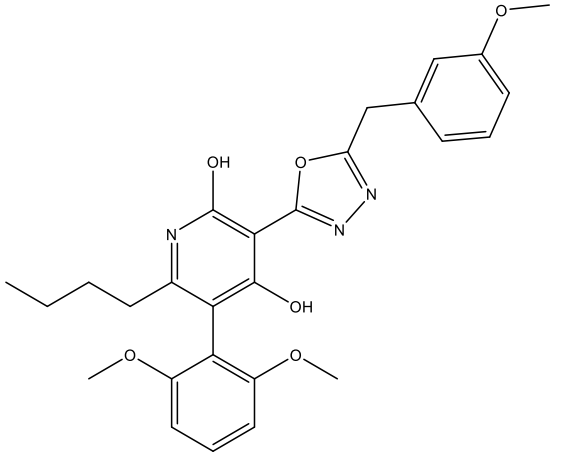
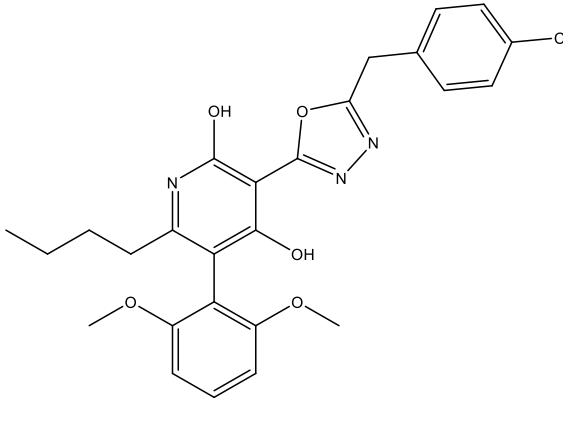
[00854] A uma solução de Exemplo 90 (86 mg, 0,17 mmol) em DCM (2 mL) a -78°C foi adicionado BBr_3 (1,0M em hexanos) (0,17 mL, 0,17 mmol) e a mistura reacional agitada durante 15 min. A

mistura reacional foi em seguida colocada em um banho de gelo e agitada durante 15 minutos. Mais BBR³ (1,0M em hexanos) (0,09 mL, 0,09 mmol) foi adicionado e a mistura reacional agitada 15 minutos em seguida diluída com água (5 mL) extraída com DCM (2 X 15 mL), secada sobre Na₂SO₄ em seguida concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o Exemplo 229 (19 mg, 23% de produção) como um sólido branco. LCMS (Método D) Tr = 0,81 min, *m/z* = 470,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (500MHz, CD₃OD) δ 7,46 - 7,30 (m, 4H), 7,13 - 6,97 (m, 1H), 6,50 - 6,32 (m, 2H), 4,41 - 4,31 (m, 2H), 4,28 - 4,22 (m, 2H), 3,51 - 3,46 (m, 2H), 1,24 - 1,12 (m, 3H).; Faixa de potência B de EC₅₀ de cAP de APJ humano.

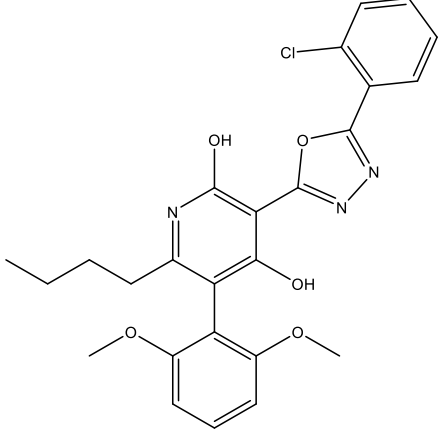
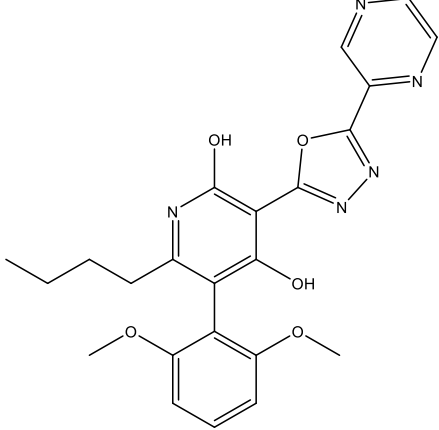
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
2		3-(5-benzil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-butil-5-(2,6-dimetóxi-4-metilfenil)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,41 - 7,34 (m, 4H), 7,33 - 7,27 (m, 1H), 6,55 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,66 (s, 6H), 2,36 (s, 3H), 2,14 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,33 (quin, J=7,6 Hz, 2H), 1,09 (sxt, J=7,3 Hz, 2H), 0,68 (t, J=7,3 Hz, 3H)	2,00 A 476,3	C
3		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(piridin-4-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8,56 (d, J=5,2 Hz, 2H), 7,40 (d, J=5,3 Hz, 2H), 7,35 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,72 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,68 (s, 6H), 2,13 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,32 (quin, J=7,5 Hz, 2H), 1,15 - 1,01 (m, 2H), 0,65 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,37 A 463,2	B

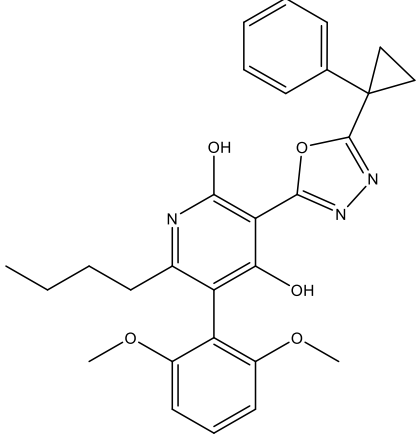
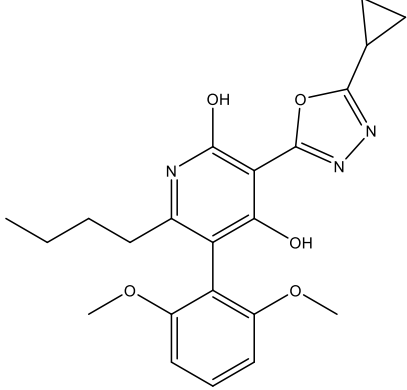
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
4		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(2-feniletíl)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,37 - 7,26 (m, 5H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 6,70 (d, J=8,4 Hz, 2H), 3,66 (s, 6H), 3,24 - 3,18 (m, 2H), 3,13 - 3,03 (m, 2H), 2,11 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,40 - 1,25 (m, 2H), 1,12 - 1,01 (m, 2H), 0,64 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,87 A 476,2	B
5		6-butil-3-[5-[(2-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,50 (dd, J=15,7, 4,5 Hz, 2H), 7,42 - 7,28 (m, 3H), 6,73 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,75 - 3,62 (m, 6H), 2,15 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,35 - 1,24 (m, 2H), 1,14 - 1,02 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,87 A 496,2	B

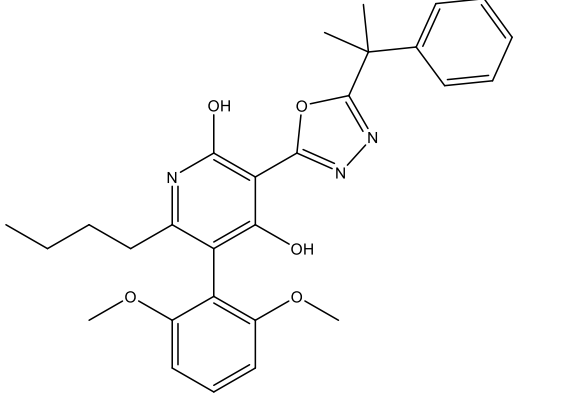
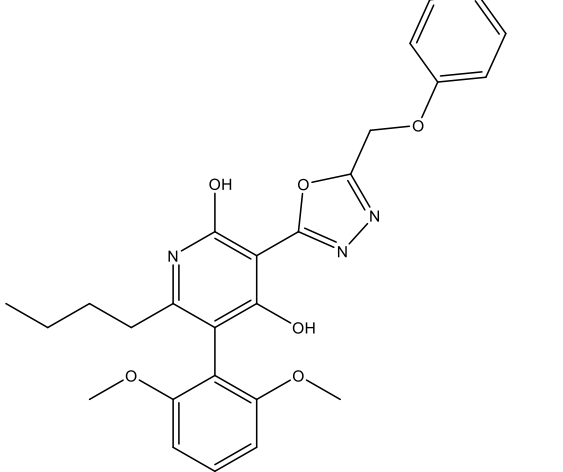
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
6		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3- {5-[(2-metoxifenil)metil]-1,3,4- oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,37 - 7,28 (m, 2H), 7,24 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,03 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,94 (t, J=7,4 Hz, 1H), 6,71 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,67 (s, 6H), 2,13 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,36 - 1,23 (m, 2H), 1,12 - 1,00 (m, 2H), 0,64 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,95 A 492,2	B

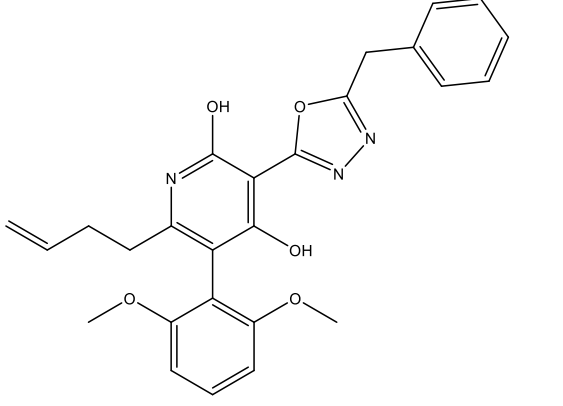
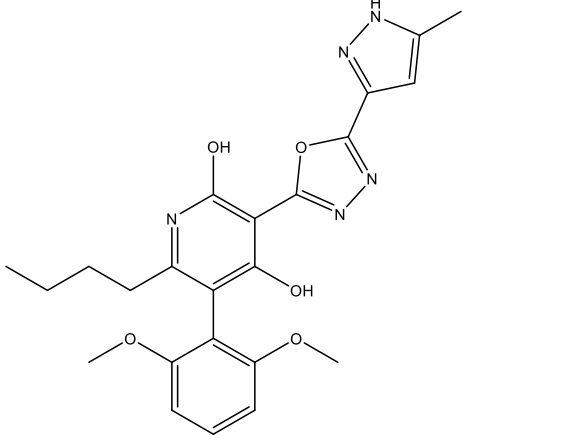
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
7		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(3-metoxifenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,34 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,27 (t, J=7,9 Hz, 1H), 6,96 (br, s., 1H), 6,88 (dd, J=16,7, 7,8 Hz, 2H), 6,72 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,67 (s, 6H), 2,13 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,37 - 1,23 (m, 2H), 1,11 - 0,99 (m, 2H), 0,64 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,78 A 492,2	A
8		6-butil-3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (400MHz, CDCl3) δ 10,41 (br, s., 1H), 7,37 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,30 (s, 4H), 6,65 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,75 (s, 6H), 2,37 - 2,29 (m, 2H), 1,49 (dt, J=15,3, 7,5 Hz, 2H), 1,27 - 1,15 (m, 2H), 0,76 (t, J=7,4 Hz, 3H)	2,19 C 496,1	A

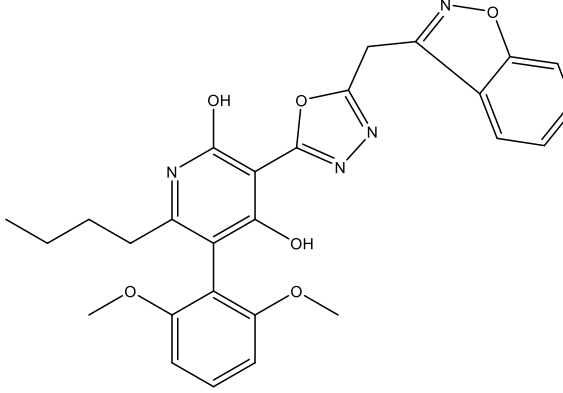
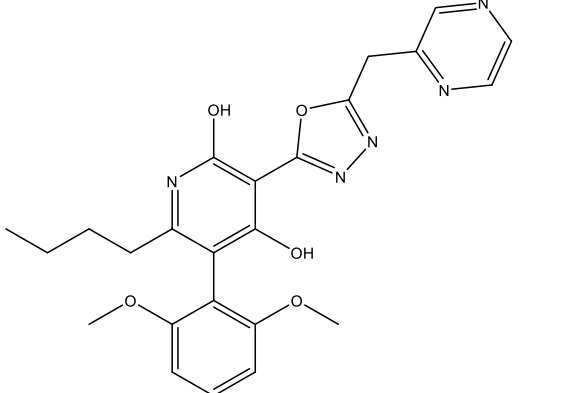
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
9		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(4-metoxifenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,37 - 7,32 (m, 1H), 7,26 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,91 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,71 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,67 (s, 6H), 2,12 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,30 (quin, J=7,5 Hz, 2H), 1,12 - 0,98 (m, 2H), 0,64 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,78 A 492,2	A
10		6-butil-3-[5-(3-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 8,02 (br, s., 2H), 7,77 - 7,60 (m, 2H), 7,34 (br, s., 1H), 6,72 (d, J=8,2 Hz, 2H), 3,74 - 3,64 (m, 6H), 2,14 (br, s., 2H), 1,40 - 1,26 (m, 2H), 1,14 - 1,04 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,96 A 482,1	B

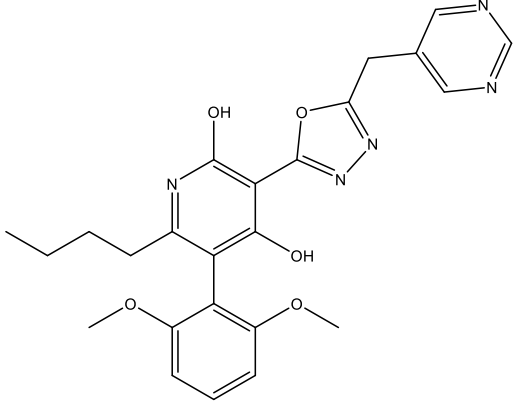
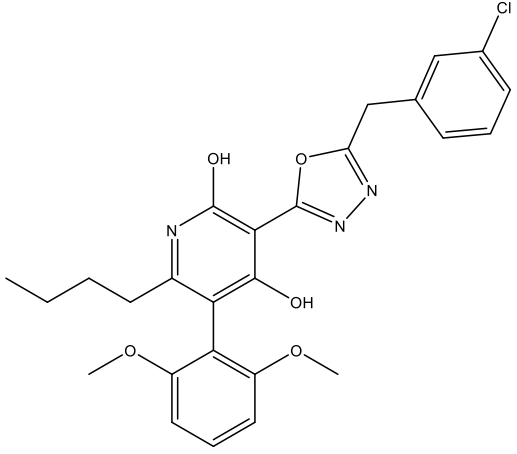
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
11		6-butil-3-[5-(2-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8,01 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,79 - 7,56 (m, 3H), 7,36 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,4 Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,34 (t, J=7,2 Hz, 2H), 1,13 - 1,02 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,85 A 482,1	C
12		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(pirazin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9,39 (s, 1H), 8,89 (s, 2H), 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,4 Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,41 - 1,27 (m, 2H), 1,14 - 1,02 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,4 Hz, 3H)	1,30 A 450,2	C

Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
13		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(1-fenilciclopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,48 - 7,22 (m, 6H), 6,71 (d, J=8,4 Hz, 2H), 3,67 (s, 6H), 2,12 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,70 - 1,60 (m, 2H), 1,55 - 1,46 (m, 2H), 1,30 (quin, J=7,4 Hz, 2H), 1,11 - 1,00 (m, 2H), 0,64 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,92 A 488,2	B
14		6-butil-3-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,34 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,71 (d, J=8,4 Hz, 2H), 3,67 (s, 6H), 2,34 - 2,22 (m, 1H), 2,13 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,31 (quin, J=7,4 Hz, 2H), 1,20 - 1,13 (m, 2H), 1,10 - 1,00 (m, 4H), 0,64 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,65 A 412,2	C

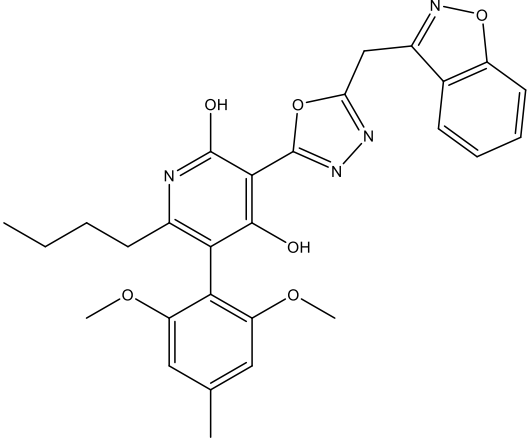
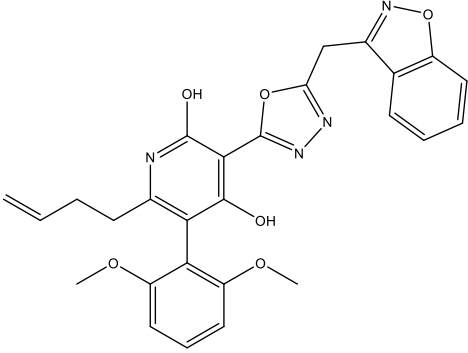
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
15		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(2-fenilpropan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,38 - 7,32 (m, 3H), 7,31 - 7,25 (m, 3H), 6,72 (d, J=8,4 Hz, 2H), 3,67 (s, 6H), 2,12 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,78 (s, 6H), 1,35 - 1,24 (m, 2H), 1,12 - 0,98 (m, 2H), 0,63 (t, J=7,3 Hz, 3H)	2,00 A 490,3	A
17		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(fenoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,42 - 7,29 (m, 3H), 7,10 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,03 (t, J=7,2 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,3 Hz, 2H), 5,47 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,15 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,40 - 1,27 (m, 2H), 1,15 - 0,99 (m, 2H), 0,65 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,75 A 478,2	B

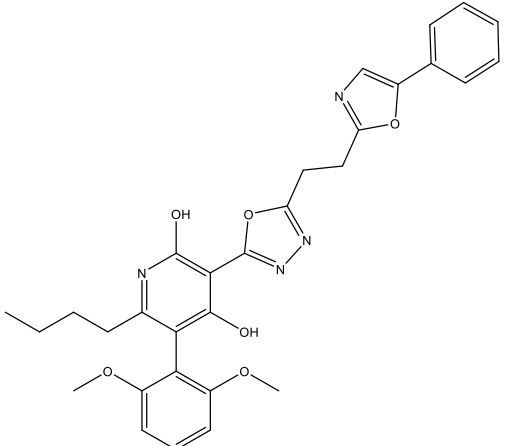
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
18		3-(5-benzil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-(but-3-en-1-il)-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (400MHz, CDCl ₃) δ 11,10 (br, s., 1H), 7,41 - 7,25 (m, 6H), 6,66 (d, J=8,4 Hz, 2H), 5,69 (ddt, J=17,0, 10,3, 6,6 Hz, 1H), 5,00 - 4,88 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,75 (s, 6H), 2,50 - 2,41 (m, 2H), 2,28 (q, J=7,0 Hz, 2H)	2,05 C 460,1	B
19		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,36 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,67 (br, s., 1H), 3,70 (s, 6H), 2,34 (br, s., 3H), 2,20 - 2,11 (m, 2H), 1,34 (dd, J=14,6, 7,3 Hz, 2H), 1,10 (dd, J=14,6, 7,3 Hz, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,76 A 452,3	C

Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
20		3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (400MHz, CDCl ₃) δ 11,48 (br, s., 1H), 7,86 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 2H), 7,41 - 7,31 (m, 2H), 6,65 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,71 (s, 2H), 3,74 (s, 6H), 2,42 - 2,28 (m, 2H), 1,50 (quin, J=7,6 Hz, 2H), 1,28 - 1,14 (m, 2H), 0,74 (t, J=7,3 Hz, 3H)	2,06 C 503,1	A
21		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(pirazin-2-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8,74 (s, 1H), 8,63 - 8,53 (m, 2H), 7,18 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,59 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,62 (s, 6H), 1,91 (d, J=7,9 Hz, 2H), 1,33 - 1,25 (m, 2H), 1,12 - 1,03 (m, 2H), 0,65 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,34 A 464,2	A

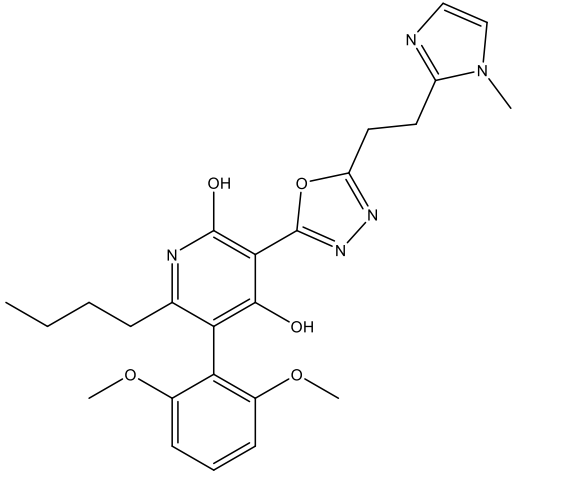
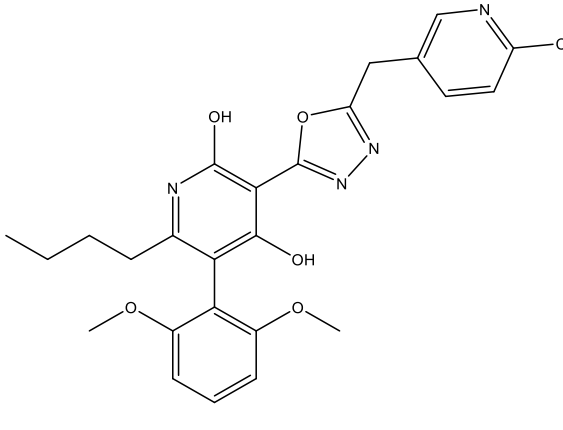
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
22		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(pirimidin-5-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 9,14 (s, 1H), 8,86 (s, 2H), 7,29 (t, J=7,8 Hz, 1H), 6,68 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,42 (br, s., 2H), 3,66 (s, 6H), 2,07 (br, s., 2H), 1,38 - 1,27 (m, 2H), 1,14 - 1,02 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,57 B 464,3	B
23		6-butil-3-[5-[(3-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,48 (s, 1H), 7,44 - 7,30 (m, 4H), 6,73 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,68 (s, 6H), 2,14 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,32 (quin, J=7,5 Hz, 2H), 1,08 (sxt, J=7,3 Hz, 2H), 0,65 (t, J=7,4 Hz, 3H)	1,92 A 496,2	A

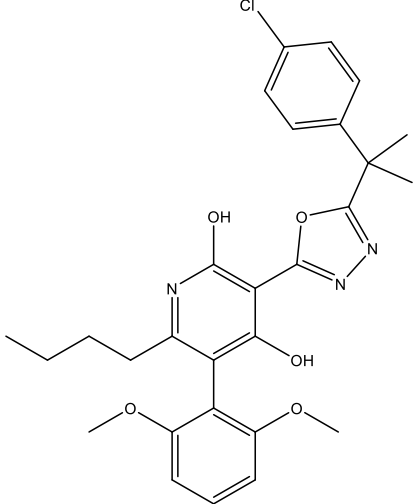
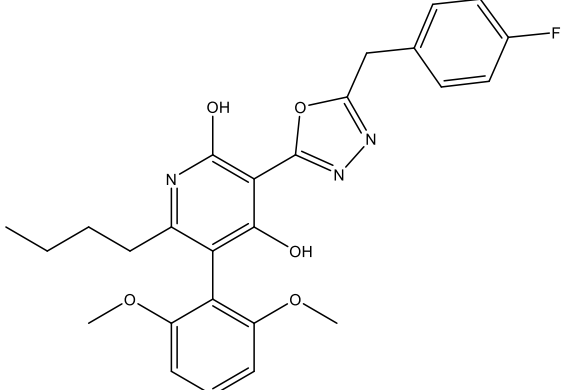
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
24		6-butil-3-{5-[difluoro(fenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,73 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,70 - 7,65 (m, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 2H), 7,35 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,2 Hz, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,15 (t, J=7,0 Hz, 2H), 1,33 (quin, J=7,5 Hz, 2H), 1,09 (sxt, J=7,3 Hz, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,97 A 498,4	B
25		3-[5-(1,3-benzoxazol-2-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,76 (d, J=7,3 Hz, 2H), 7,48 - 7,33 (m, 3H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,15 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,38 - 1,30 (m, 2H), 1,13 - 1,05 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,71 A 503,4	A

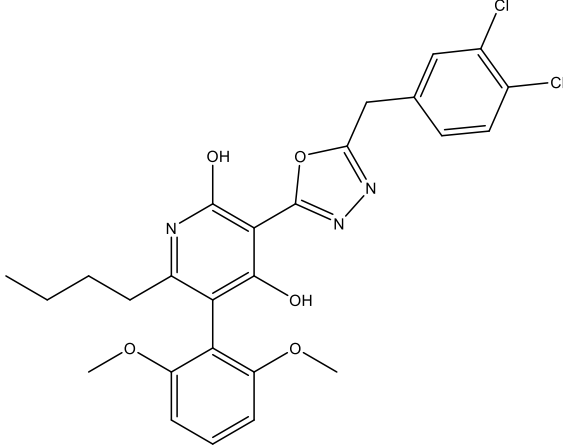
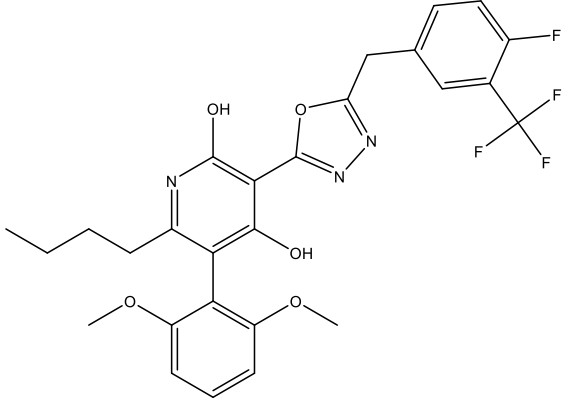
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
26		3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-(2,6-dimetóxi-4-metilfenil)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,96 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,79 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 1H), 7,42 (t, J=7,3 Hz, 1H), 6,55 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,67 (s, 6H), 2,36 (s, 3H), 2,15 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,38 - 1,30 (m, 2H), 1,14 - 1,05 (m, 2H), 0,68 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,96 A 517,4	A
27		3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-(but-3-en-1-il)-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11,78 (br, s., 1H), 7,97 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,79 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,75 - 7,66 (m, 1H), 7,43 (t, J=7,2 Hz, 1H), 7,36 (t, J=8,1 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,2 Hz, 2H), 5,69 - 5,57 (m, 1H), 4,93 (br, s., 2H), 4,90 - 4,81 (m, 2H), 3,35 (br, s., 6H), 2,24 (d, J=7,0 Hz, 2H), 2,11 (d, J=6,4 Hz, 2H)	1,75 A 501,4	A

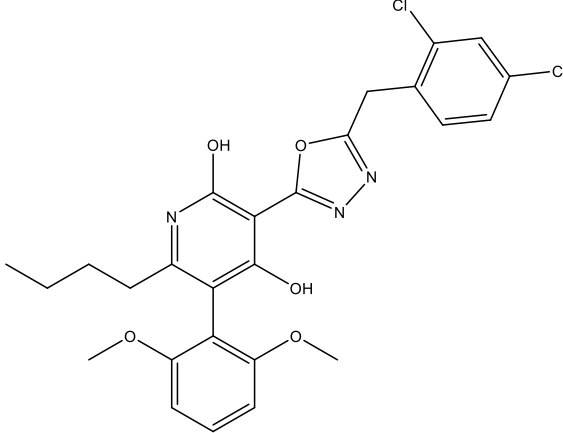
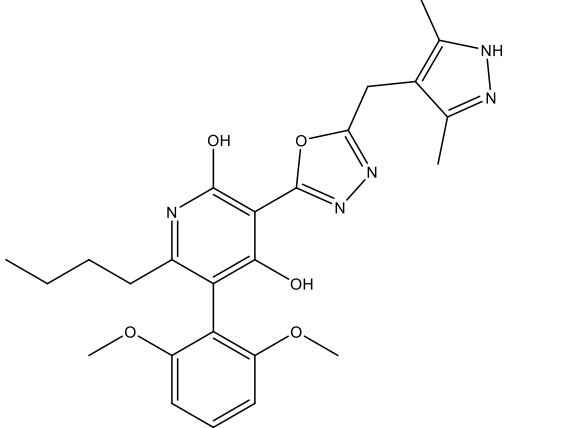
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
28		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[2-(5-fenil-1,3-oxazol-2-il)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,66 (d, J=7,0 Hz, 2H), 7,56 (br, s., 1H), 7,45 (t, J=7,0 Hz, 2H), 7,35 (br, s., 2H), 6,73 (d, J=8,2 Hz, 2H), 3,70 (br, s., 6H), 3,47 (d, J=6,4 Hz, 2H), 3,37 (br, s., 2H), 2,16 (br, s., 2H), 1,34 (br, s., 2H), 1,10 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,67 (t, J=6,6 Hz, 3H)	1,91 A 543,4	B

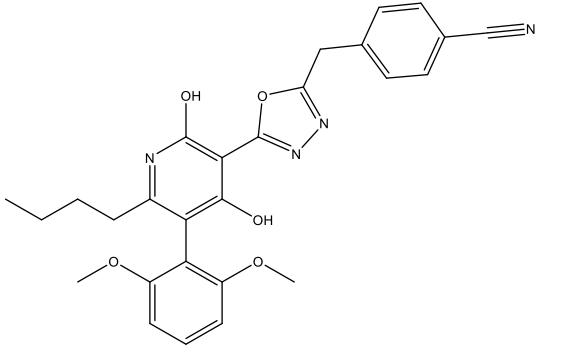
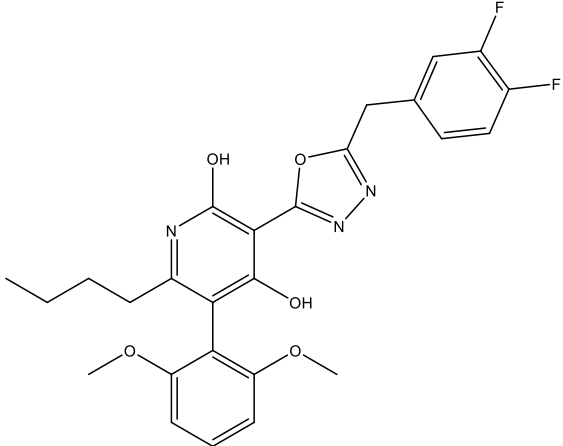
147/268

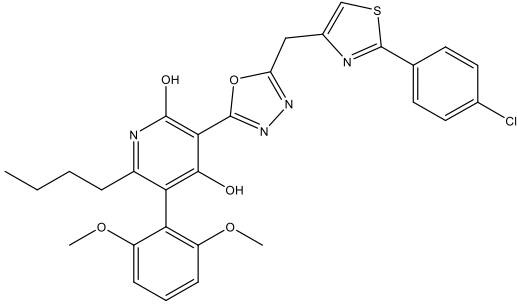
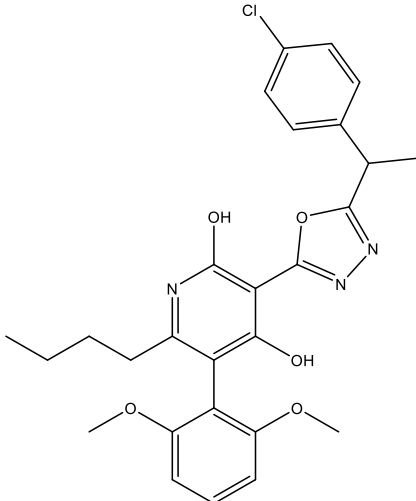
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
29		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,56 (br, s., 1H), 7,50 (br, s., 1H), 7,36 (br, s., 1H), 6,73 (d, J=7,6 Hz, 2H), 3,83 (br, s., 3H), 3,69 (br, s., 6H), 3,47 (br, s., 4H), 2,15 (br, s., 2H), 1,33 (br, s., 2H), 1,09 (br, s., 2H), 0,66 (br, s., 3H)	1,34 A 480,4	A
30		6-butil-3-{5-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 8,48 (br, s., 1H), 7,90 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,55 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,35 (t, J=8,1 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,46 (br, s., 2H), 3,69 (br, s., 6H), 2,15 (br, s., 2H), 1,33 (br, s., 2H), 1,09 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,66 (t, J=6,6 Hz, 3H)	1,62 A 497,3	A

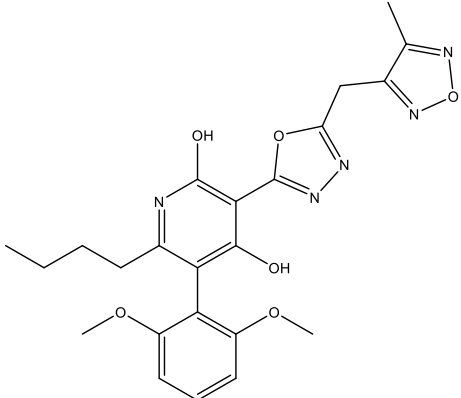
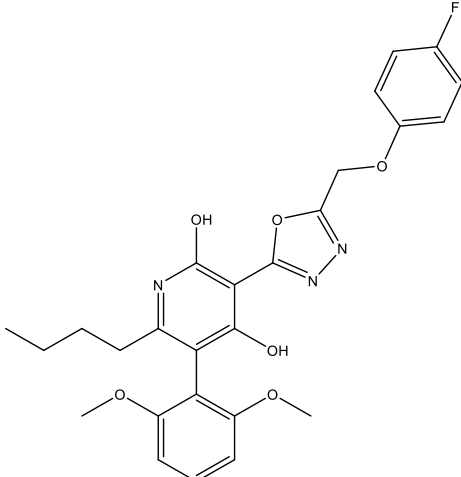
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
31		6-butil-3-{5-[2-(4-clorofenil)propan-2-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,42 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,34 (d, J=7,6 Hz, 3H), 6,73 (d, J=7,9 Hz, 2H), 3,69 (br, s., 6H), 2,14 (br, s., 2H), 1,79 (br, s., 6H), 1,32 (br, s., 2H), 1,08 (d, J=6,4 Hz, 2H), 0,66 (br, s., 3H)	2,16 A 524,4	A
32		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(4-fluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,42 (br, s., 2H), 7,38 - 7,31 (m, 1H), 7,20 (t, J=8,1 Hz, 2H), 6,73 (d, J=7,9 Hz, 2H), 4,38 (br, s., 2H), 3,69 (br, s., 6H), 2,15 (br, s., 2H), 1,33 (br, s., 2H), 1,09 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,66 (t, J=6,4 Hz, 3H)	1,83 A 480,4	A

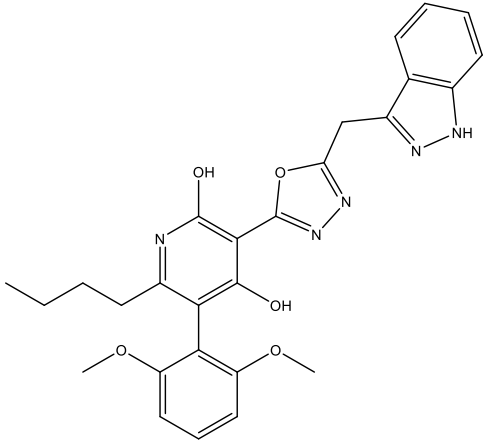
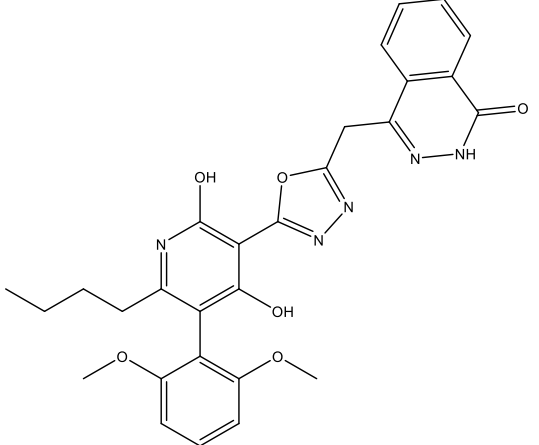
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
33		6-butil-3-{5-[(3,4-diclorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,64 (br, s., 1H), 7,57 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,37 - 7,20 (m, 2H), 6,65 (d, J=7,9 Hz, 2H), 4,35 (br, s., 2H), 3,62 (br, s., 6H), 2,07 (br, s., 2H), 1,26 (br, s., 2H), 1,01 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,59 (t, J=6,7 Hz, 3H)	2,07 A 530,3	A
34		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-({4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil}metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,89 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,78 (br, s., 1H), 7,53 (t, J=9,5 Hz, 1H), 7,39 - 7,29 (m, 1H), 6,72 (d, J=7,9 Hz, 2H), 4,50 (br, s., 2H), 3,69 (br, s., 6H), 2,14 (br, s., 2H), 1,33 (br, s., 2H), 1,09 (d, J=7,0 Hz, 2H), 0,73 - 0,60 (m, 3H)	2,03 A 548,3	B

Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
35		6-butil-3-{5-[(2,4-diclorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,70 (br, s., 1H), 7,58 - 7,52 (m, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 1H), 7,35 (t, J=7,5 Hz, 1H), 6,73 (d, J=7,9 Hz, 2H), 4,47 (br, s., 2H), 3,69 (br, s., 6H), 2,15 (br, s., 2H), 1,33 (br, s., 2H), 1,09 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,71 - 0,61 (m, 3H)	2,07 A 530,3	A
36		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,35 (t, J=7,9 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,06 (br, s., 2H), 3,69 (br, s., 6H), 2,20 (br, s., 6H), 2,15 (br, s., 2H), 1,33 (br, s., 2H), 1,09 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,66 (t, J=6,3 Hz, 3H)	1,47 A 480,4	B

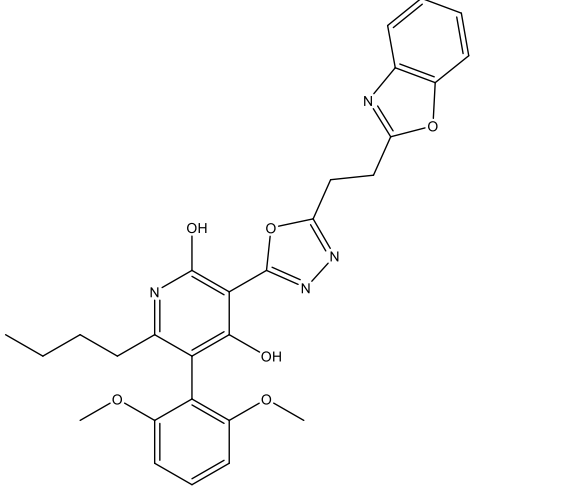
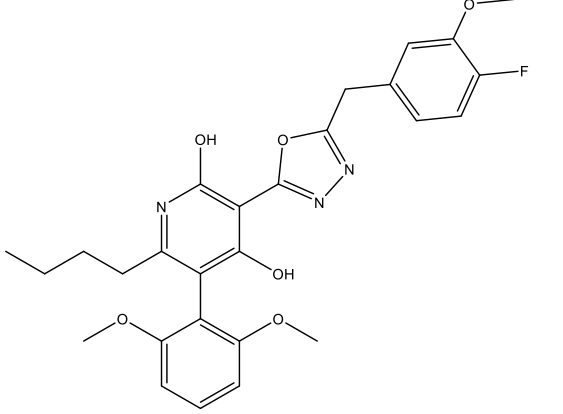
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
37		4-((5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)benzonitrila	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,85 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,59 (d, J=7,3 Hz, 2H), 7,34 (t, J=7,3 Hz, 1H), 6,72 (d, J=7,6 Hz, 2H), 4,51 (br, s., 2H), 3,69 (br, s., 6H), 2,13 (br, s., 2H), 1,33 (br, s., 2H), 1,09 (d, J=7,0 Hz, 2H), 0,66 (t, J=6,4 Hz, 3H)	1,73 A 487,4	A
38		6-butil-3-((3,4-difluorofenil)metil)-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,47 - 7,39 (m, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 1H), 7,28 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,17 (br, s., 1H), 6,66 (d, J=7,9 Hz, 2H), 4,33 (br, s., 2H), 3,62 (br, s., 6H), 2,07 (br, s., 2H), 1,26 (br, s., 2H), 1,02 (d, J=7,0 Hz, 2H), 0,59 (t, J=6,6 Hz, 3H)	1,86 A 498,4	A

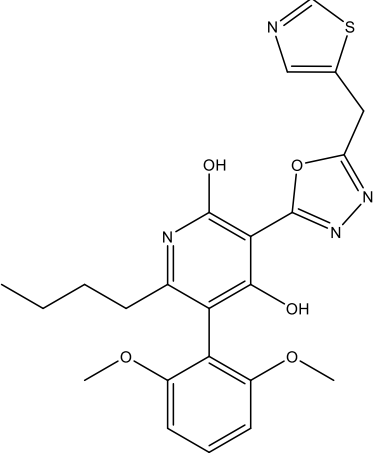
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
39		6-butil-3-(5-[[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,94 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,72 (br, s., 1H), 7,56 (d, J=7,9 Hz, 2H), 7,35 (t, J=7,8 Hz, 1H), 6,73 (d, J=7,9 Hz, 2H), 4,58 (br, s., 2H), 3,69 (br, s., 6H), 2,15 (br, s., 2H), 1,33 (br, s., 2H), 1,09 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,66 (t, J=6,3 Hz, 3H)	2,12 A 579,3	B
40		6-butil-3-(5-[1-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,48 - 7,41 (m, 2H), 7,40 - 7,29 (m, 3H), 6,72 (d, J=7,9 Hz, 2H), 4,62 (d, J=6,1 Hz, 1H), 3,69 (br, s., 6H), 2,13 (br, s., 2H), 1,67 (d, J=6,1 Hz, 3H), 1,32 (br, s., 2H), 1,08 (d, J=7,0 Hz, 2H), 0,66 (t, J=6,4 Hz, 3H)	2,07 A 510,3	A

Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
41		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,35 (br, s., 1H), 6,73 (d, J=7,3 Hz, 2H), 4,73 (br, s., 2H), 3,69 (br, s., 6H), 2,42 (br, s., 3H), 2,14 (br, s., 2H), 1,34 (br, s., 2H), 1,09 (d, J=6,1 Hz, 2H), 0,66 (br, s., 3H)	1,57 A 468,4	A
42		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(4-fluorofenoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,36 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,22 - 7,10 (m, 4H), 6,73 (d, J=7,9 Hz, 2H), 5,47 (br, s., 2H), 3,70 (br, s., 6H), 2,15 (br, s., 2H), 1,34 (br, s., 2H), 1,09 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,66 (t, J=6,6 Hz, 3H)	1,84 A 496,4	B

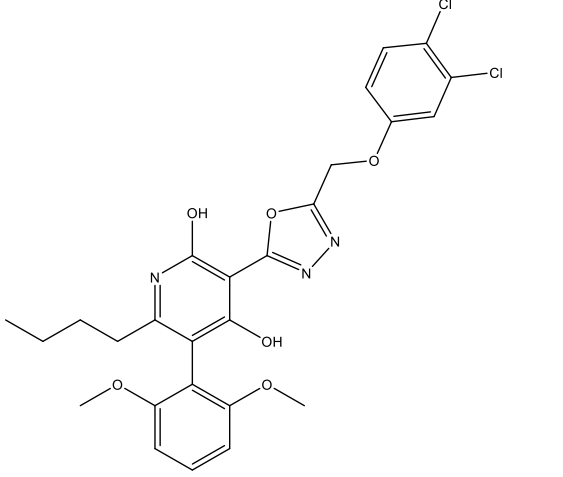
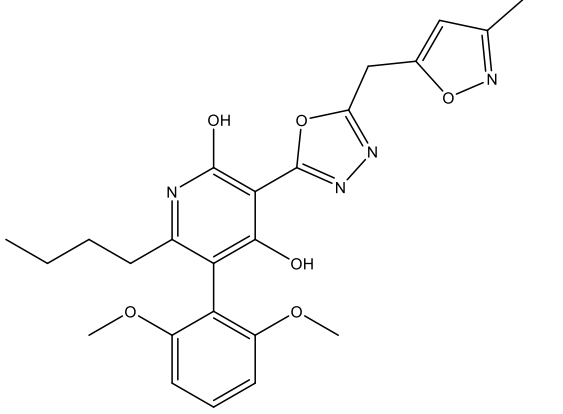
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
43		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(1H-indazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,80 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,42 - 7,30 (m, 2H), 7,12 (br, s., 1H), 6,72 (d, J=7,6 Hz, 2H), 4,71 (br, s., 2H), 3,69 (br, s., 6H), 2,14 (br, s., 2H), 1,32 (br, s., 2H), 1,08 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,65 (br, s., 3H)	1,68 A 502,4	A
44		4-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8,30 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,06 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,98 (t, J=6,9 Hz, 1H), 7,93 - 7,85 (m, 1H), 7,35 (t, J=7,6 Hz, 1H), 6,73 (d, J=7,9 Hz, 2H), 4,78 (br, s., 2H), 3,34 (br, s., 6H), 2,14 (br, s., 2H), 1,33 (br, s., 2H), 1,09 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,66 (t, J=6,4 Hz, 3H)	1,46 A 530,4	B

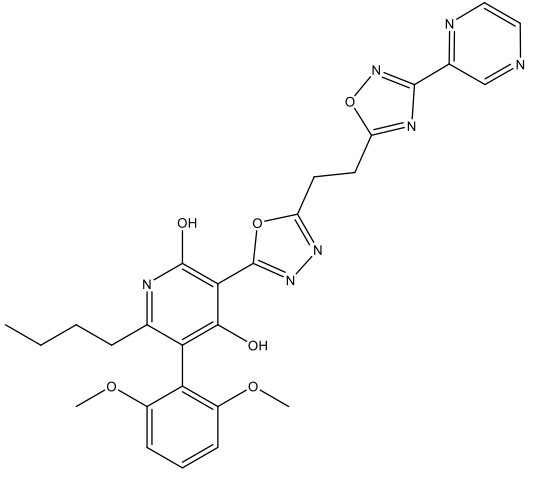
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
45		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[metoxi(fenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,51 (d, J=6,7 Hz, 2H), 7,43 (d, J=7,3 Hz, 3H), 7,35 (t, J=7,9 Hz, 1H), 6,72 (d, J=7,9 Hz, 2H), 5,86 (br, s., 1H), 3,69 (br, s., 6H), 3,41 (br, s., 3H), 2,15 (br, s., 2H), 1,33 (br, s., 2H), 1,09 (d, J=7,0 Hz, 2H), 0,66 (t, J=6,6 Hz, 3H)	1,81 A 492,4	B
46		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,93 (d, J=3,7 Hz, 2H), 7,69 (br, s., 1H), 7,50 (br, s., 3H), 7,36 (t, J=7,6 Hz, 1H), 6,73 (d, J=7,9 Hz, 2H), 4,59 (br, s., 2H), 3,69 (br, s., 6H), 2,15 (br, s., 2H), 1,33 (br, s., 2H), 1,09 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,71 - 0,60 (m, 3H)	1,95 A 545,3	A

Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
47		3-{5-[2-(1,3-benzoxazol-2-il)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,69 (d, J=6,7 Hz, 2H), 7,36 (br, s., 3H), 6,73 (d, J=7,9 Hz, 2H), 3,69 (br, s., 6H), 3,53 (d, J=10,7 Hz, 4H), 2,15 (br, s., 2H), 1,34 (br, s., 2H), 1,09 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,66 (t, J=6,4 Hz, 3H)	1,77 A 517,4	A
48		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(4-fluoro-3-metoxifenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,35 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,19 (t, J=9,5 Hz, 1H), 6,92 (br, s., 1H), 6,73 (d, J=7,9 Hz, 2H), 4,36 (br, s., 2H), 3,86 (br, s., 3H), 3,69 (br, s., 6H), 2,15 (br, s., 2H), 1,33 (br, s., 2H), 1,09 (d, J=6,4 Hz, 2H), 0,66 (br, s., 3H)	1,84 A 510,4	A

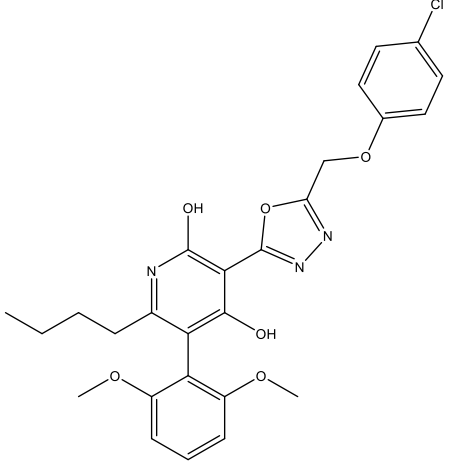
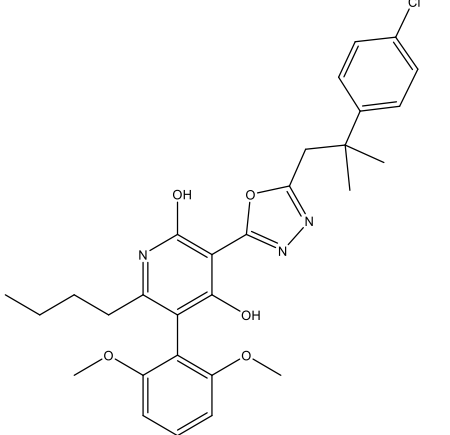
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
49		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(1,3-tiazol-5-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9,08 (br, s., 1H), 7,91 (br, s., 1H), 7,35 (t, J=7,8 Hz, 1H), 6,73 (d, J=7,9 Hz, 2H), 4,72 (br, s., 2H), 3,69 (br, s., 6H), 2,14 (br, s., 2H), 1,33 (br, s., 2H), 1,09 (d, J=6,1 Hz, 2H), 0,66 (br, s., 3H)	1,44 A 469,3	C

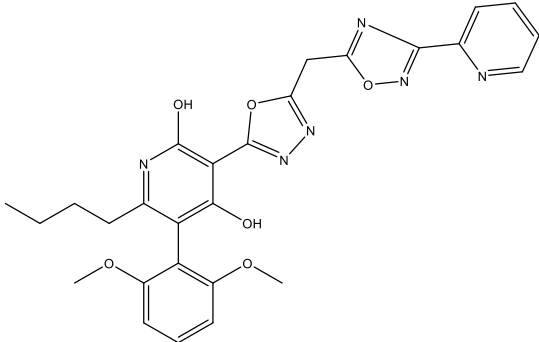
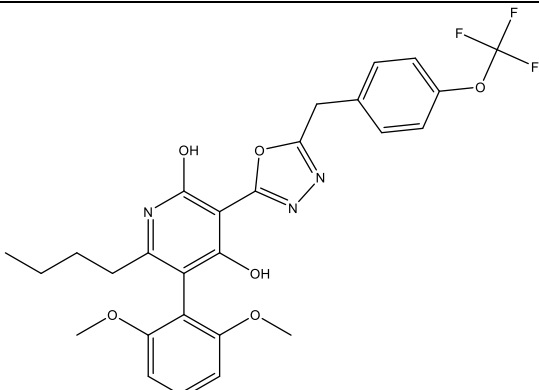
158/268

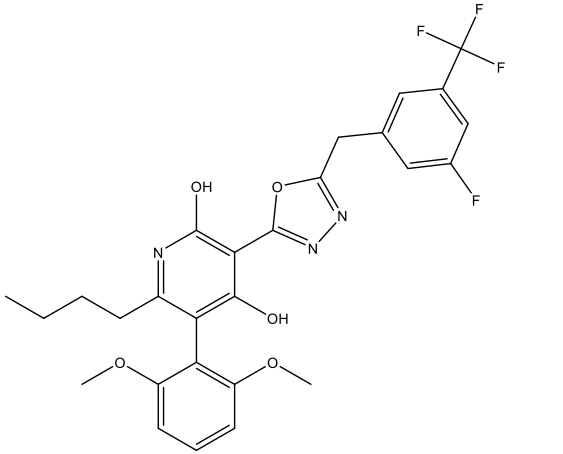
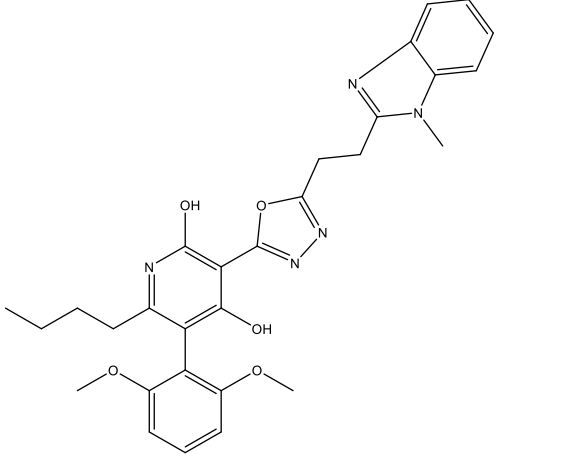
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
50		6-butil-3-[5-(3,4-diclorofenoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,59 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,48 (br, s., 1H), 7,36 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,73 (d, J=7,6 Hz, 2H), 5,56 (br, s., 2H), 3,70 (br, s., 6H), 2,15 (br, s., 2H), 1,34 (br, s., 2H), 1,09 (d, J=6,4 Hz, 2H), 0,66 (br, s., 3H)	2,08 A 546,3	B
51		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(3-metil-1,2-oxazol-5-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,35 (t, J=7,6 Hz, 1H), 6,73 (d, J=7,6 Hz, 2H), 6,40 (br, s., 1H), 4,66 (br, s., 2H), 3,70 (br, s., 6H), 2,24 (br, s., 3H), 2,15 (br, s., 2H), 1,34 (br, s., 2H), 1,09 (d, J=6,4 Hz, 2H), 0,66 (br, s., 3H)	1,51 A 467,4	A

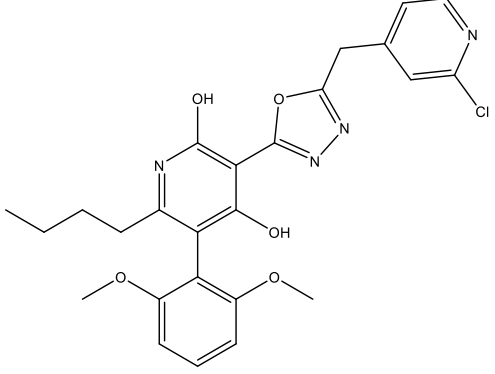
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
52		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-{2-[3-(pirazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9,26 (br, s., 1H), 8,87 (br, s., 2H), 7,34 (t, J=7,6 Hz, 1H), 6,72 (d, J=7,9 Hz, 2H), 3,69 (br, s., 6H), 3,60 (d, J=14,6 Hz, 4H), 2,14 (br, s., 2H), 1,33 (br, s., 2H), 1,09 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,70 - 0,60 (m, 3H)	1,52 A 546,4	A

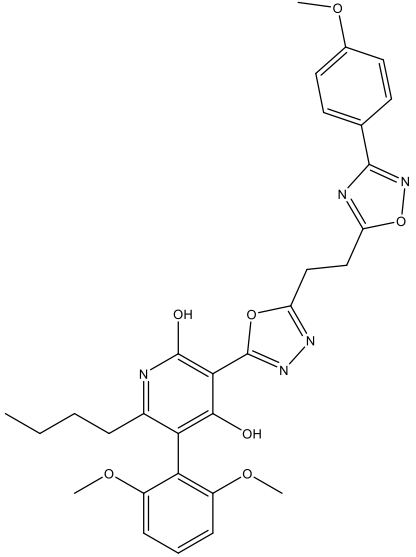
160/268

Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
53		6-butyl-3-[5-(4-clorofenoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,44 - 7,31 (m, 3H), 7,15 (d, J=7,6 Hz, 2H), 6,73 (d, J=7,9 Hz, 2H), 5,50 (br, s., 2H), 3,70 (br, s., 6H), 2,15 (br, s., 2H), 1,34 (br, s., 2H), 1,09 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,66 (br, s., 3H)	1,94 A 512,3	B
54		6-butyl-3-[5-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,45 (br, s., 4H), 7,35 (t, J=7,6 Hz, 1H), 6,72 (d, J=7,9 Hz, 2H), 3,68 (br, s., 6H), 3,38 - 3,21 (m, 2H), 2,14 (br, s., 2H), 1,32 (br, s., 2H), 1,09 (d, J=6,4 Hz, 2H), 0,98 (br, s., 3H), 0,83 (br, s., 3H), 0,66 (br, s., 3H)	2,35 A 538,4	A

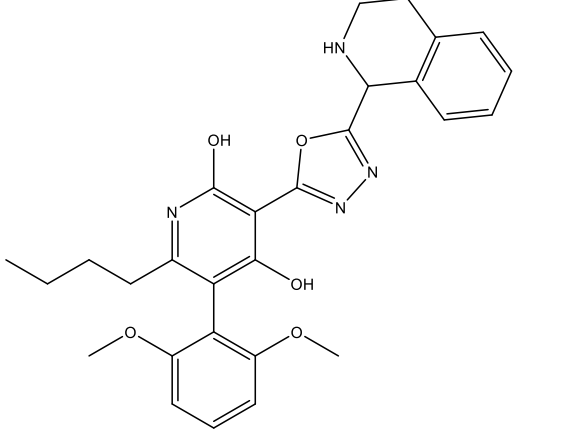
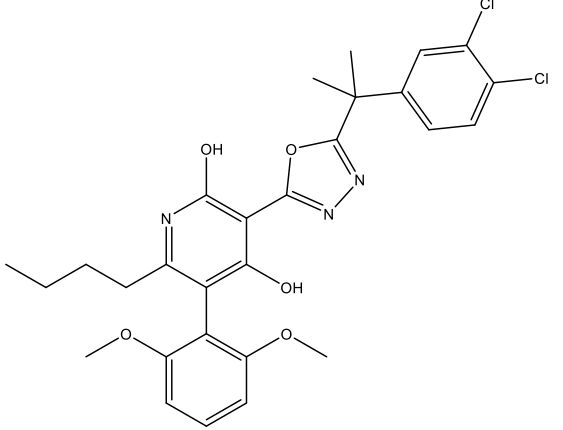
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
55		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-[[3-(piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8,81 - 8,75 (m, 1H), 8,13 - 8,07 (m, 1H), 8,05 - 7,99 (m, 1H), 7,63 (ddd, J=7,6, 4,8, 1,4 Hz, 1H), 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 5,12 (s, 2H), 3,70 (s, 7H), 2,21 - 2,11 (m, 2H), 1,39 - 1,30 (m, 2H), 1,09 (sxt, J=7,3 Hz, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 1H)	0,93 D 531,2	A
56		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-[[4-(trifluorometóxi)fenil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,44 (d, J=7,3 Hz, 2H), 7,35 - 7,23 (m, 3H), 6,65 (d, J=7,6 Hz, 2H), 4,37 (br, s., 2H), 3,62 (br, s., 6H), 2,07 (br, s., 2H), 1,26 (br, s., 2H), 1,01 (d, J=6,4 Hz, 2H), 0,59 (br, s., 3H)	2,09 A 546,4	A

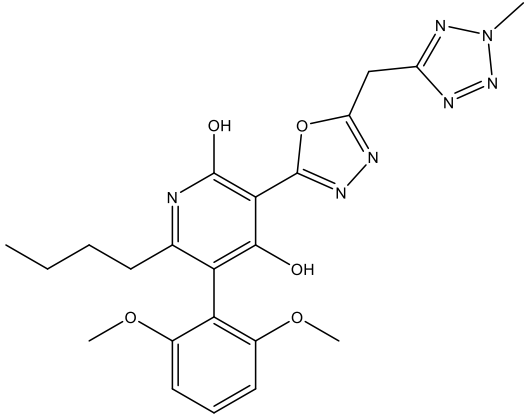
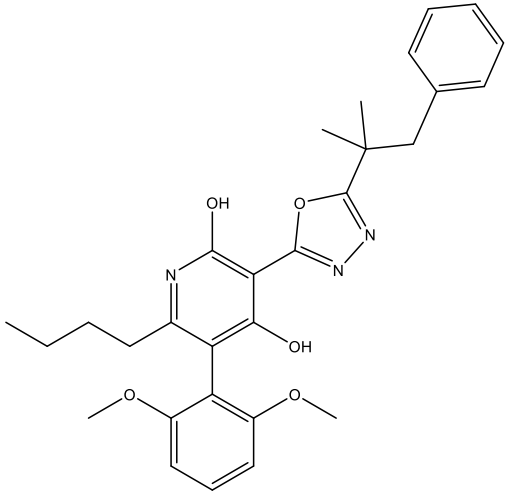
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
57		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,72 (br, s., 1H), 7,68 - 7,60 (m, 2H), 7,42 - 7,27 (m, 1H), 6,73 (d, J=7,9 Hz, 2H), 4,56 (br, s., 2H), 3,69 (br, s., 6H), 2,15 (br, s., 2H), 1,34 (br, s., 2H), 1,09 (d, J=6,4 Hz, 2H), 0,66 (br, s., 3H)	2,07 A 548,3	B
58		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[2-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,56 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 7,17 (d, J=7,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J=7,9 Hz, 2H), 3,81 (br, s., 3H), 3,69 (br, s., 6H), 3,55 (br, s., 2H), 3,44 (br, s., 2H), 2,16 (br, s., 2H), 1,34 (br, s., 2H), 1,09 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,67 (br, s., 3H)	1,67 A 530,4	A

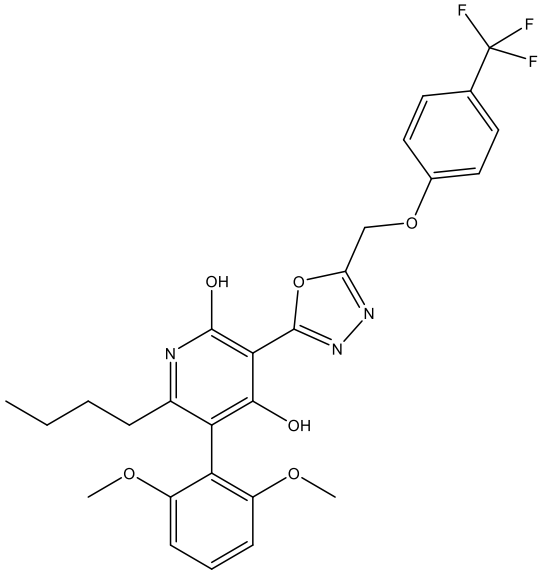
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
59		6-butil-3-{5-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8,41 (br, s., 1H), 7,60 (br, s., 1H), 7,45 (br, s., 1H), 7,36 (t, J=7,8 Hz, 1H), 6,73 (d, J=7,9 Hz, 2H), 4,51 (br, s., 2H), 3,69 (br, s., 6H), 2,15 (br, s., 2H), 1,34 (br, s., 2H), 1,09 (d, J=6,4 Hz, 2H), 0,66 (br, s., 3H)	1,62 A 497,4	A

Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
60		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-{2-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,86 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,28 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,03 (d, J=6,4 Hz, 2H), 6,65 (d, J=7,9 Hz, 2H), 3,76 (br, s., 3H), 3,62 (br, s., 6H), 3,47 (br, s., 4H), 2,08 (br, s., 2H), 1,27 (br, s., 2H), 1,02 (d, J=6,4 Hz, 2H), 0,59 (br, s., 3H)	1,92 A 574,4	B

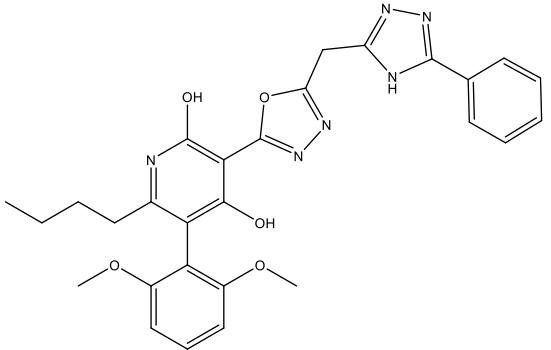
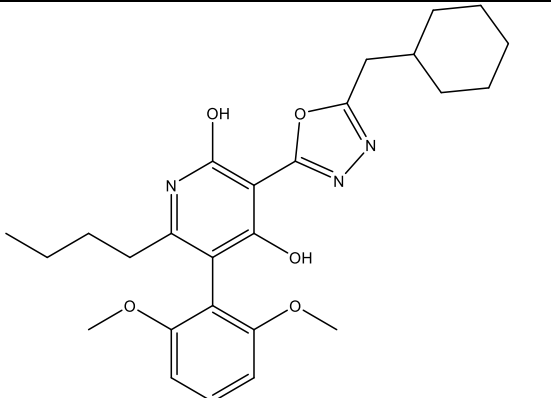
165/268

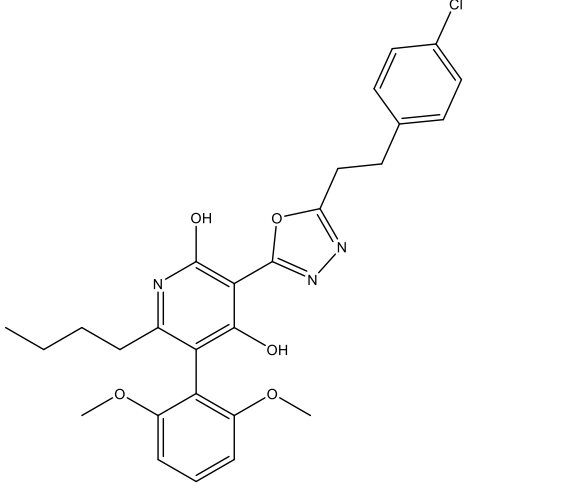
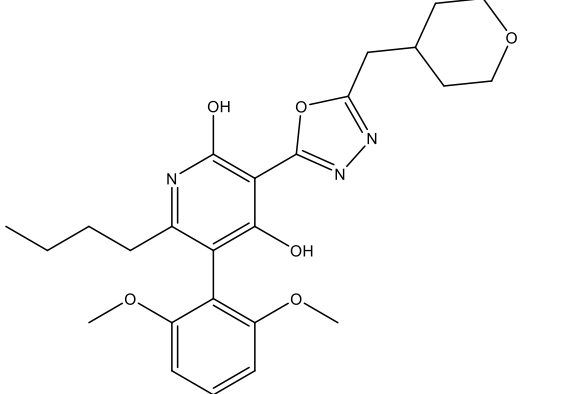
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
61		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,36 - 7,25 (m, 3H), 7,21 (d, J=12,2 Hz, 2H), 6,66 (d, J=7,9 Hz, 2H), 6,29 (br, s., 1H), 3,62 (br, s., 6H), 3,49 (br, s., 2H), 3,05 (br, s., 2H), 2,09 (br, s., 2H), 1,26 (br, s., 2H), 1,02 (d, J=6,1 Hz, 2H), 0,59 (br, s., 3H)	1,69 A 503,4	A
62		6-butil-3-[5-[2-(3,4-diclorofenil)propan-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,68 - 7,58 (m, 2H), 7,35 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,73 (d, J=7,9 Hz, 2H), 3,69 (br, s., 6H), 2,14 (br, s., 2H), 1,80 (br, s., 6H), 1,32 (br, s., 2H), 1,08 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,66 (br, s., 3H)	2,30 A 558,3	A

Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
63		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(2-metil-2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,33 - 7,22 (m, 1H), 6,66 (d, J=7,9 Hz, 2H), 4,86 (br, s., 2H), 4,05 (br, s., 3H), 3,62 (br, s., 6H), 2,08 (br, s., 2H), 1,27 (br, s., 2H), 1,02 (d, J=6,4 Hz, 2H), 0,59 (br, s., 3H)	1,32 A 468,4	A
64		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(2-metil-1-fenilpropan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,36 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,28 - 7,14 (m, 3H), 7,04 (d, J=5,5 Hz, 2H), 6,74 (d, J=7,9 Hz, 2H), 3,71 (br, s., 6H), 3,05 (br, s., 2H), 2,17 (br, s., 2H), 1,40 (br, s., 6H), 1,35 (br, s., 2H), 1,11 (d, J=6,4 Hz, 2H), 0,68 (br, s., 3H)	2,12 A 504,4	A

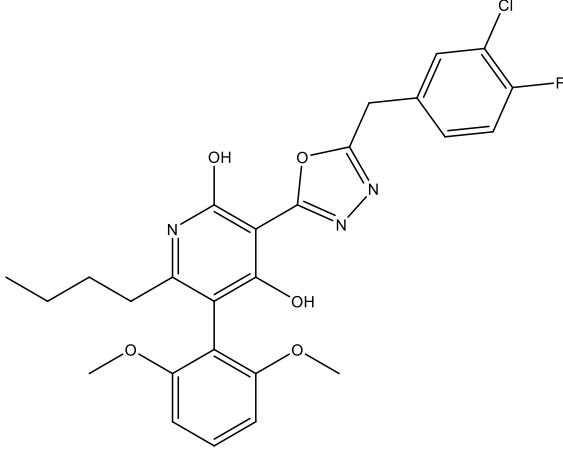
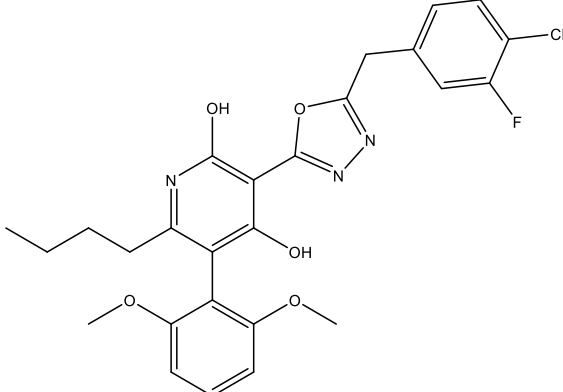
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
65		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[4-(trifluorometil)fenoximetil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,65 (d, J=7,9 Hz, 2H), 7,28 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J=7,9 Hz, 2H), 6,66 (d, J=7,6 Hz, 2H), 5,54 (br, s., 2H), 3,62 (br, s., 6H), 2,08 (br, s., 2H), 1,27 (br, s., 2H), 1,02 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,59 (br, s., 3H)	2,01 A 546,3	B

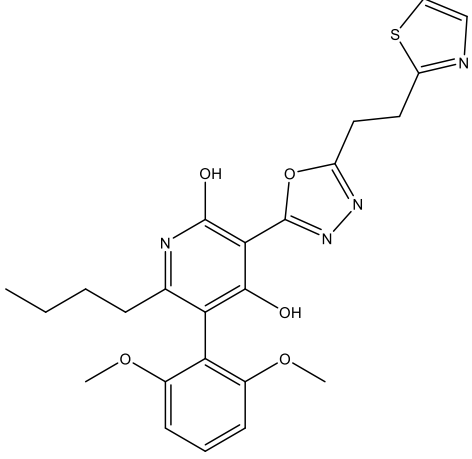
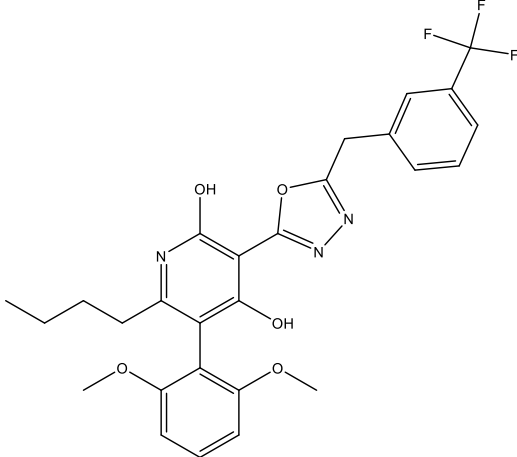
168/268

Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
66		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3- {5-[(5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3- il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2- il}piridina-2,4-diol	1H RMN (400MHz, DMSO-d6) δ 7,99 (dd, J=8,0, 1,4 Hz, 2H), 7,56 - 7,45 (m, 3H), 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,6 Hz, 2H), 4,57 (br, s., 2H), 3,70 (s, 6H), 2,21 - 2,08 (m, 2H), 1,33 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,14 - 1,03 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)	2,00 C 529,2	A
67		6-butil-3-[5-(ciclo-hexilmetil)- 1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6- dimetoxifenil)piridina-2,4-diol	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,35 (t, J=7,6 Hz, 1H), 6,73 (d, J=7,9 Hz, 2H), 3,69 (br, s., 6H), 2,83 (d, J=5,2 Hz, 2H), 2,15 (br, s., 2H), 1,86 - 1,56 (m, 6H), 1,39 - 0,99 (m, 9H), 0,67 (br, s., 3H)	2,11 A 468,5	A

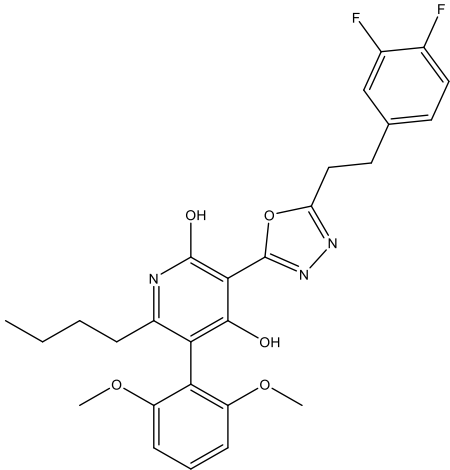
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
68		6-butil-3-{5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,35 (br, s., 5H), 6,73 (d, J=7,9 Hz, 2H), 3,69 (br, s., 6H), 3,26 (d, J=5,8 Hz, 2H), 3,10 (br, s., 2H), 2,15 (br, s., 2H), 1,34 (br, s., 2H), 1,09 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,66 (br, s., 3H)	2,05 A 510,4	A
69		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(oxan-4-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,35 (t, J=7,2 Hz, 1H), 6,73 (d, J=7,6 Hz, 2H), 3,85 (d, J=11,0 Hz, 2H), 3,69 (br, s., 6H), 3,30 (d, J=11,0 Hz, 2H), 2,90 (br, s., 2H), 2,14 (br, s., 2H), 2,03 (br, s., 1H), 1,65 (d, J=12,8 Hz, 2H), 1,33 (d, J=10,1 Hz, 4H), 1,09 (d, J=6,1 Hz, 2H), 0,67 (br, s., 3H)	1,56 A 470,4	B

170/268

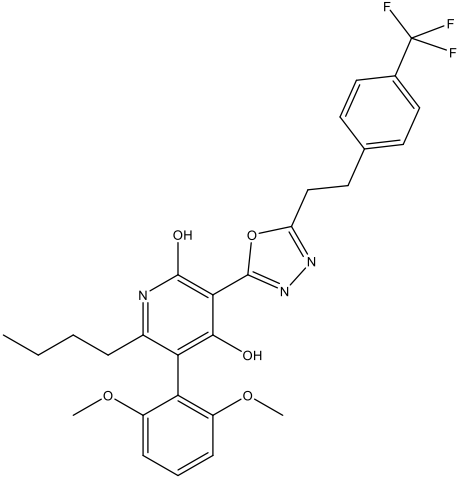
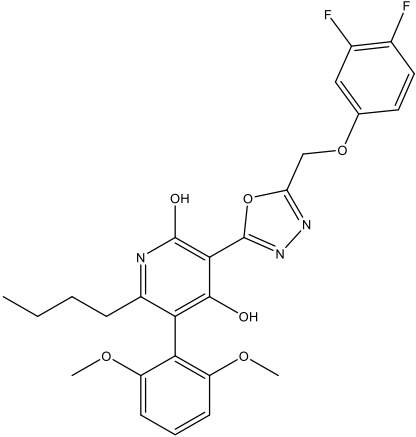
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
70		6-butil-3-{5-[(3-cloro-4-fluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,67 (br, s., 1H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 7,35 (t, J=7,8 Hz, 1H), 6,73 (d, J=7,6 Hz, 2H), 4,41 (br, s., 2H), 3,69 (br, s., 6H), 2,15 (br, s., 2H), 1,33 (br, s., 2H), 1,09 (d, J=5,8 Hz, 2H), 0,66 (br, s., 3H)	1,98 A 514,3	A
71		6-butil-3-{5-[(4-cloro-3-fluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 11,72 (br, s., 2H), 7,60 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,48 (dd, J=10,5, 1,9 Hz, 1H), 7,35 (t, J=8,3 Hz, 1H), 7,26 (dd, J=8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,14 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,33 (quin, J=7,6 Hz, 2H), 1,14 - 1,03 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,08 D 514,1	A

Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
72		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[2-(1,3-tiazol-2-il)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,72 (br, s., 1H), 7,61 (br, s., 1H), 7,36 (t, J=7,5 Hz, 1H), 6,73 (d, J=7,6 Hz, 2H), 3,70 (br, s., 6H), 3,53 (br, s., 2H), 3,44 (br, s., 2H), 2,16 (br, s., 2H), 1,34 (br, s., 2H), 1,09 (d, J=5,8 Hz, 2H), 0,67 (br, s., 3H)	1,58 A 483,4	A
73		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,82 (br, s., 1H), 7,69 (br, s., 2H), 7,63 (d, J=6,7 Hz, 1H), 7,35 (t, J=7,6 Hz, 1H), 6,73 (d, J=7,9 Hz, 2H), 4,52 (br, s., 2H), 3,69 (br, s., 6H), 2,14 (br, s., 2H), 1,33 (br, s., 2H), 1,09 (d, J=6,1 Hz, 2H), 0,66 (br, s., 3H)	2,01 A 530,2	B

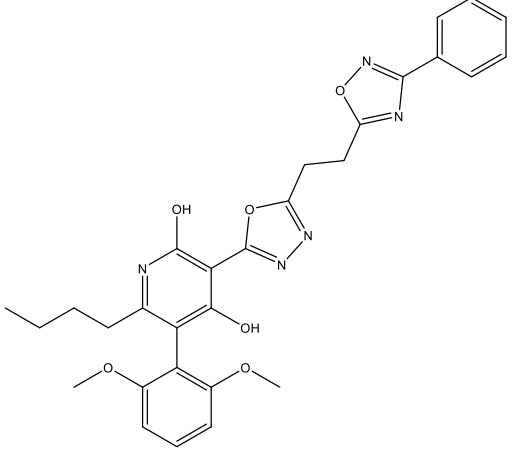
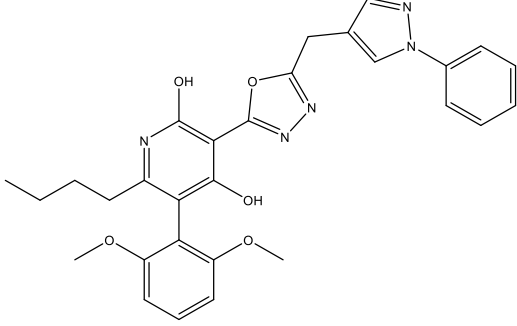
172/268

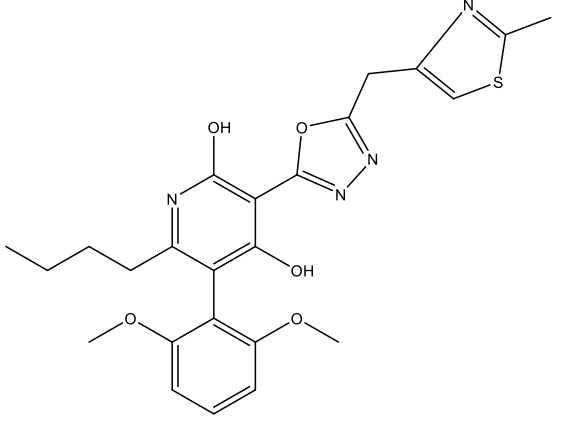
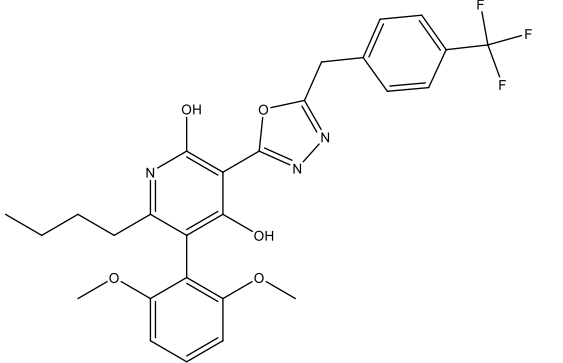
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
74		6-butil-3-{5-[2-(3,4-difluorofenil)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,36 (t, J=9,3 Hz, 1H), 7,32 - 7,21 (m, 2H), 7,09 (br, s., 1H), 6,67 (d, J=7,6 Hz, 2H), 3,62 (br, s., 6H), 3,21 (br, s., 2H), 3,04 (br, s., 2H), 2,09 (br, s., 2H), 1,27 (br, s., 2H), 1,02 (d, J=5,8 Hz, 2H), 0,59 (br, s., 3H)	1,99 A 512,4	A

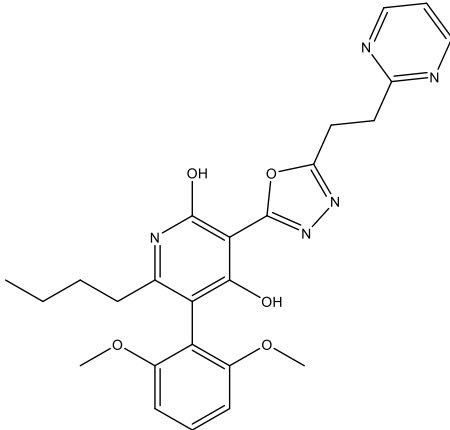
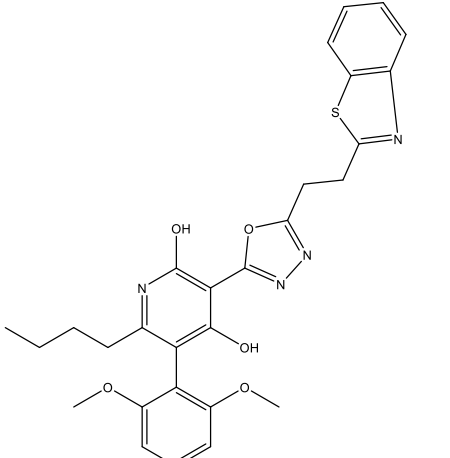
173/268

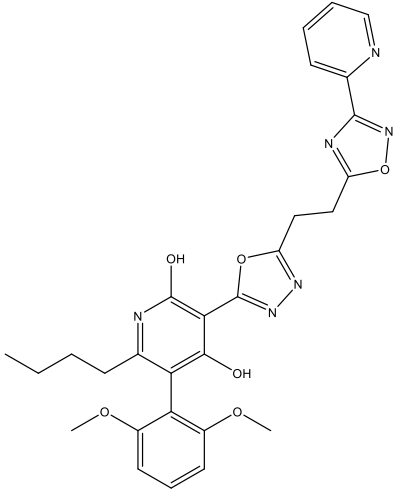
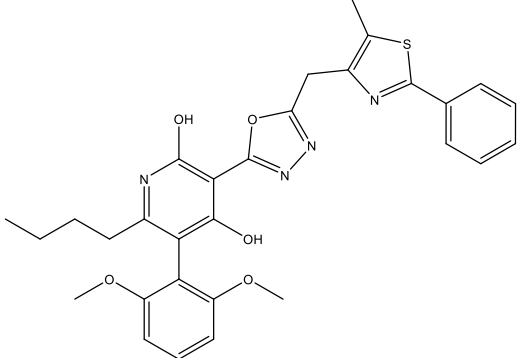
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
75		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina-2,4-diol	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,65 (d, J=6,4 Hz, 2H), 7,54 (d, J=6,4 Hz, 2H), 7,39 - 7,30 (m, 1H), 6,73 (d, J=7,3 Hz, 2H), 3,68 (br, s., 6H), 3,31 (br, s., 2H), 3,20 (br, s., 2H), 2,15 (br, s., 2H), 1,33 (br, s., 2H), 1,08 (d, J=5,8 Hz, 2H), 0,65 (br, s., 3H)	2,12 A 544,3	B
76		6-butil-3-[5-(3,4-difluorofenoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,44 - 7,32 (m, 1H), 7,28 (br, s., 1H), 6,96 (br, s., 1H), 6,72 (d, J=7,6 Hz, 2H), 5,48 (br, s., 2H), 3,68 (br, s., 6H), 2,14 (br, s., 2H), 1,33 (br, s., 2H), 1,08 (d, J=4,9 Hz, 2H), 0,65 (br, s., 3H)	1,87 A 513,9	B

174/268

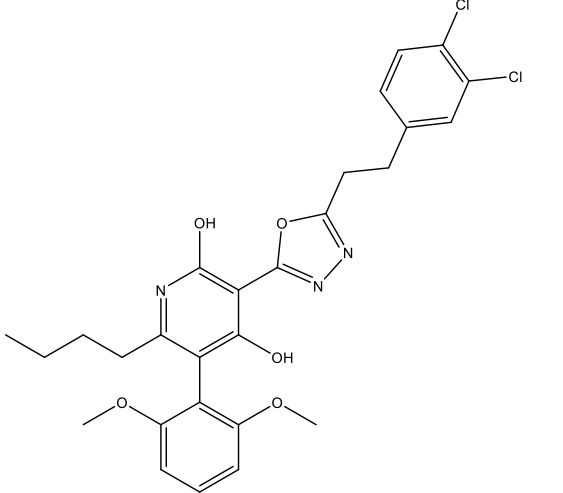
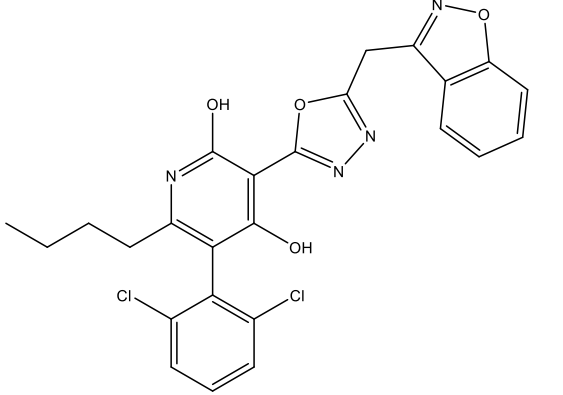
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
77		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,98 (d, J=4,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,42 - 7,28 (m, 1H), 6,72 (d, J=7,6 Hz, 2H), 3,67 (br, s., 6H), 3,58 - 3,37 (m, 4H), 2,14 (br, s., 2H), 1,32 (br, s., 2H), 1,08 (d, J=4,9 Hz, 2H), 0,65 (br, s., 3H)	1,92 A 544,3	B
78		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(1-fenil-1H-pirazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 8,49 (br, s., 1H), 7,84 - 7,75 (m, 3H), 7,49 (br, s., 2H), 7,41 - 7,25 (m, 2H), 6,73 (d, J=7,6 Hz, 2H), 4,30 (br, s., 2H), 3,68 (br, s., 6H), 2,15 (br, s., 2H), 1,32 (br, s., 2H), 1,09 (br, s., 2H), 0,65 (br, s., 3H)	2,01 B 528,4	B

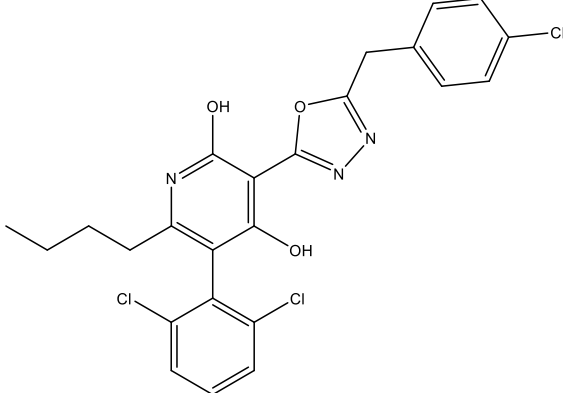
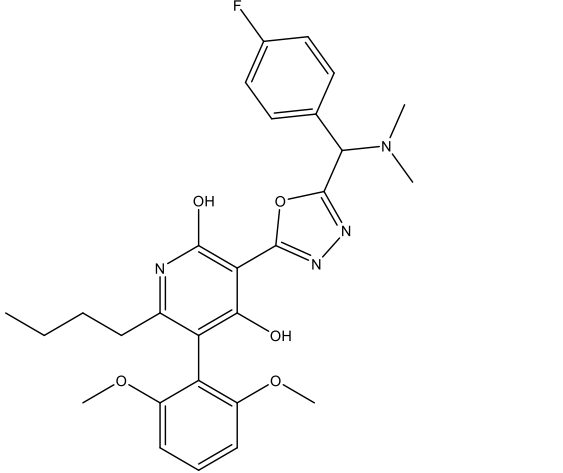
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
79		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3- {5-[(2-metil-1,3-tiazol-4- il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2- il}piridina-2,4-diol	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 11,72 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,63 (s, 3H), 2,19 - 2,11 (m, 2H), 1,33 (dt, J=15,1, 7,6 Hz, 2H), 1,14 - 1,05 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,90 C 483,1	A
80		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3- (5-[[4- (trifluorometil)fenil]metil]-1,3,4- oxadiazol-2-il)piridina-2,4-diol	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,74 (d, J=6,1 Hz, 2H), 7,61 (br, s., 2H), 7,34 (br, s., 1H), 6,72 (d, J=7,6 Hz, 2H), 4,48 (br, s., 2H), 3,67 (br, s., 6H), 2,13 (br, s., 2H), 1,31 (br, s., 2H), 1,08 (br, s., 2H), 0,65 (br, s., 3H)	2,16 B 530,2	A

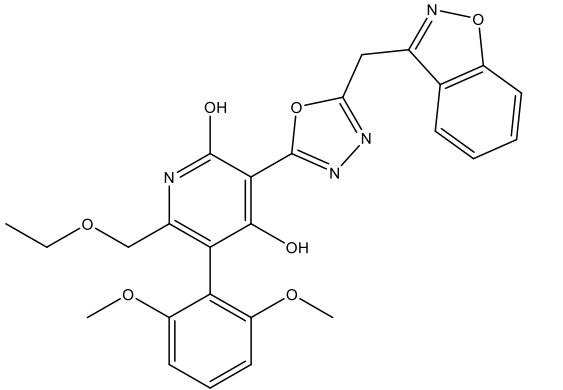
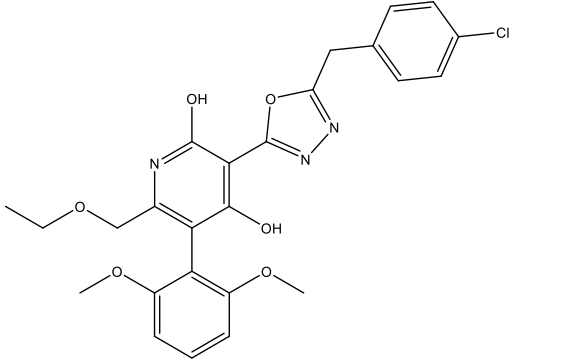
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
81		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[2-(pirimidin-2-il)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8,73 (br, s., 2H), 7,36 (d, J=4,0 Hz, 2H), 6,72 (d, J=7,6 Hz, 2H), 3,68 (br, s., 6H), 3,50 (d, J=13,7 Hz, 2H), 3,44 (br, s., 2H), 2,15 (br, s., 2H), 1,33 (br, s., 2H), 1,08 (d, J=5,8 Hz, 2H), 0,65 (br, s., 3H)	1,43 A 477,9	A
82		3-{5-[2-(1,3-benzotiazol-2-il)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11,75 (s, 1H), 8,07 (dd, J=8,0, 0,5 Hz, 1H), 7,95 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,50 (td, J=7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 1H), 7,35 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,5 Hz, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,67 (t, J=6,9 Hz, 2H), 3,56 (t, J=8,0 Hz, 2H), 2,20 - 2,11 (m, 2H), 1,39 - 1,30 (m, 2H), 1,15 - 1,06 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,4 Hz, 3H)	2,07 C 533,2	A

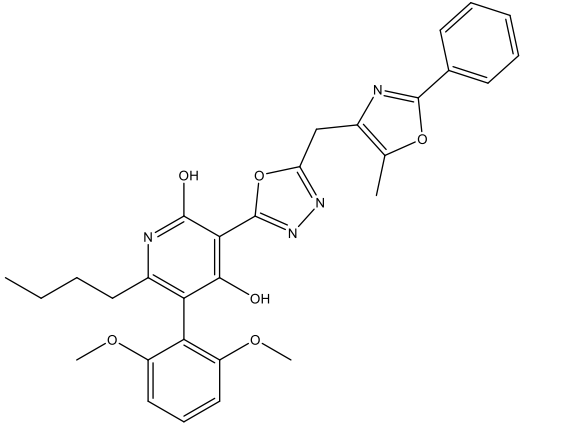
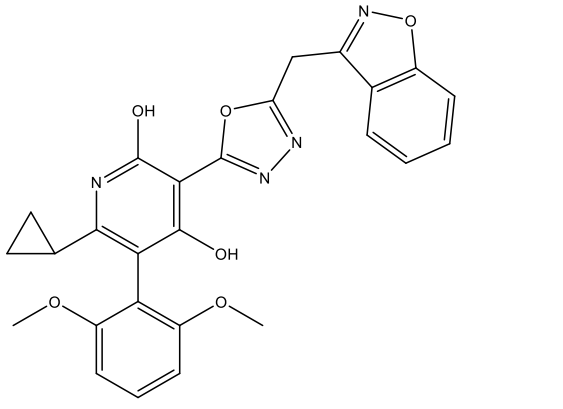
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
83		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-{2-[3-(piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 8,75 (br, s., 1H), 8,05 (br, s., 1H), 8,01 (br, s., 1H), 7,60 (br, s., 1H), 7,39 - 7,31 (m, 1H), 6,72 (d, J=7,9 Hz, 2H), 3,67 (br, s., 6H), 3,58 (br, s., 2H), 3,50 (d, J=11,0 Hz, 2H), 2,15 (br, s., 2H), 1,32 (br, s., 2H), 1,07 (br, s., 2H), 0,65 (br, s., 3H)	1,65 A 545,2	A
84		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(5-metil-2-fenil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,83 (br, s., 2H), 7,46 (br, s., 3H), 7,39 - 7,29 (m, 1H), 6,72 (d, J=7,9 Hz, 2H), 4,47 (br, s., 2H), 3,67 (br, s., 6H), 2,55 (br, s., 3H), 2,14 (br, s., 2H), 1,32 (br, s., 2H), 1,07 (br, s., 2H), 0,64 (br, s., 3H)	2,19 B 559,2	A

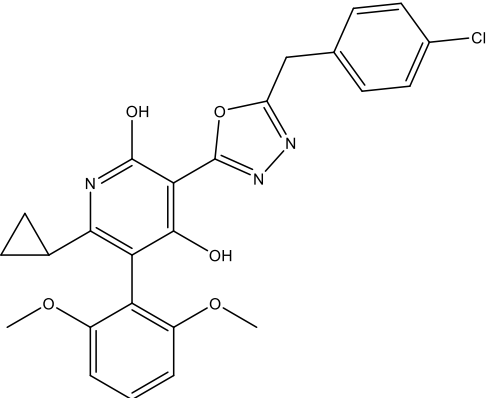
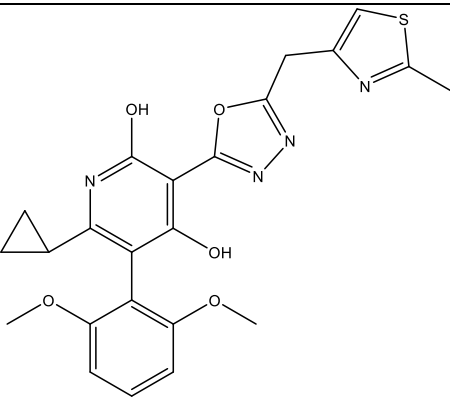
178/268

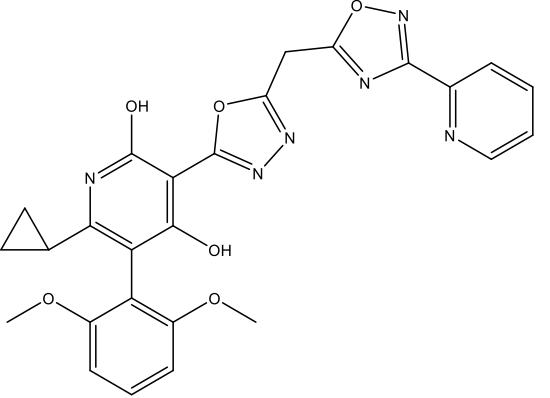
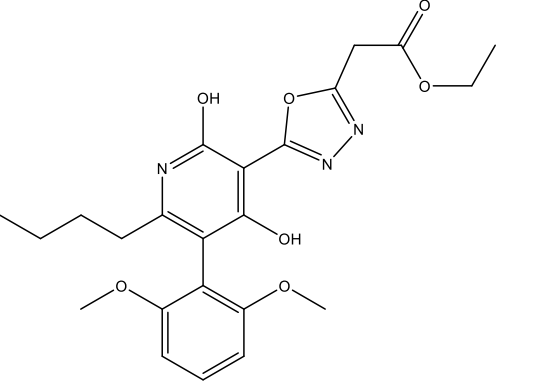
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
85		6-butil-3-[5-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,58 (br, s., 1H), 7,48 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,33 - 7,22 (m, 2H), 6,66 (d, J=7,9 Hz, 2H), 3,62 (br, s., 6H), 3,23 (br, s., 2H), 3,05 (br, s., 2H), 2,08 (br, s., 2H), 1,27 (br, s., 2H), 1,02 (br, s., 2H), 0,59 (br, s., 3H)	2,16 A 544,3	B
86		3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-(2,6-diclorofenil)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (400MHz, CDCl ₃) δ 12,26 (br, s., 1H), 7,81 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 2H), 7,50 - 7,43 (m, 2H), 7,37 - 7,30 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 2,46 - 2,32 (m, 2H), 1,59 (quin, J=7,6 Hz, 2H), 1,34 - 1,20 (m, 2H), 0,77 (t, J=7,3 Hz, 3H)	2,18 C 511,0	A

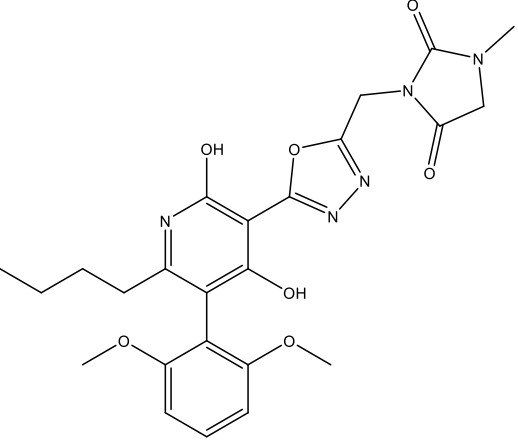
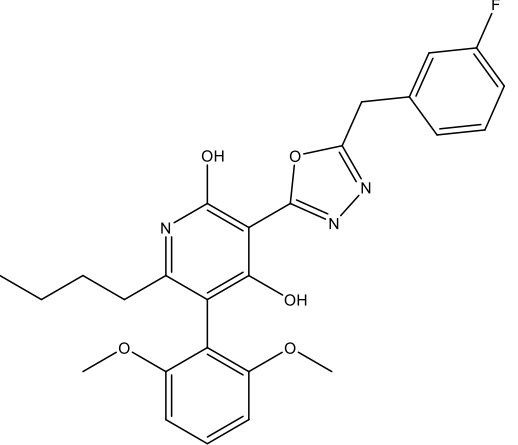
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
87		6-butil-3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-diclorofenil)piridina-2,4-diol	1H RMN (400MHz, CDCl ₃) δ 11,94 (br, s., 1H), 7,50 - 7,44 (m, 2H), 7,37 - 7,27 (m, 5H), 4,26 (s, 2H), 2,43 - 2,34 (m, 2H), 1,62 - 1,52 (m, 2H), 1,32 - 1,20 (m, 2H), 0,79 (t, J=7,3 Hz, 3H)	2,29 C 506,0	B
88		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(dimetilamino)(4-fluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol	1H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,60 - 7,50 (m, 2H), 7,35 (t, J=8,2 Hz, 1H), 7,28 - 7,18 (m, 2H), 6,73 (d, J=8,2 Hz, 2H), 5,14 (br, s., 1H), 3,68 (br, s., 6H), 2,23 (br, s., 6H), 2,15 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,39 - 1,28 (m, 2H), 1,15 - 1,03 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,92 A 523,4	A

Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
89		3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,96 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,79 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,71 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,43 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,37 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,92 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,27 (q, J=6,8 Hz, 2H), 0,99 (t, J=7,0 Hz, 3H)	1,41 A 505,3	A
90		3-[5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,53 - 7,29 (m, 5H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,27 (d, J=7,0 Hz, 2H), 1,00 (t, J=7,0 Hz, 3H)	1,63 A 498,6	A

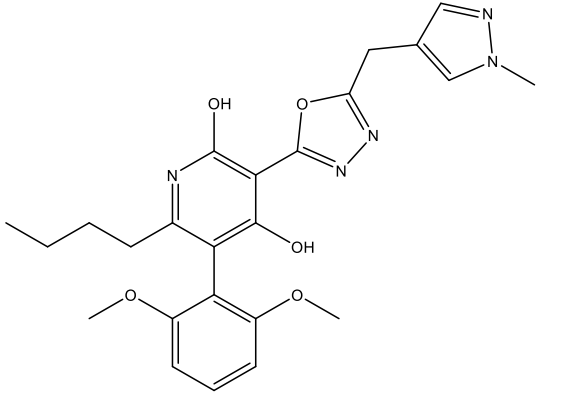
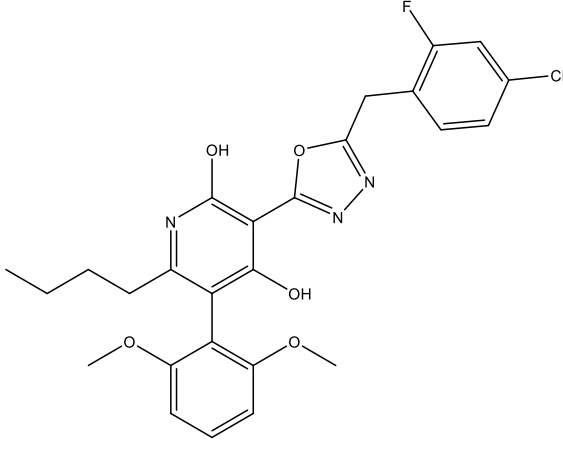
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
91		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,92 (dd, J=7,3, 2,3 Hz, 2H), 7,55 - 7,48 (m, 3H), 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,45 (s, 3H), 2,20 - 2,12 (m, 2H), 1,39 - 1,29 (m, 2H), 1,14 - 1,04 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,4 Hz, 3H)	1,97 A 543,4	A
92		3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-ciclopropil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,98 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,79 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,70 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,43 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,35 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,92 (s, 2H), 3,71 (s, 6H), 1,48 (br, s., 1H), 0,98 (d, J=4,9 Hz, 2H), 0,77 (d, J=6,7 Hz, 2H)	1,60 A 486,9	B

Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
93		3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-ciclopropil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,51 - 7,29 (m, 5H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,71 (s, 6H), 1,47 (br, s., 1H), 0,97 (d, J=4,3 Hz, 2H), 0,76 (d, J=6,4 Hz, 2H)	1,74 A 480,0	B
94		6-ciclopropil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,43 (s, 1H), 7,36 (t, J=8,2 Hz, 2H), 6,74 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,76 - 3,65 (m, 6H), 2,63 (s, 3H), 1,47 (d, J=5,5 Hz, 1H), 0,97 (d, J=4,6 Hz, 2H), 0,76 (d, J=7,0 Hz, 2H)	1,40 A 467,2	B

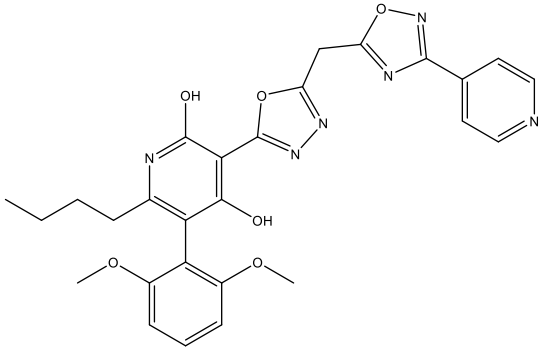
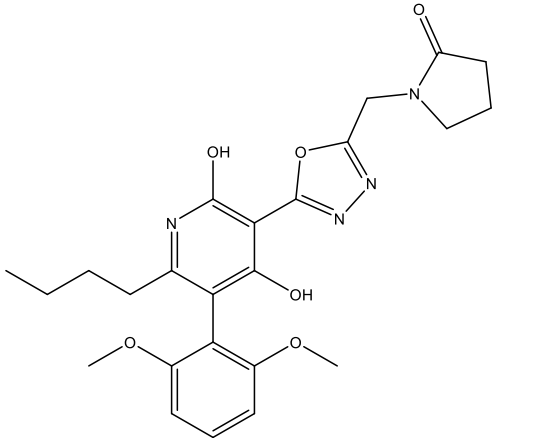
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
95		6-ciclopropil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-[[3-(piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 8,77 (d, J=4,6 Hz, 1H), 8,08 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,03 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,70 - 7,49 (m, 1H), 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J=8,5 Hz, 2H), 5,10 (s, 2H), 3,71 (s, 6H), 1,47 (d, J=5,5 Hz, 1H), 0,97 (d, J=4,3 Hz, 2H), 0,77 (d, J=6,7 Hz, 2H)	1,37 A 515,0	A
96		2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]acetato de etila	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,37 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,18 (q, J=7,0 Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,39 - 1,29 (m, 2H), 1,23 (t, J=6,9 Hz, 3H), 1,17 - 1,01 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,63 A 458,3	B

Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
98		3-((5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-1-metilimidazolidina-2,4-diona	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,34 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,71 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,68 (s, 6H), 2,89 (s, 3H), 2,12 (t, J=7,2 Hz, 2H), 1,40 - 1,24 (m, 2H), 1,14 - 0,99 (m, 2H), 0,65 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,18 A 498,1	A
99		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-((5-[(3-fluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina-2,4-diol	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,41 (q, J=7,3 Hz, 1H), 7,35 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,26 - 7,17 (m, 2H), 7,13 (t, J=7,7 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,66 (s, 6H), 2,13 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,36 - 1,24 (m, 2H), 1,12 - 1,00 (m, 2H), 0,63 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,76 A 480,3	A

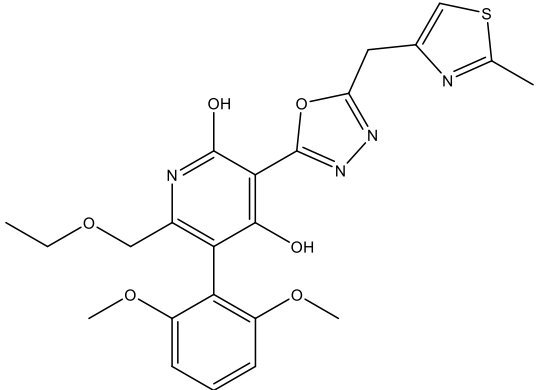
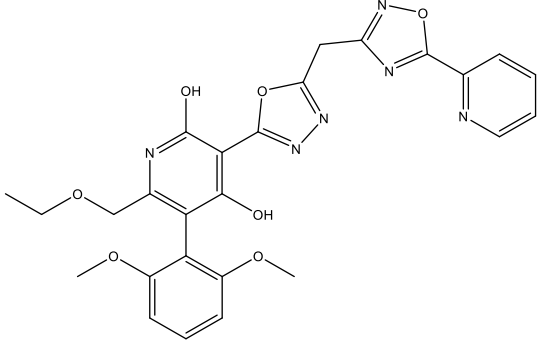
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
100		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,36 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,4 Hz, 2H), 3,74 (br, s., 6H), 3,67 (br, s., 2H), 2,44 (br, s., 4H), 2,15 (br, s., 2H), 1,50 (br, s., 4H), 1,40 - 1,24 (m, 4H), 1,07 (d, J=7,0 Hz, 2H), 0,64 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,57 A 469,1	B
101		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-[[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina-2,4-diol	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 9,17 (s, 1H), 8,80 (d, J=4,6 Hz, 1H), 8,38 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,63 (dd, J=7,8, 5,0 Hz, 1H), 7,37 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 5,11 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,5 Hz, 1H), 1,41 - 1,30 (m, 1H), 1,14 - 1,03 (m, 1H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 1H)	1,87 C 531,1	A

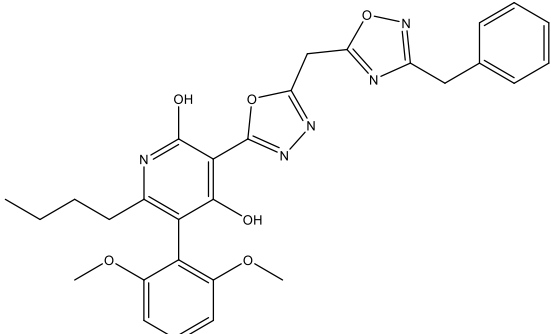
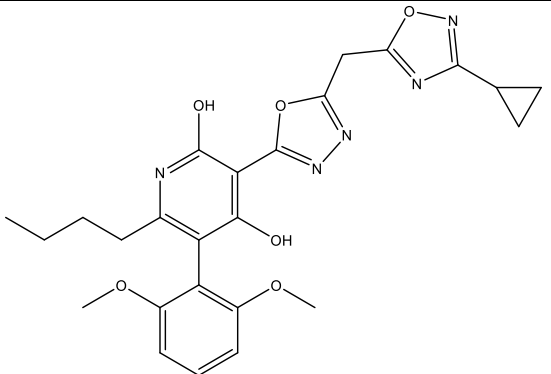
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
102		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3- {5-[(1-metil-1H-pirazol-4- il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2- il}piridina-2,4-diol	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,68 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,36 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,69 (s, 6H), 2,14 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,40 - 1,27 (m, 2H), 1,14 - 1,00 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,34 A 466,1	C
103		6-butil-3-5-[(4-cloro-2- fluorofenil)metil]-1,3,4- oxadiazol-2-il)-5-(2,6- dimetoxifenil)piridina-2,4-diol	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,58 - 7,43 (m, 2H), 7,39 - 7,23 (m, 2H), 6,72 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,67 (s, 6H), 2,13 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,39 - 1,25 (m, 2H), 1,16 - 0,97 (m, 2H), 0,64 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,90 A 514,1	A

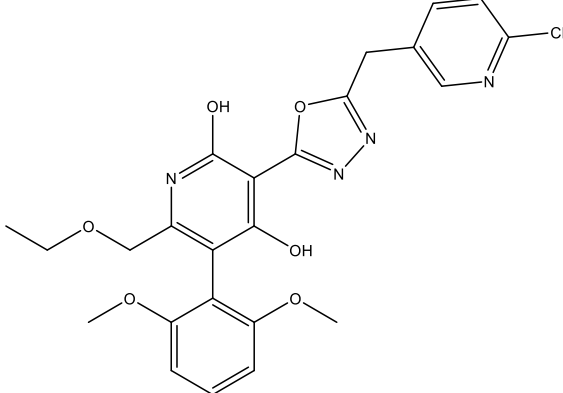
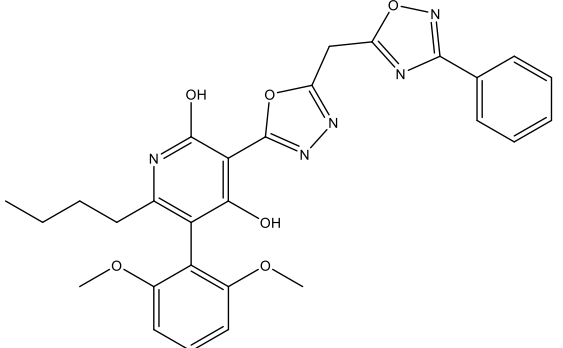
187/268

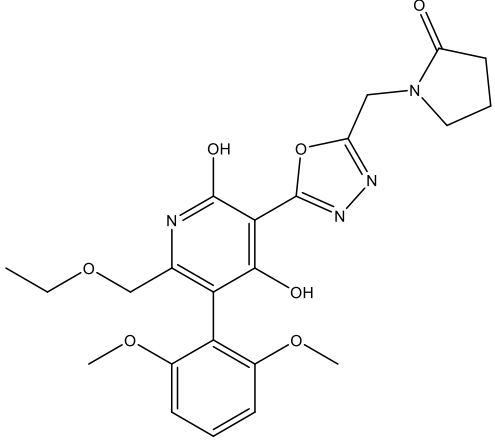
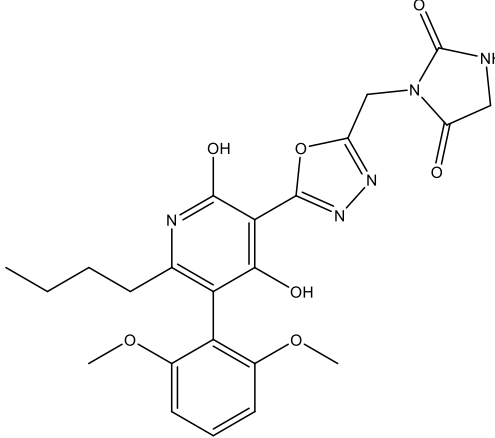
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
104		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-[[3-(piridina-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8,81 (d, J=4,6 Hz, 2H), 7,95 (d, J=5,2 Hz, 2H), 7,36 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,2 Hz, 2H), 5,11 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,40 - 1,30 (m, 2H), 1,15 - 1,04 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,81 C 531,1	A
105		1-((5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-piridina-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)pirrolidina-2-ona	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11,73 (br, s., 1H), 11,62 (br, s., 1H), 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,47 (t, J=7,0 Hz, 2H), 2,30 (t, J=8,1 Hz, 2H), 2,15 (t, J=7,7 Hz, 2H), 2,06 - 1,90 (m, 2H), 1,34 (dt, J=15,1, 7,5 Hz, 2H), 1,16 - 1,01 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,80 C 469,0	A

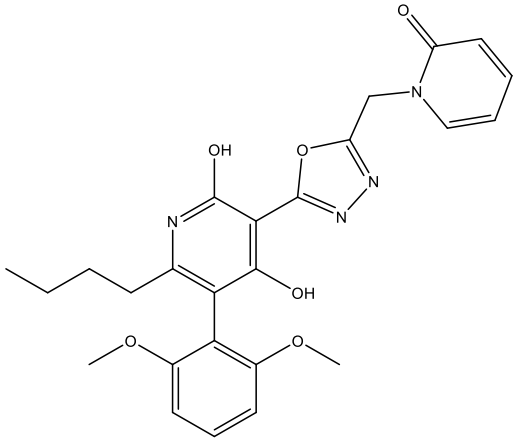
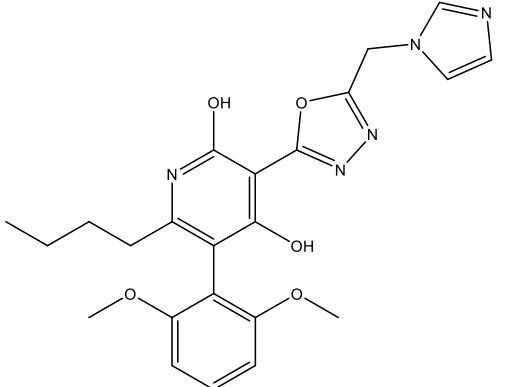
188/268

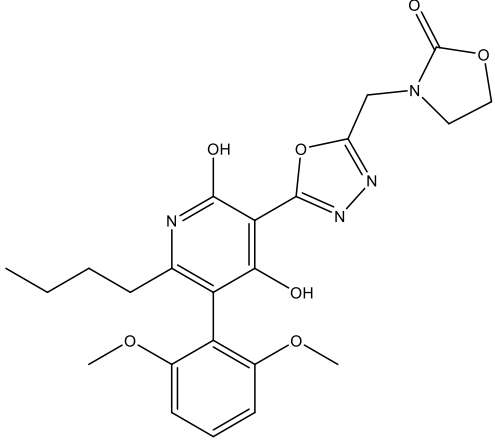
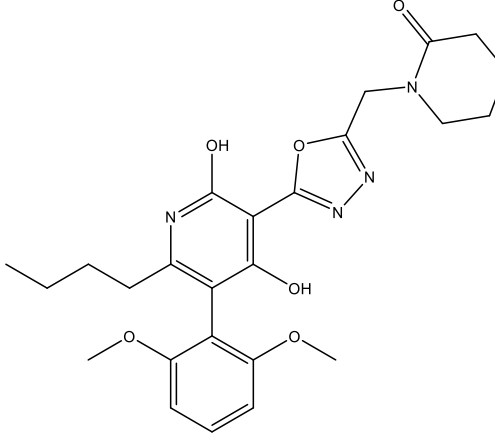
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
106		5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,44 (s, 1H), 7,37 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,28 (q, J=7,0 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,00 (t, J=7,0 Hz, 3H)	1,25 A 485,2	A
107		5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-{5-[[5-(piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 8,78 (d, J=4,3 Hz, 1H), 8,09 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,04 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,69 - 7,57 (m, 1H), 7,38 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 5,12 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,28 (q, J=7,0 Hz, 2H), 1,00 (t, J=6,9 Hz, 3H)	1,21 A 533,0	A

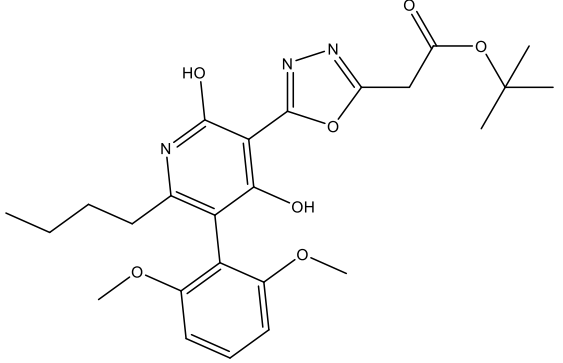
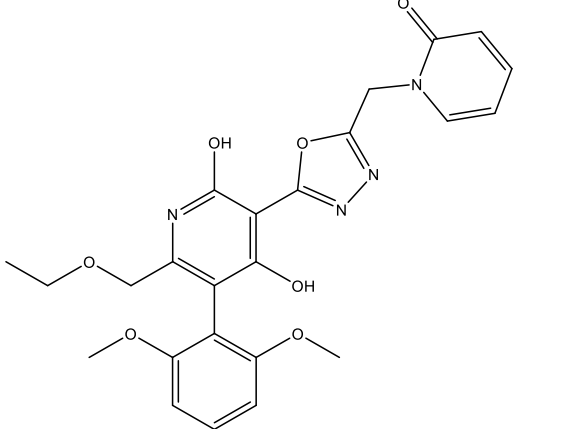
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
108		3-[5-[(3-benzil-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,38 - 7,21 (m, 6H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,34 (quin, J=7,4 Hz, 2H), 1,15 - 1,03 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)	2,12 C 544,1	A
109		6-butyl-3-[5-[(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,36 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 3H), 4,91 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,20 - 2,10 (m, 2H), 1,38 - 1,29 (m, 2H), 1,15 - 1,03 (m, 4H), 0,94 - 0,85 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H), Pico de metica obscurecido por solvente	2,00 C 494,0	A

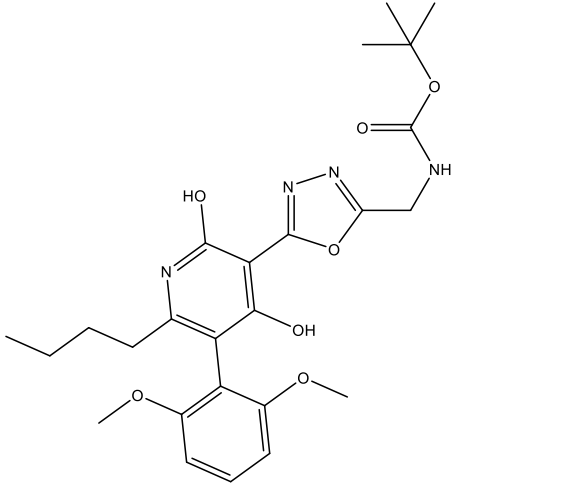
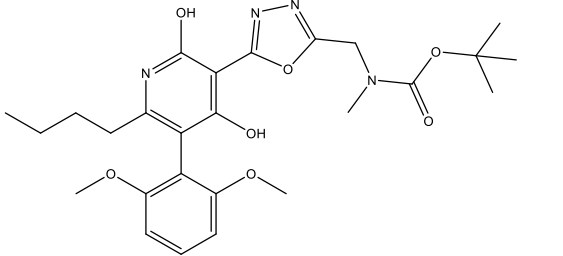
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
110		3-{5-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8,49 (s, 1H), 7,92 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,37 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,41 - 3,20 (m, 2H), 1,00 (t, J=6,9 Hz, 3H)	1,41 A 499,1	A
111		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8,03 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,65 - 7,53 (m, 3H), 7,37 (t, J=8,1 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,3 Hz, 2H), 5,09 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,34 (quin, J=7,2 Hz, 2H), 1,13 - 1,03 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)	2,14 C 530,1	A

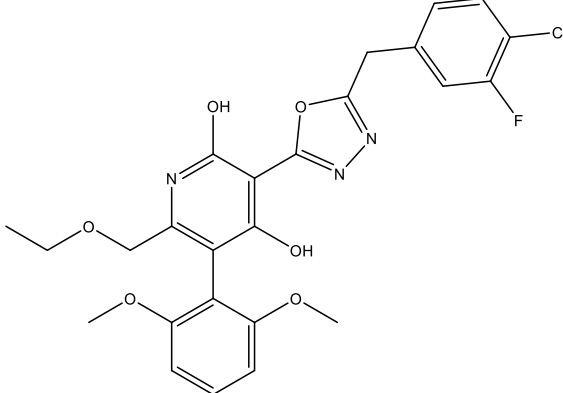
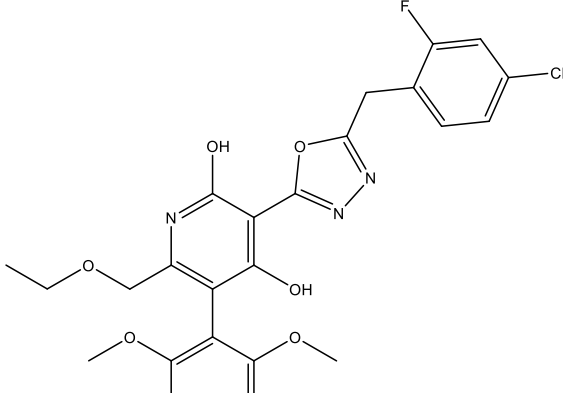
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
112		1-((5-[5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)pirrolidin-2-ona	1H RMN (500MHz, CDCl ₃) δ 7,38 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,65 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,76 (s, 6H), 3,61 (t, J=7,2 Hz, 2H), 3,53 (q, J=7,2 Hz, 2H), 2,47 (t, J=8,1 Hz, 2H), 2,13 (quin, J=7,6 Hz, 2H), 1,24 (t, J=7,0 Hz, 3H)	1,64 C 471,1	A
113		3-((5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)imidazolidina-2,4-diona	1H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,41 - 1,29 (m, 2H), 1,14 - 1,02 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,30 A 484,1	B

Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
114		1-((5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,89 - 7,80 (m, 1H), 7,52 (ddd, J=9,0, 6,9, 1,8 Hz, 1H), 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,46 (d, J=9,2 Hz, 1H), 6,35 (t, J=6,1 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,8 Hz, 2H), 1,34 (quin, J=7,5 Hz, 2H), 1,10 (sxt, J=7,3 Hz, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,36 A 479,1	A
115		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,89 (s, 1H), 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 5,73 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,34 (quin, J=7,5 Hz, 2H), 1,15 - 1,05 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,33 A 452,2	B

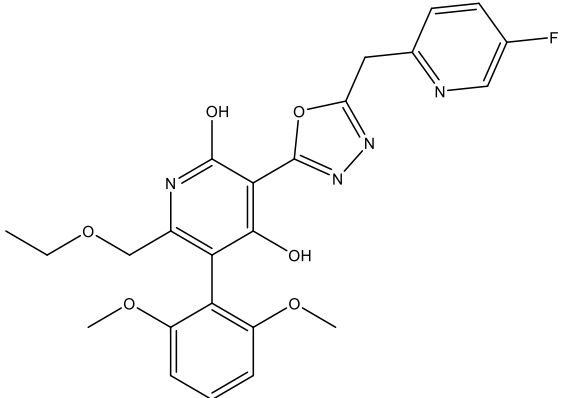
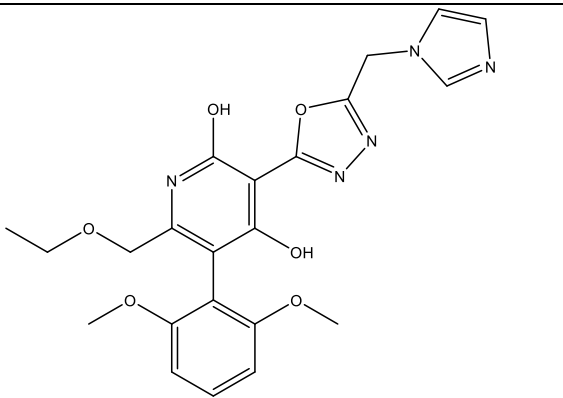
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
116		3-((5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-1,3-oxazolidin-2-ona	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,36 (t, J=7,9 Hz, 2H), 3,73 - 3,66 (m, 8H), 2,15 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,40 - 1,29 (m, 2H), 1,15 - 1,06 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,39 A 471,3	A
117		4-((5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)morfolin-3-ona	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,90 (t, J=4,9 Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,54 (t, J=4,9 Hz, 2H), 2,16 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,40 - 1,28 (m, 2H), 1,16 - 1,04 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,37 A 485,4	A

Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
118		2-(5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetato de terc-butila	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,37 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,37 - 1,27 (m, 2H), 1,15 - 1,02 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	2,07 C 486,2	A
119		1-((5-[5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,85 (d, J=6,7 Hz, 1H), 7,52 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,36 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,47 (d, J=9,2 Hz, 1H), 6,35 (t, J=6,6 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,29 (q, J=6,7 Hz, 2H), 1,01 (t, J=6,9 Hz, 3H)	1,61 A 481,1	A

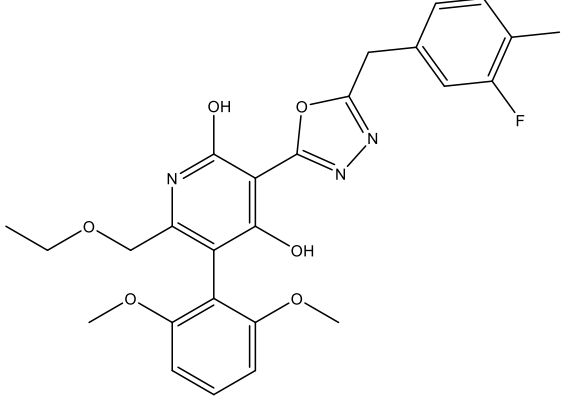
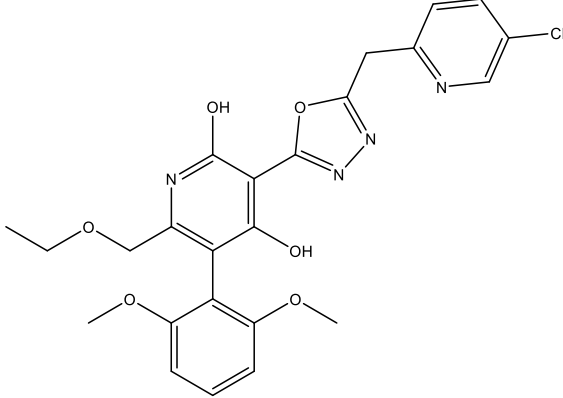
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
120		N-((5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)carbamato de terc-butila	¹ H RMN (500MHz, CDCl ₃) δ 7,39 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,68 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,69 (d, J=5,8 Hz, 2H), 3,78 (s, 6H), 2,34 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,53 - 1,45 (m, 9H), 1,37 - 1,18 (m, 4H), 0,82 (t, J=7,4 Hz, 3H),	2,03 C 501,1	B
121		N-((5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-N-metilcarbamato de terc-butila	¹ H RMN (500MHz, CDCl ₃) δ 7,39 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,68 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,84 - 4,64 (m, 2H), 3,78 (s, 6H), 3,06 (br, s., 3H), 2,35 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,55 - 1,41 (m, 11H), 1,33 - 1,19 (m, 2H), 0,81 (t, J=7,4 Hz, 3H)	2,09 C 515,2	B

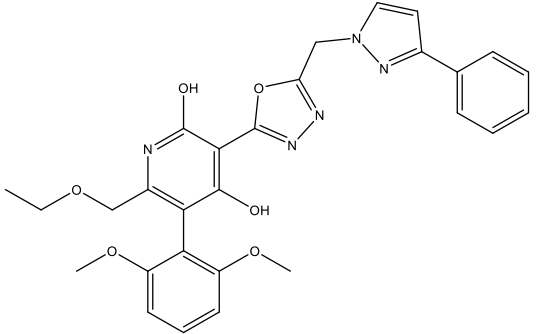
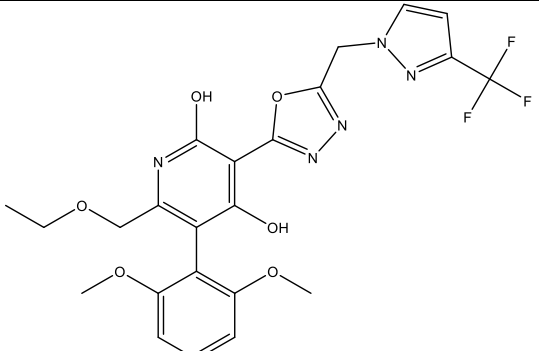
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
122		3-{5-[(4-cloro-3-fluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridina-2,4-diol	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,59 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,47 (d, J=10,4 Hz, 1H), 7,35 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,68 (s, 6H), 3,26 (q, J=6,9 Hz, 2H), 0,98 (t, J=6,9 Hz, 3H)	1,71 A 516,3	A
123		3-{5-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridina-2,4-diol	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 11,76 (br, s., 1H), 11,44 (br, s., 1H), 7,57 - 7,45 (m, 2H), 7,39 - 7,26 (m, 2H), 6,79 - 6,67 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,68 (s, 6H), 3,29 - 3,21 (m, 2H), 0,98 (t, J=6,9 Hz, 3H)	1,70 A 516,0	A

197/268

Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
124		5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-{5-[(5-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 11,92 (br, s., 1H), 11,45 (br, s., 1H), 8,51 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,78 (td, J=8,7, 3,0 Hz, 1H), 7,59 (dd, J=8,5, 4,4 Hz, 1H), 7,37 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,27 (q, J=6,9 Hz, 2H), 0,99 (t, J=6,9 Hz, 3H)	0,84 D 483,1	A
125		5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-[5-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,86 (br, s., 1H), 7,38 (s, 1H), 7,31 (br, s., 1H), 7,00 (br, s., 1H), 6,74 (d, J=8,2 Hz, 2H), 5,73 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,36 (br, s., 4H), 3,30 (br, s., 2H), 3,29 - 3,11 (m, 2H), 1,00 (t, J=6,9 Hz, 3H)	1,12 A 454,3	B

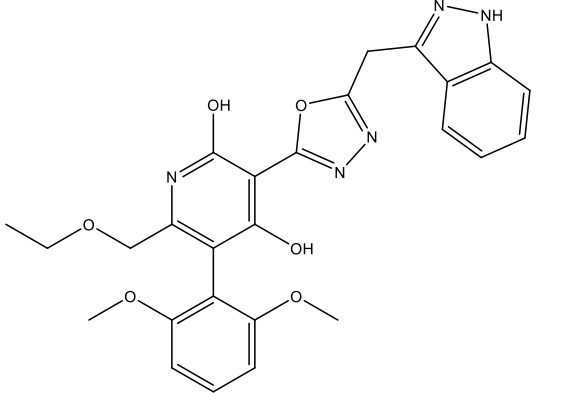
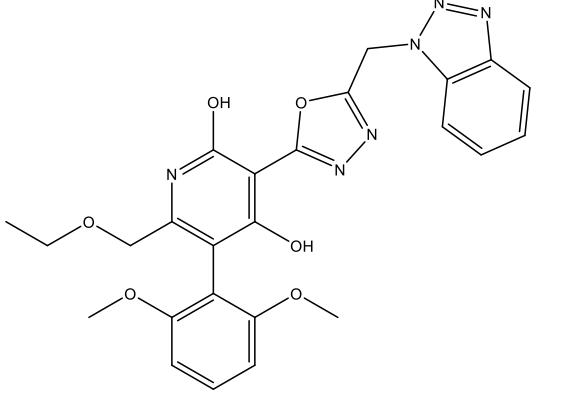
198/268

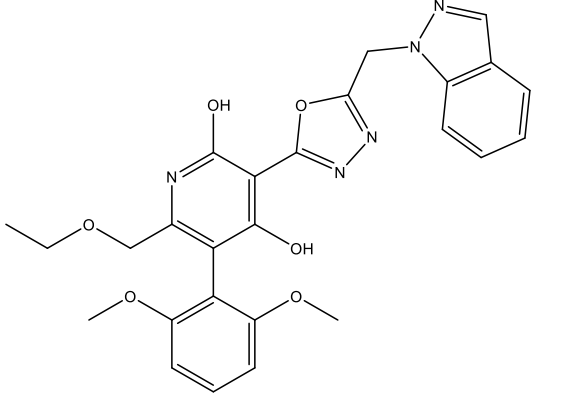
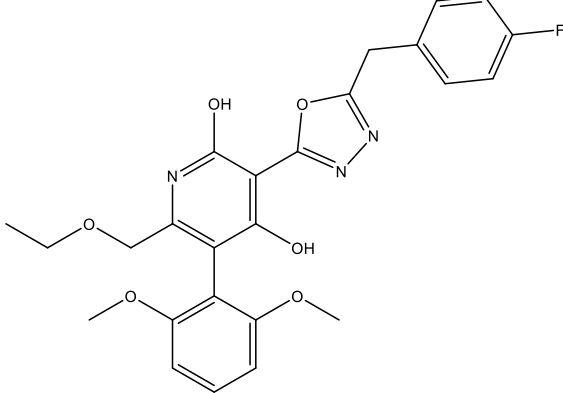
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
126		5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-[(3-fluoro-4-metilfenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,42 - 7,02 (m, 4H), 6,68 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,39 (br, s., 6H), 3,22 (q, J=7,0 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 0,94 (t, J=6,7 Hz, 3H)	1,78 A 496,2	A
127		3-[5-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridina-2,4-diol	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 8,58 (s, 1H), 7,99 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,38 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,37 - 3,14 (m, 2H), 1,00 (t, J=6,9 Hz, 3H)	1,46 A 499,0	A

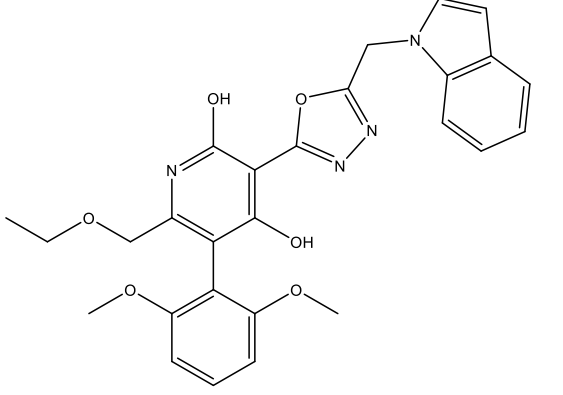
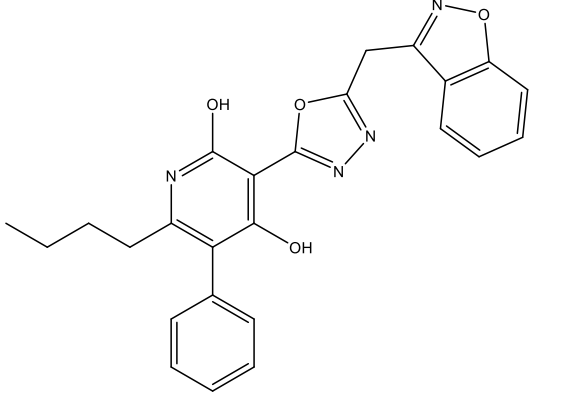
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
128		5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-{5-[(3-fenil-1H-pirazol-1-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 8,01 (br, s., 1H), 7,87 - 7,70 (m, J=7,3 Hz, 2H), 7,45 - 7,25 (m, 4H), 6,84 (br, s., 1H), 6,78 - 6,63 (m, J=7,9 Hz, 2H), 5,85 (br, s., 2H), 3,95 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,38 - 3,14 (m, 1H), 2,56 (s, 1H), 0,99 (t, J=6,7 Hz, 3H)	1,62 A 530,3	A
129		5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-{5-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 8,20 (br, s., 1H), 7,36 (br, s., 1H), 6,86 (br, s., 1H), 6,73 (d, J=8,2 Hz, 2H), 5,96 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,45 - 3,21 (m, 8H), 1,00 (t, J=6,7 Hz, 3H)	1,54 A 522,2	B

200/268

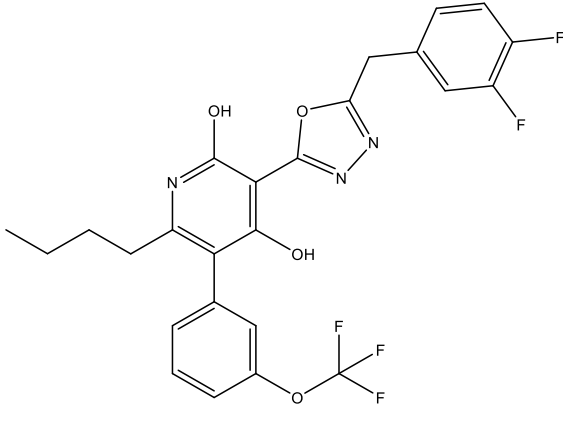
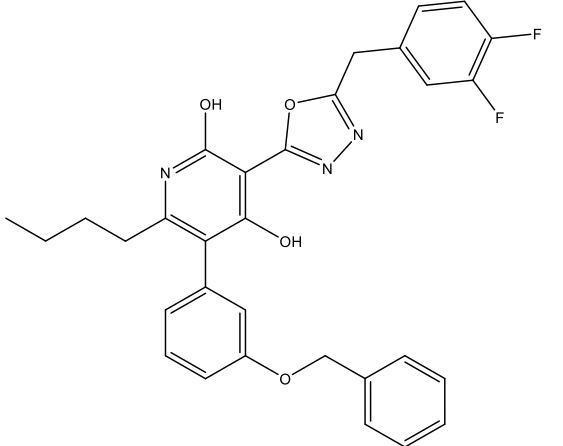
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
130		5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-{5-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,69 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,35 (t, J=7,8 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,17 (br, s., 2H), 3,94 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,69 (s, 6H), 3,28 (d, J=7,0 Hz, 2H), 1,01 (t, J=6,7 Hz, 3H)	1,30 A 468,3	B
131		5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-{5-[(6-fluoropiridin-3-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 8,31 (br, s., 1H), 8,04 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,37 (t, J=8,2 Hz, 1H), 7,23 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,36 (br, s., 3H), 3,28 (q, J=6,7 Hz, 3H), 1,00 (t, J=6,7 Hz, 3H)	1,32 A 483,2	A

Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
132		5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-[5-(1H-indazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,75 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,47 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,40 - 7,24 (m, 2H), 7,07 (t, J=7,0 Hz, 1H), 6,66 (d, J=7,9 Hz, 2H), 4,63 (br, s., 2H), 3,87 (br, s., 2H), 3,63 (s, 6H), 3,21 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,94 (t, J=6,7 Hz, 3H)	1,50 A 504,3	A
133		3-[5-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridina-2,4-diol	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 8,11 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,95 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,61 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,46 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,34 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,71 (d, J=8,2 Hz, 2H), 6,50 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,67 (s, 6H), 3,25 (q, J=6,5 Hz, 2H), 0,98 (t, J=6,9 Hz, 3H)	1,32 A 505,2	A

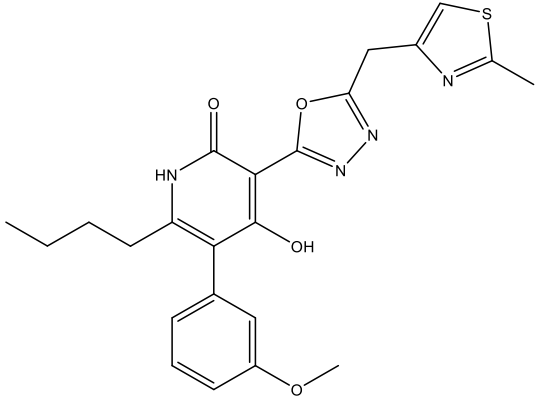
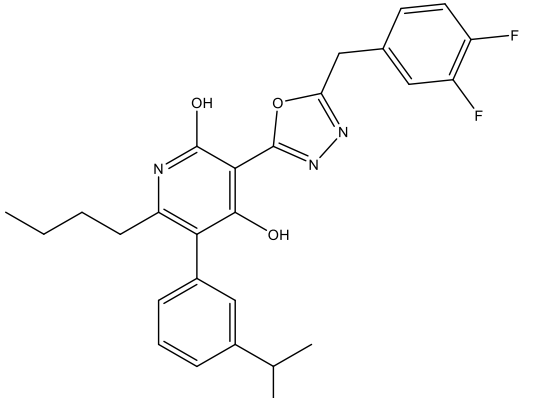
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
134		5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-[5-(1H-indazol-1-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8,17 (s, 1H), 7,80 (t, J=8,7 Hz, 2H), 7,45 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,34 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,20 (t, J=7,3 Hz, 1H), 6,71 (d, J=7,9 Hz, 2H), 6,10 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,67 (s, 6H), 3,25 (q, J=6,3 Hz, 2H), 0,97 (t, J=6,6 Hz, 3H)	1,43 A 504,0	A
135		5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-[5-(4-fluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,52 - 7,30 (m, 3H), 7,19 (t, J=8,2 Hz, 2H), 6,71 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,68 (s, 6H), 3,26 (q, J=6,6 Hz, 2H), 0,98 (t, J=6,6 Hz, 3H)	1,78 A 482,0	A

Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
136		5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-[5-(1H-indol-1-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,65 - 6,94 (m, 6H), 6,67 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,49 (d, J=3,1 Hz, 1H), 5,96 - 5,73 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,68 - 3,58 (s, 6H), 3,21 (q, J=6,8 Hz, 2H), 0,94 (t, J=6,9 Hz, 3H)	1,75 A 503,3	B
138		3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-fenilpiridina-2,4-diol	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,96 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,80 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,71 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,48 - 7,34 (m, 4H), 7,27 (d, J=7,0 Hz, 2H), 4,93 (s, 2H), 2,37 - 2,26 (m, 2H), 1,41 (quin, J=7,5 Hz, 2H), 1,11 (sxt, J=7,3 Hz, 2H), 0,68 (t, J=7,3 Hz, 3H)	2,17 C 443,1	B

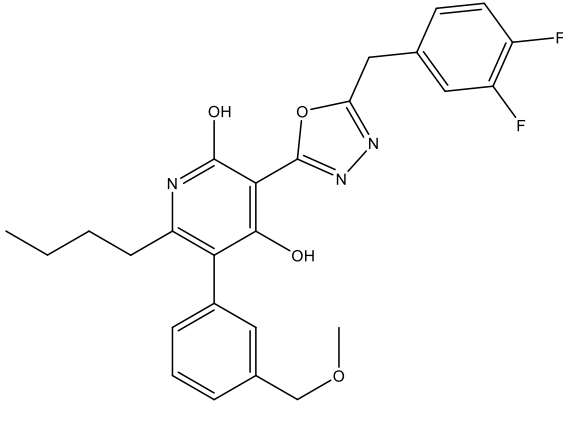
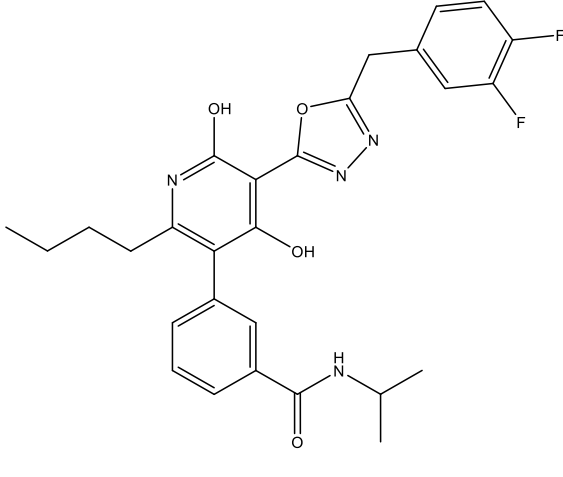
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
139		6-butil-3-{5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(3-metoxifenil)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,55 - 6,72 (m, 9H), 4,45 - 4,30 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,59 - 3,58 (m, 1H), 2,26 (t, J=7,6 Hz, 2H), 2,35 - 2,18 (m, 2H), 1,44 - 1,32 (m, 2H), 1,49 - 1,31 (m, 2H), 1,13 - 0,99 (m, 2H), 1,12 - 0,99 (m, 2H), 0,74 - 0,56 (m, 3H), 0,65 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,83 A 468,1	B
140		6-butil-3-{5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(3-etilfenil)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,59 - 6,92 (m, 7H), 4,39 (s, 2H), 2,62 (q, J=7,3 Hz, 2H), 2,28 (br, s., 2H), 1,58 - 1,33 (m, 2H), 1,18 (t, J=7,5 Hz, 3H), 1,14 - 0,92 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)	2,11 A 466,0	B

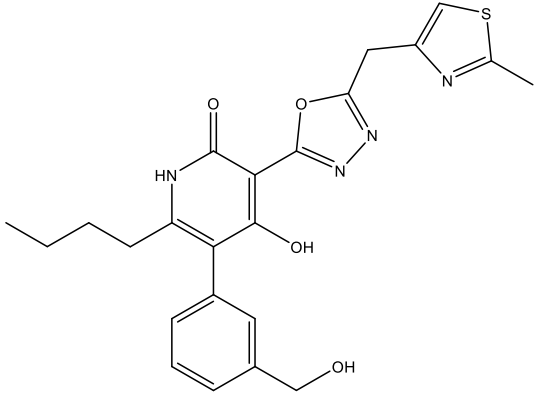
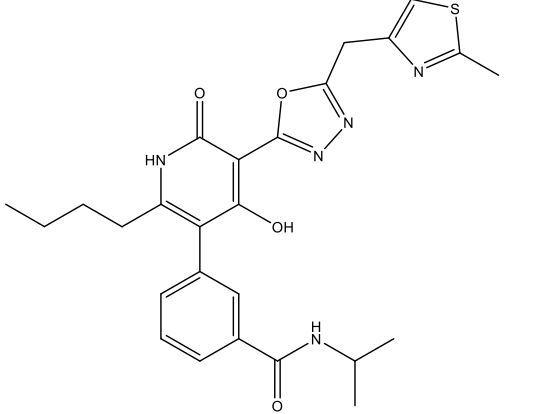
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
141		6-butil-3-{5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-[3-(trifluorometóxi)fenil]piridina-2,4-diol	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,72 - 7,16 (m, 7H), 4,39 (s, 2H), 2,39 - 2,21 (m, 2H), 1,52 - 1,31 (m, 2H), 1,19 - 1,00 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,13 D 522,2	B
142		5-[3-(benzilóxi)fenil]-6-butil-3-{5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,61 - 6,77 (m, 12H), 5,11 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 2,27 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,50 - 1,33 (m, 2H), 1,17 - 1,00 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	2,29 A 544,0	B

Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
143		6-butil-3-{5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-[3-(hidroximetil)fenil]piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,55 - 7,07 (m, 7H), 4,52 (d, J=5,5 Hz, 2H), 4,40 (s, 2H), 2,29 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,50 - 1,35 (m, 2H), 1,18 - 1,02 (m, 2H), 0,69 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,53 A 468,0	A
144		6-butil-5-(ciclo-hex-1-en-1-il)-3-{5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,45 (td, J=19,0, 9,0 Hz, 2H), 7,23 (br, s., 1H), 5,58 (br, s., 1H), 4,39 (s, 2H), 2,46 - 2,17 (m, 3H), 2,10 (br, s., 2H), 1,86 (br, s., 1H), 1,75 - 1,43 (m, 6H), 1,39 - 1,19 (m, 2H), 0,87 (t, J=7,3 Hz, 3H)	2,36 A 442,0	B

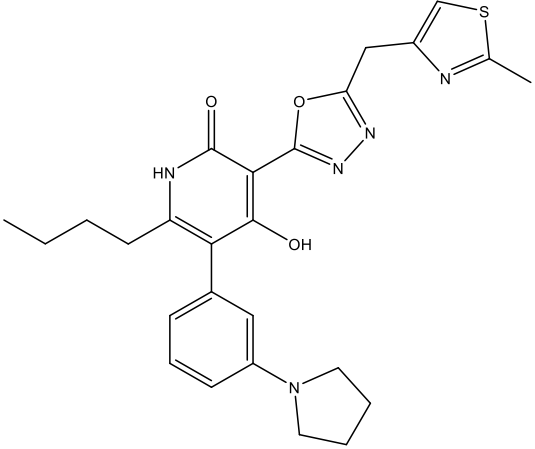
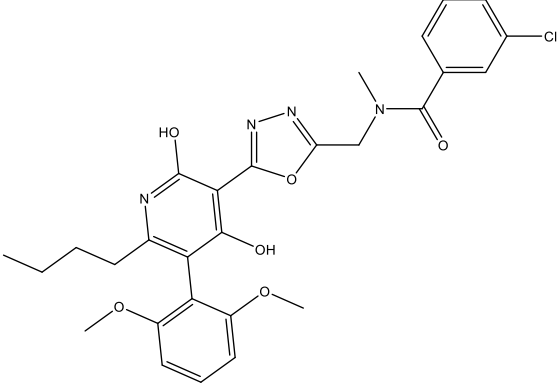
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
145		6-butil-3-{5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-[3-(propan-2-il)fenil]piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,51 - 6,98 (m, 7H), 4,37 (s, 2H), 2,89 (dt, J=13,7, 6,9 Hz, 1H), 2,26 (br, s., 2H), 1,39 (quin, J=7,5 Hz, 2H), 1,18 (d, J=7,0 Hz, 6H), 1,13 - 0,97 (m, 2H), 0,64 (t, J=7,3 Hz, 3H)	2,42 A 480,1	B
146		6-butil-3-{5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-[3-(metoximetil)fenil]piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,55 - 7,10 (m, 7H), 4,43 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,27 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,48 - 1,34 (m, 2H), 1,17 - 1,02 (m, 2H), 0,68 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,95 A 482,1	B

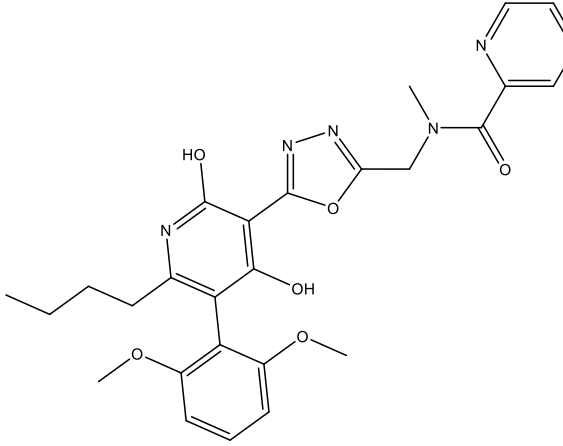
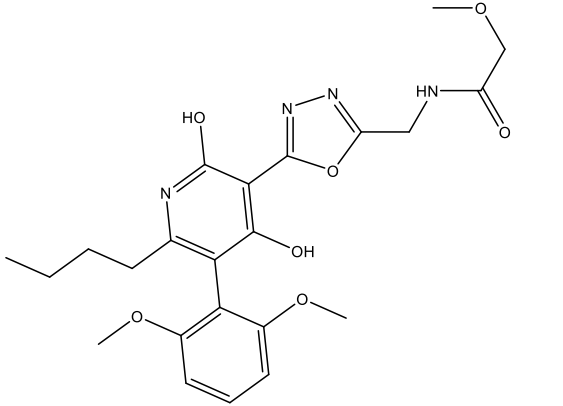
208/268

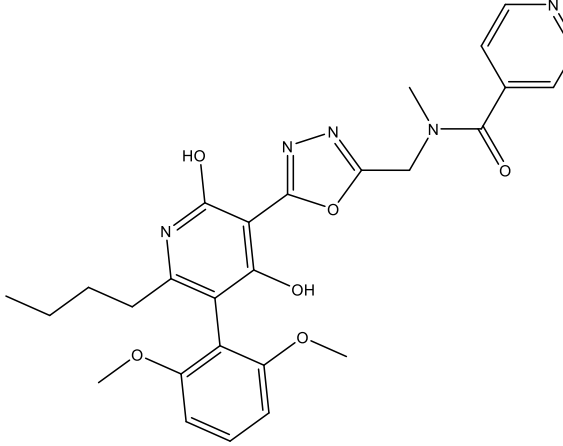
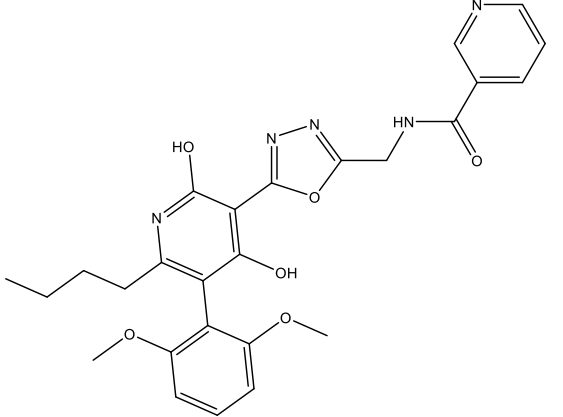
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
147		3-(2-butil-5-{5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-4,6-dihidroxipiridin-3-il)-N-(propan-2-il)benzamida	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8,29 - 7,17 (m, 8H), 4,31 (s, 2H), 4,15 - 4,00 (m, 1H), 2,20 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,51 - 1,34 (m, 2H), 1,21 - 1,02 (m, 8H), 0,68 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,54 A 522,9	B
148		6-butil-4-hidróxi-3-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-[3-(propan-2-il)fenil]-1,2-di-hidropiridin-2-ona	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,65 - 7,18 (m, 3H), 7,17 - 6,98 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,07 - 2,83 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,27 (br, s., 2H), 1,50 - 1,35 (m, 2H), 1,21 (d, J=6,7 Hz, 6H), 1,16 - 1,03 (m, 2H), 0,67 (t, J=6,9 Hz, 3H)	2,09 A 465,3	A

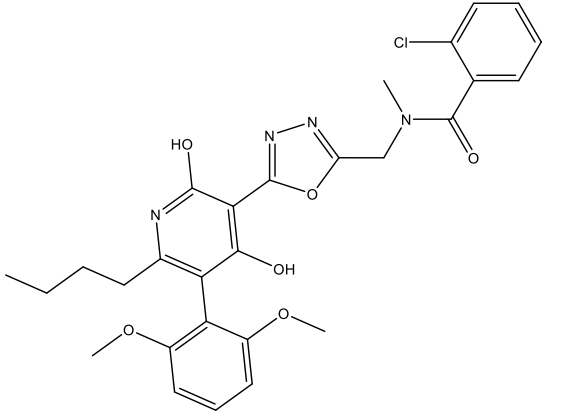
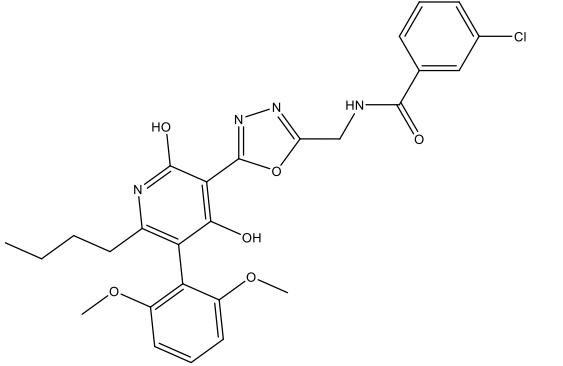
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
149		3-(2-butil-4-hidróxi-5-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-N-(propan-2-il)benzamida	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8,22 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,92 - 7,65 (m, 2H), 7,55 - 7,28 (m, 3H), 4,41 (s, 2H), 4,20 - 4,04 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,25 (d, J=7,0 Hz, 2H), 1,51 - 1,32 (m, 2H), 1,21 - 1,00 (m, 8H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,32 A 508,0	A
150		6-butil-5-(3-ciclopropilfenil)-4-hidróxi-3-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,42 (s, 1H), 7,29 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,10 - 6,86 (m, 3H), 4,44 (s, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,28 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,93 (br, s., 1H), 1,49 - 1,35 (m, 2H), 1,17 - 1,03 (m, 2H), 0,95 (d, J=7,9 Hz, 2H), 0,68 (t, J=7,2 Hz, 5H)	1,99 A 463,3	A

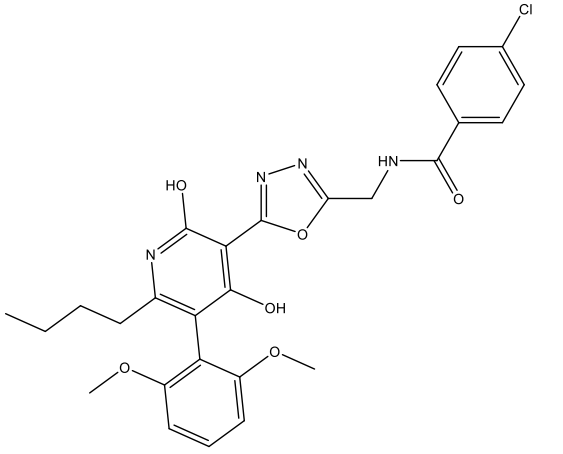
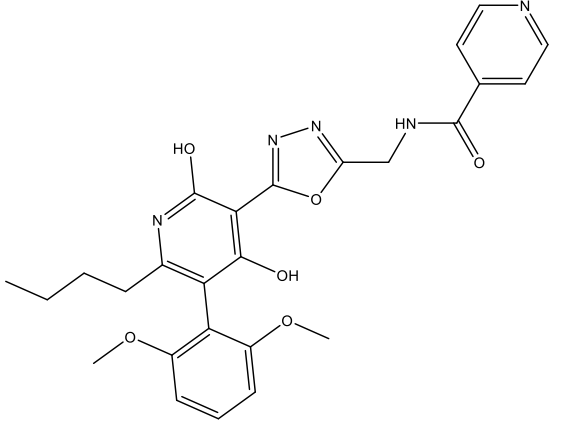
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
151		6-butil-4-hidróxi-5-(3-metoxifenil)-3-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,47 - 7,25 (m, 2H), 6,93 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,86 - 6,67 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,29 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,40 (quin, J=7,5 Hz, 2H), 1,16 - 1,00 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,64 A 453,1	A
152		6-butil-4-hidróxi-5-[3-(hidroximetil)fenil]-3-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,50 - 7,26 (m, 3H), 7,23 - 6,94 (m, 2H), 4,52 (br, s., 2H), 4,44 (s, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,29 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,62 - 1,30 (m, 2H), 1,18 - 1,01 (m, 2H), 0,69 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,24 A 453,0	B

Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
153		6-butil-4-hidróxi-3-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-[3-(pirrolidin-1-il)fenil]-1,2-di-hidropiridin-2-ona	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,42 (s, 1H), 7,19 (t, J=7,8 Hz, 1H), 6,68 - 6,19 (m, 3H), 4,43 (s, 2H), 3,20 (br, s., 4H), 2,62 (s, 3H), 2,31 (d, J=7,0 Hz, 2H), 1,94 (br, s., 4H), 1,44 (d, J=6,7 Hz, 2H), 1,19 - 1,03 (m, 2H), 0,71 (t, J=7,3 Hz, 3H)	2,11 A 492,3	B
156		N-((5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-3-cloro-N-metilbenzamida	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,64 - 7,47 (m, 4H), 7,35 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,3 Hz, 2H), 5,02 (br, s., 2H), 3,70 (s, 6H), 3,05 (br, s., 3H), 2,14 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,40 - 1,27 (m, 2H), 1,14 - 1,02 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)	0,96 D 553,3	A

Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
157		N-((5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxipiridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)-N-metilpiridina-2-carboxamida	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8,66 - 8,54 (m, 1H), 7,95 (dt, J=15,1, 7,5 Hz, 1H), 7,82 - 7,62 (m, 1H), 7,53 (dd, J=13,3, 7,0 Hz, 1H), 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 5,07 (d, J=15,1 Hz, 2H), 3,70 (d, J=4,7 Hz, 6H), 3,14 (d, J=9,6 Hz, 3H), 2,16 (br, s., 2H), 1,34 (d, J=8,0 Hz, 2H), 1,10 (br, s., 2H), 0,67 (t, J=6,9 Hz, 3H)	0,84 D 520,4	A
158		N-((5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxipiridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)-2-metoxiacetamida	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8,64 (t, J=5,8 Hz, 1H), 7,36 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,61 (d, J=5,8 Hz, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,57 - 2,47 (m, 3H), 2,15 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,41 - 1,27 (m, 2H), 1,15 - 1,03 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,4 Hz, 3H)	0,81 D 473,4	A

Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
159		N-((5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-N-metilpiridina-4-carboxamida	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8,78 - 8,62 (m, 2H), 7,62 (br, s., 1H), 7,49 (br, s., 1H), 7,31 (br, s., 1H), 6,70 (d, J=8,3 Hz, 2H), 5,00 (br, s., 1H), 4,67 (br, s., 1H), 3,68 (s, 6H), 3,03 (d, J=10,5 Hz, 3H), 2,09 (br, s., 2H), 1,38 - 1,25 (m, 2H), 1,13 - 1,00 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	0,76 D 520,4	A
160		N-((5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piridina-3-carboxamida	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9,66 - 9,50 (m, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,76 (d, J=4,4 Hz, 1H), 8,26 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,63 - 7,48 (m, 1H), 7,35 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,0 Hz, 2H), 4,82 (d, J=5,5 Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,15 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,40 - 1,27 (m, 2H), 1,14 - 1,02 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)	0,76 D 506,4	A

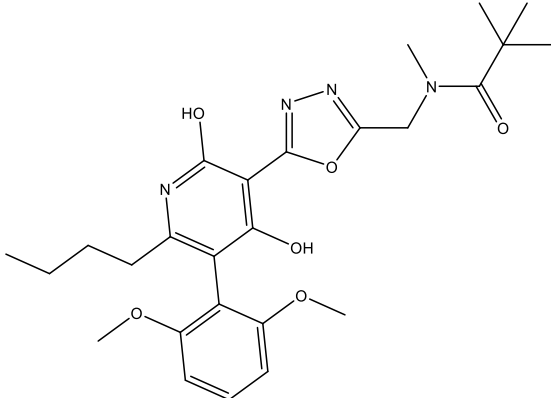
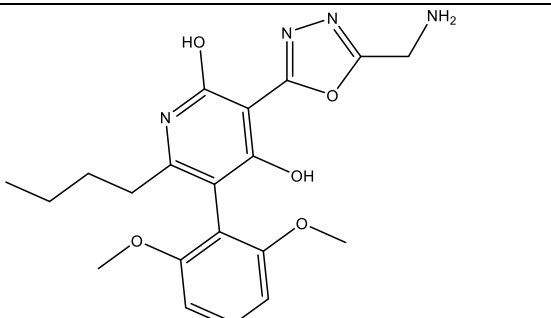
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
161		N-((5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-2-cloro-N-metilbenzamida	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,73 - 7,31 (m, 5H), 6,75 (d, J=8,3 Hz, 2H), 5,08 (br, s., 2H), 3,74 - 3,63 (m, 6H), 3,05 (br, s., 3H), 2,93 (s, 2H), 2,17 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,35 (d, J=6,9 Hz, 2H), 1,15 - 1,03 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	0,94 D 553,3	A
162		N-((5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-3-clorobenzamida	1H RMN (400MHz, DMSO-d6) δ 7,94 (t, J=1,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 1H), 7,60 - 7,47 (m, 1H), 7,34 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,6 Hz, 2H), 4,78 (d, J=5,5 Hz, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,14 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,35 - 1,27 (m, 2H), 1,13 - 1,02 (m, 2H), 0,65 (t, J=7,4 Hz, 3H)	2,10 C 539,1	A

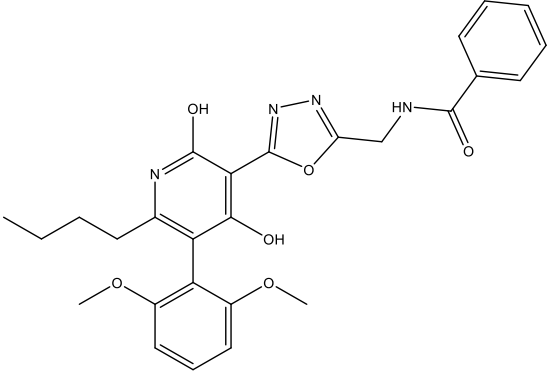
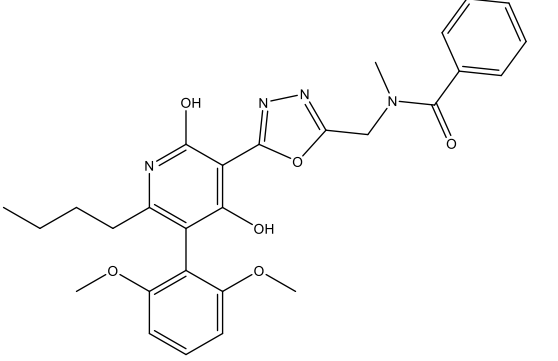
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
163		N-((5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-4-clorobenzamida	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,93 (d, J=7,7 Hz, 2H), 7,59 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,79 (d, J=5,0 Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,15 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,40 - 1,26 (m, 2H), 1,13 - 1,03 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)	0,94 D 539,3	A
164		N-((5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piridina-4-carboxamida	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 8,77 (d, J=5,0 Hz, 2H), 7,81 (d, J=5,0 Hz, 2H), 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,82 (d, J=5,5 Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,39 - 1,28 (m, 2H), 1,13 - 1,04 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)	0,75 D 506,4	A

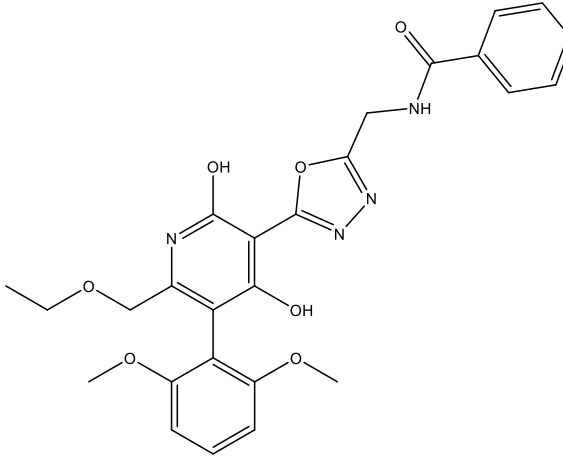
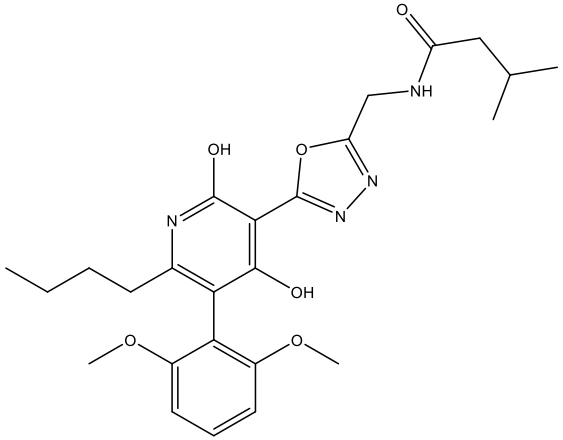
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
165		N-((5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-N-metilpiridina-3-carboxamida	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8,70 (d, J=15,4 Hz, 2H), 8,14 - 7,88 (m, 1H), 7,51 (br, s., 1H), 7,30 (br, s., 1H), 6,69 (d, J=8,5 Hz, 2H), 5,00 (br, s., 2H), 3,68 (s, 6H), (d, J=10,5 Hz, 3H), 2,09 (br, s., 2H), 1,44 - 1,27 (m, 2H), 1,15 - 0,98 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	0,77 D 520,4	A
166		N-((5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-2-fenilacetamida	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,37 - 7,29 (m, 5H), 7,23 (d, J=3,9 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,59 (d, J=5,5 Hz, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,53 (s, 2H), 2,14 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,34 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,16 - 1,04 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	0,91 D 519,4	A

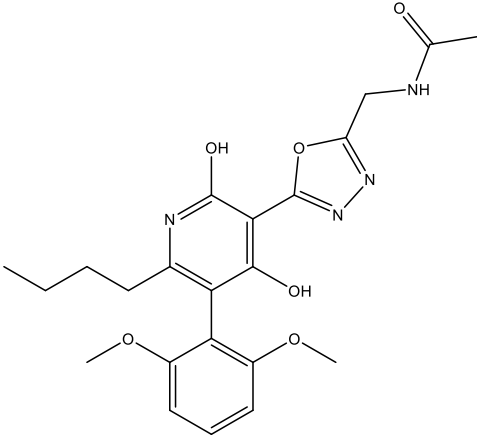
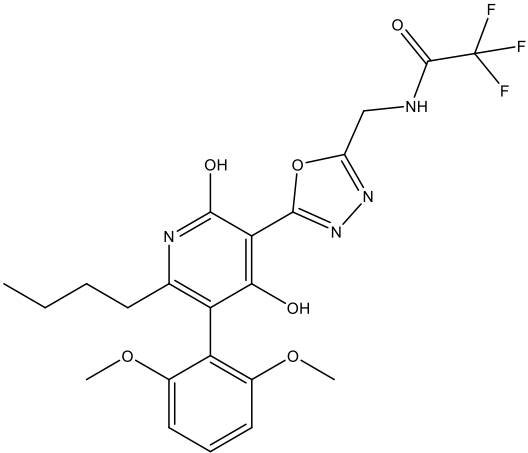
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
167		N-((5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyfenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-2,2-dimetilpropanamida	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,35 (t, J=8,5 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,53 (d, J=5,5 Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,13 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,38 - 1,26 (m, 2H), 1,18 - 1,01 (m, 11H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	0,88 D 485,5	A
168		N-((5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyfenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piridina-2-carboxamida	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 9,54 (t, J=5,8 Hz, 1H), 8,71 (d, J=4,4 Hz, 1H), 8,12 - 7,98 (m, 2H), 7,67 (d, J=4,7 Hz, 1H), 7,36 (t, J=8,5 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,82 (d, J=5,8 Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,24 - 2,06 (m, 2H), 1,41 - 1,30 (m, 2H), 1,13 - 1,02 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	0,86 D 506,4	A

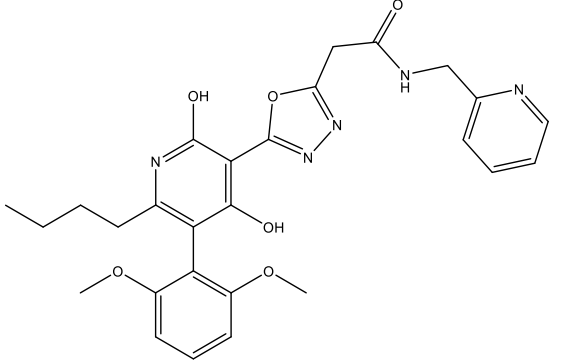
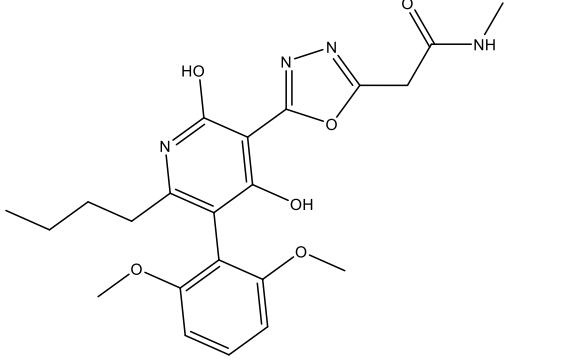
218/268

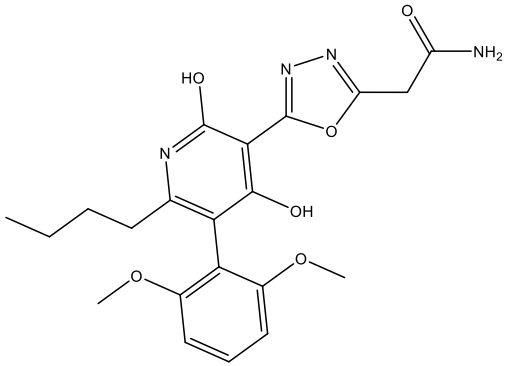
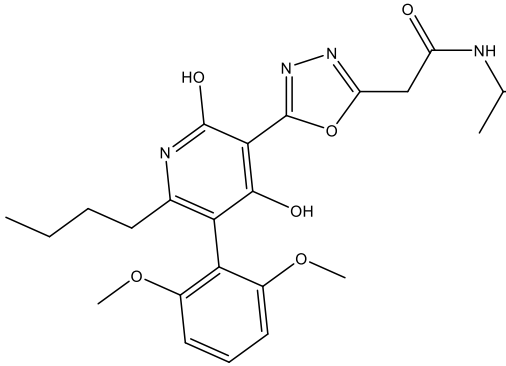
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
169		N-((5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-N,2,2-trimetilpropanamida	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,34 - 7,25 (m, 1H), 6,68 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,79 (br, s., 2H), 3,67 (s, 6H), 2,56 (s, 3H), 2,06 (br, s., 2H), 1,36 - 1,29 (m, 2H), 1,25 (s, 9H), 1,14 - 1,02 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,4 Hz, 3H)	2,03 C 499,2	A
170		3-[5-(aminometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,36 (t, J=8,5 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,0 Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,15 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,41 - 1,29 (m, 2H), 1,14 - 1,01 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,0 Hz, 3H)	1,60 C 401,1	B

Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
171		N-((5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)métil)benzamida	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,91 (d, J=7,4 Hz, 2H), 7,61 - 7,56 (m, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 2H), 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,78 (d, J=5,2 Hz, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,15 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,38 - 1,27 (m, 2H), 1,13 - 1,03 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,0 Hz, 3H)	1,99 C 505,1	A
172		N-((5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)métil)-N-metilbenzamida	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,50 (br, s., 5H), 7,37 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J=8,3 Hz, 2H), 5,03 (br, s., 2H), 3,71 (s, 6H), 3,06 (br, s., 3H), 2,17 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,40 - 1,31 (m, 2H), 1,15 - 1,05 (m, 2H), 0,68 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,99 C 519,2	A

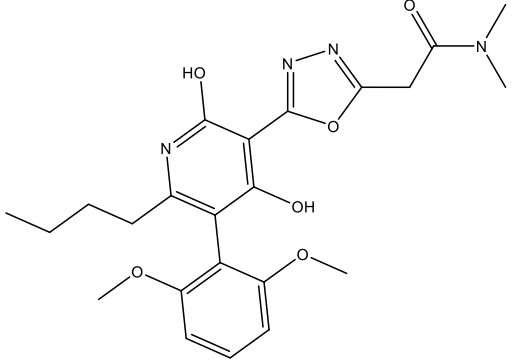
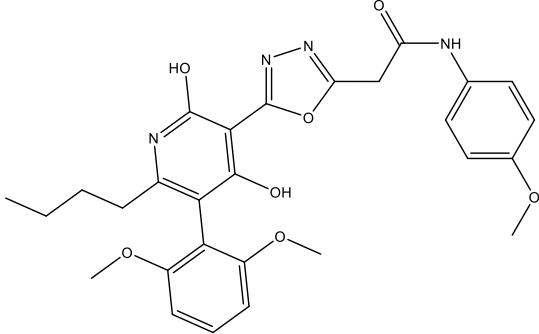
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
173		N-((5-[5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil)benzamida	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,90 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,65 - 7,48 (m, 3H), 7,40 - 7,29 (m, 1H), 6,72 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,78 (d, J=4,7 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,68 (s, 6H), 0,98 (t, J=7,0 Hz, 3H) metileno obscurecido por pico de água.	1,86 C 507,1	A
174		N-((5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil)-3-metilbutanamida	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,33 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,71 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,54 (d, J=4,7 Hz, 2H), 3,68 (s, 6H), 2,12 (br, s., 2H), 2,05 - 1,95 (m, 3H), 1,39 - 1,28 (m, 2H), 1,13 - 1,01 (m, 2H), 0,89 (d, J=6,1 Hz, 6H), 0,65 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,99 C 485,1	A

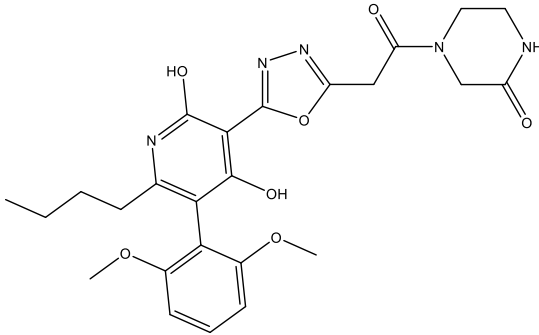
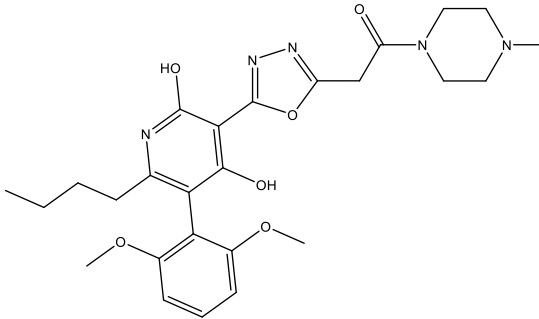
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
175		N-((5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)acetamida	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,34 (t, J=8,1 Hz, 1H), 6,71 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,54 (d, J=5,2 Hz, 2H), 3,68 (s, 6H), 2,13 (t, J=7,0 Hz, 2H), 1,94 - 1,81 (m, 3H), 1,32 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,14 - 0,96 (m, 2H), 0,65 (t, J=7,0 Hz, 3H)	1,81 C 443,1	A
176		N-((5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,35 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,75 (d, J=5,8 Hz, 2H), 3,68 (s, 6H), 2,21 - 2,08 (m, 2H), 1,38 - 1,28 (m, 2H), 1,14 - 0,98 (m, 2H), 0,65 (t, J=7,4 Hz, 3H)	1,95 C 497,0	B

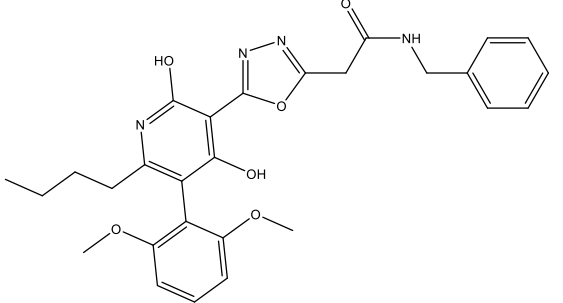
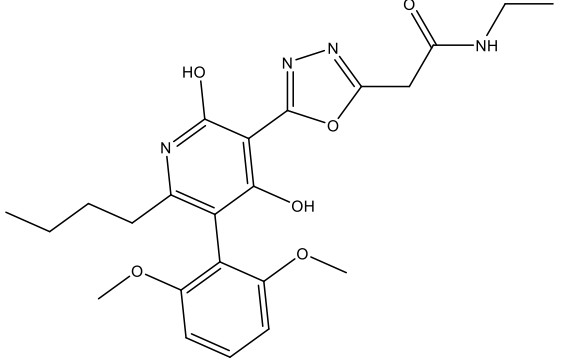
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
178		2-(5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(piridin-2-ilmetil)acetamida	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 11,99 (s, 1H), 11,91 (s, 1H), 8,24 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,40 - 7,28 (m, 2H), 6,81 - 6,62 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,53 - 2,49 (m, 4H), 2,17 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,44 - 1,21 (m, 2H), 1,14 - 1,04 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,80 A 520,0	B
179		2-(5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-metilacetamida	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 8,26 (d, J=5,0 Hz, 1H), 7,37 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,66 (d, J=4,7 Hz, 3H), 2,16 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,41 - 1,30 (m, 2H), 1,15 - 1,03 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,4 Hz, 3H)	0,97 D 443,4	A

Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
180		2-(5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetamida	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,77 (br, s., 1H), 7,46 - 7,25 (m, 2H), 6,74 (d, J=8,3 Hz, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,34 (quin, J=7,4 Hz, 2H), 1,16 - 1,05 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,75 C 429,1	B
181		2-(5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(propan-2-il)acetamida	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 8,23 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,37 (t, J=8,5 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,3 Hz, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,86 (dd, J=13,3, 6,5 Hz, 1H), 3,71 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,37 - 1,28 (m, 2H), 1,16 - 1,01 (m, 8H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)	0,84 D 471,5	A

224/268

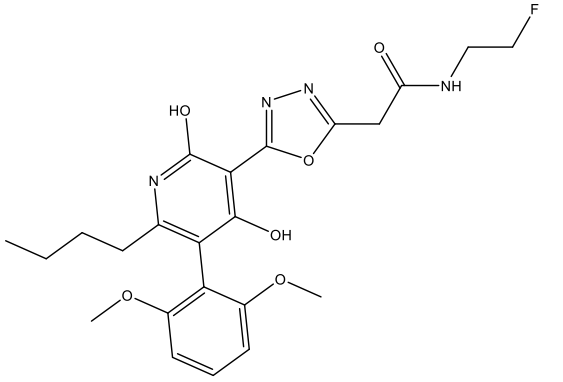
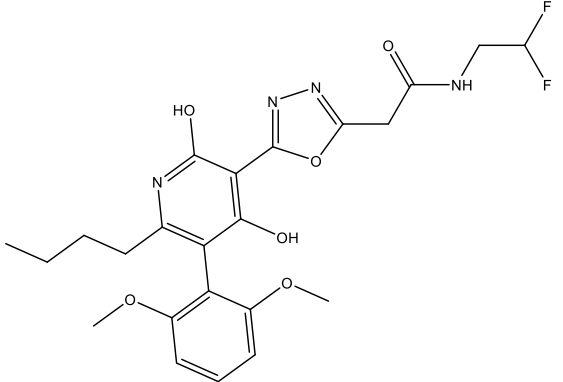
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
182		2-(5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N,N-dimetilacetamida	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,37 (t, J=8,5 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,09 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,16 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,41 - 1,28 (m, 2H), 1,14 - 1,04 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	0,80 D 457,5	A
183		2-(5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(4-metoxifenil)acetamida	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,52 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,92 (d, J=9,1 Hz, 2H), 6,73 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,78 - 3,63 (m, 9H), 2,15 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,38 - 1,27 (m, 2H), 1,16 - 1,02 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	0,88 D 535,4	B

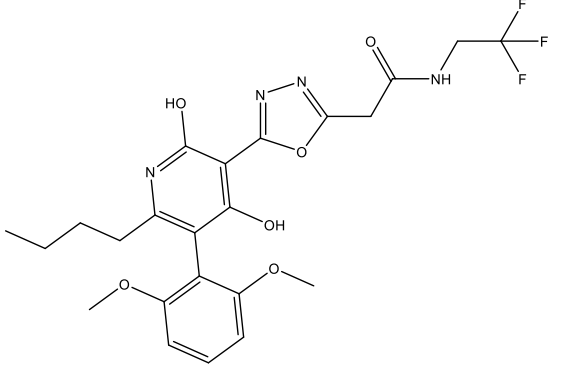
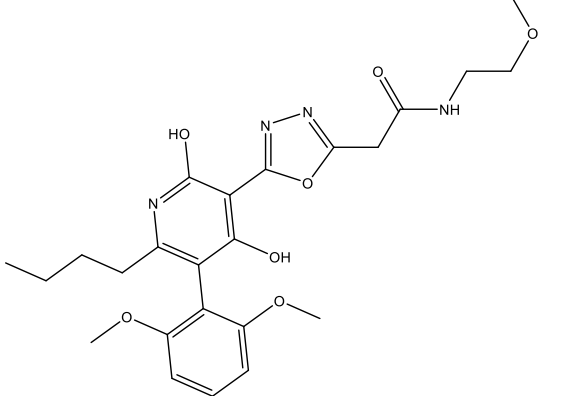
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
184		4-(2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}acetil)piperazin-2-ona	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,35 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,36 (d, J=19,3 Hz, 2H), 4,20 (s, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,74 (t, J=5,2 Hz, 1H), 3,70 (s, 6H), 3,64 (t, 1H), 3,22 (br, s., 2H), 2,15 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,34 (quin, J=7,5 Hz, 2H), 1,15 - 1,03 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	0,75 D 512,4	A
185		2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1-(4-metilpiperazin-1-il)etan-1-ona	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,37 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,54 (d, J=4,1 Hz, 4H), 2,42 (br, s., 2H), 2,33 (br, s., 2H), 2,23 (s, 3H), 2,16 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,46 - 1,29 (m, 2H), 1,18 - 1,04 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	0,70 D 512,5	B

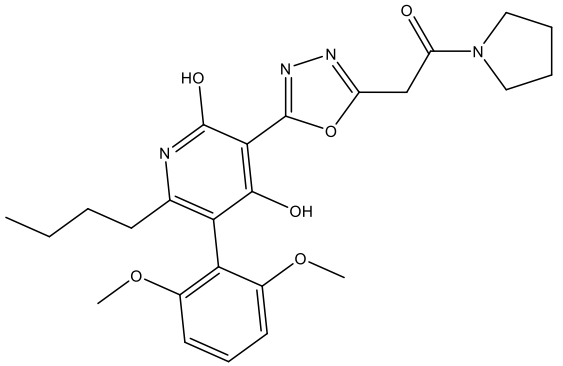
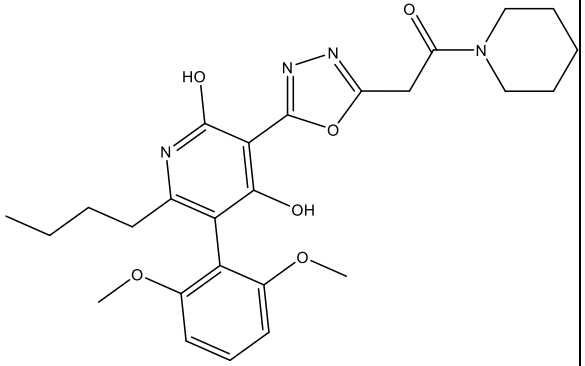
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
186		N-benzil-2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxyfenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}acetamida	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,45 - 7,33 (m, 5H), 7,30 - 7,23 (m, 1H), 6,74 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,35 (d, J=5,5 Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,17 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,40 - 1,29 (m, 2H), 1,16 - 1,03 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	0,89 D 519,4	A
187		2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxyfenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-etilacetamida	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,35 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,5 Hz, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,19 - 3,05 (m, 2H), 2,15 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,43 - 1,27 (m, 2H), 1,14 - 0,96 (m, 5H), 0,65 (t, J=7,3 Hz, 3H)	0,83 D 457,5	A

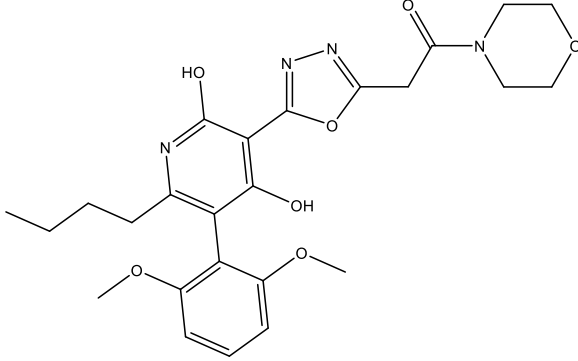
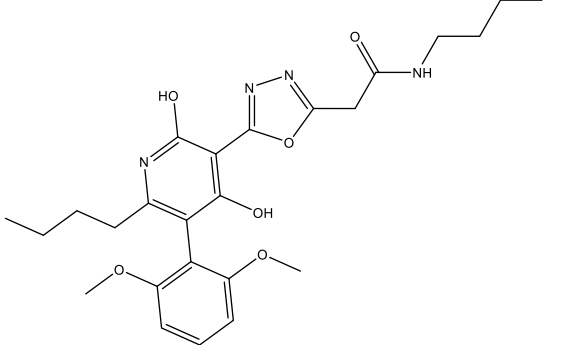
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
188		2-(5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-ciclopropilacetamida	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,37 (t, J=8,1 Hz, 1H), 6,75 (d, J=8,3 Hz, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,71 (s, 6H), 2,69 (br, s., 1H), 2,25 - 2,13 (m, 2H), 1,41 - 1,26 (m, 2H), 1,16 - 1,03 (m, 2H), 0,71 - 0,58 (m, 5H), 0,48 (br, s., 2H)	0,83 D 469,5	A
189		2-(5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-propilacetamida	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,35 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,3 Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,06 (q, J=6,3 Hz, 2H), 2,15 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,50 - 1,41 (m, 2H), 1,37 - 1,24 (m, 2H), 1,13 - 1,00 (m, 2H), 0,87 (t, J=7,2 Hz, 3H), 0,65 (t, J=7,3 Hz, 3H)	0,85 D 471,5	A

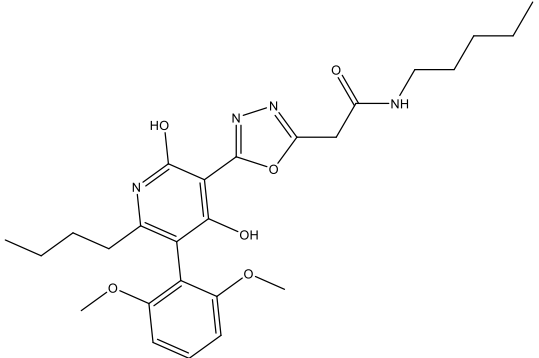
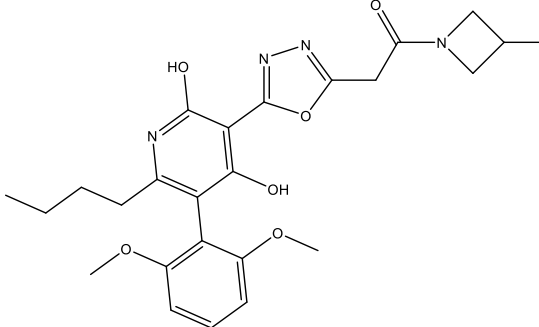
228/268

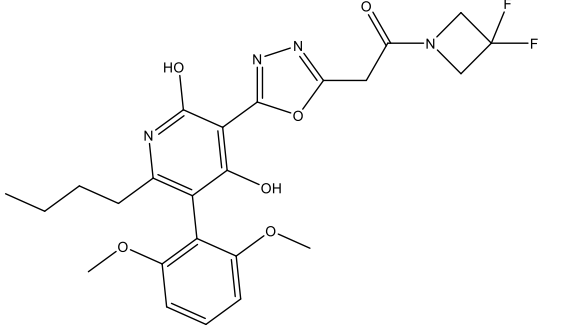
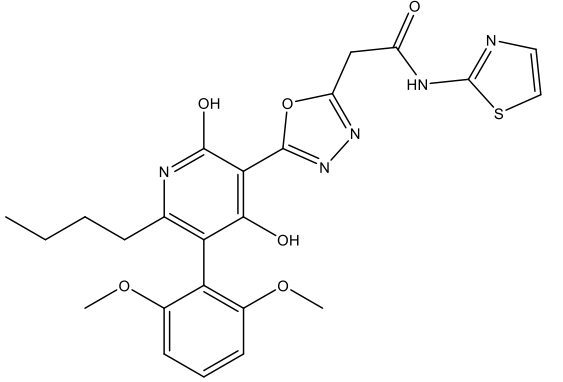
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
190		2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-N-(2-fluoroetil)acetamida	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,34 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,71 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,56 - 4,39 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,68 (s, 6H), 3,49 - 3,37 (m, 2H), 2,13 (br, s., 2H), 1,43 - 1,27 (m, 2H), 1,13 - 1,02 (m, 2H), 0,65 (t, J=7,2 Hz, 3H)	0,82 D 475,4	A
191		2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-N-(2,2-difluoroetil)acetamida	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,35 (t, J=8,1 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,22 - 5,88 (m, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,56 (t, J=16,4 Hz, 2H), 2,15 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,39 - 1,27 (m, 2H), 1,12 - 1,01 (m, 2H), 0,65 (t, J=7,4 Hz, 3H)	0,85 D 493,4	A

Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
192		2-(5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,35 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,08 (s, 2H), 4,02 - 3,90 (m, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,14 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,33 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,14 - 0,99 (m, 2H), 0,65 (t, J=7,3 Hz, 3H)	0,87 D 511,4	A
193		2-(5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(2-metoxietil)acetamida	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,35 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,3 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,38 (d, J=5,5 Hz, 4H), 3,27 (s, 3H), 2,15 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,33 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,15 - 1,03 (m, 2H), 0,65 (t, J=6,9 Hz, 3H)	0,81 D 487,5	B

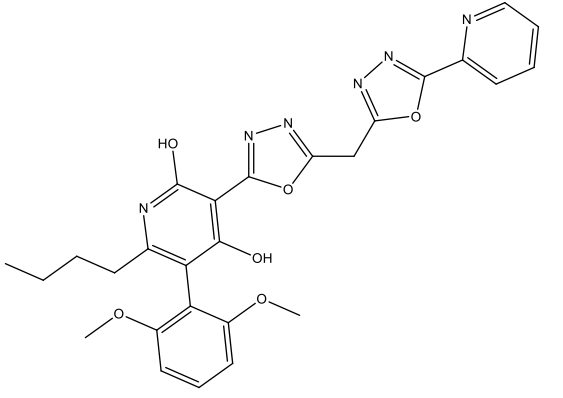
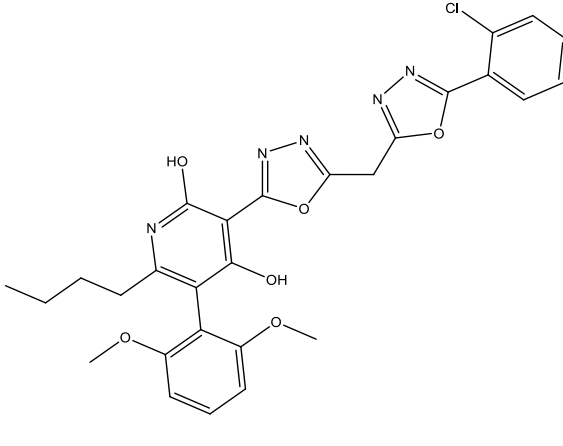
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
194		2-(5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-(pirrolidin-1-il)etan-1-ona	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,37 (t, J=8,5 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,58 (t, J=6,6 Hz, 2H), 2,16 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,98 - 1,72 (m, 6H), 1,39 - 1,27 (m, 2H), 1,13 - 1,05 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)	0,85 D 483,5	A
195		2-(5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-(piperidin-1-il)etan-1-ona	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,35 (t, J=8,1 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,51 - 3,39 (m, 4H), 2,15 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,59 (br, s., 4H), 1,47 (br, s., 2H), 1,36 - 1,25 (m, 2H), 1,14 - 1,01 (m, 2H), 0,65 (t, J=7,3 Hz, 3H)	0,89 D 497,5	A

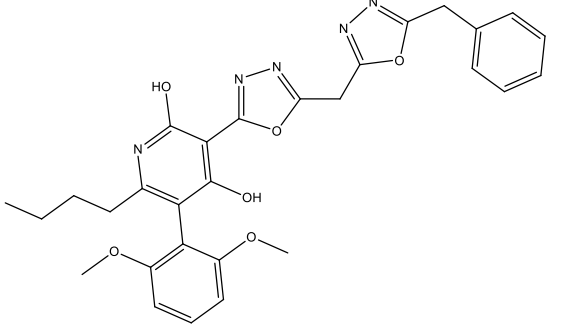
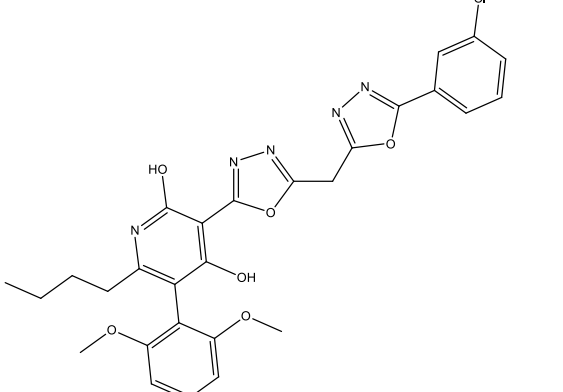
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
196		2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1-(morfolin-4-il)etan-1-ona	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,35 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,0 Hz, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,72 - 3,64 (m, 6H), 3,61 - 3,44 (m, 8H), 2,14 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,38 - 1,27 (m, 2H), 1,14 - 1,01 (m, 2H), 0,65 (t, J=7,2 Hz, 3H)	0,82 D 499,4	A
197		N-butil-2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}acetamida	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,19 (t, J=8,1 Hz, 1H), 6,61 (d, J=8,3 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,63 (s, 6H), 3,13 - 3,04 (m, 2H), 1,93 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,42 (quin, J=7,0 Hz, 2H), 1,36 - 1,23 (m, 6H), 1,14 - 1,02 (m, 2H), 0,89 (t, J=7,2 Hz, 3H), 0,67 (t, J=7,4 Hz, 3H)	0,94 D 485,4	A

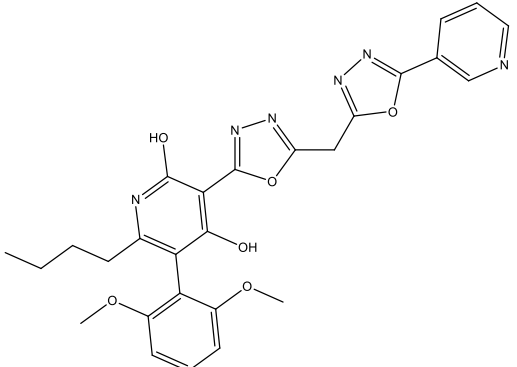
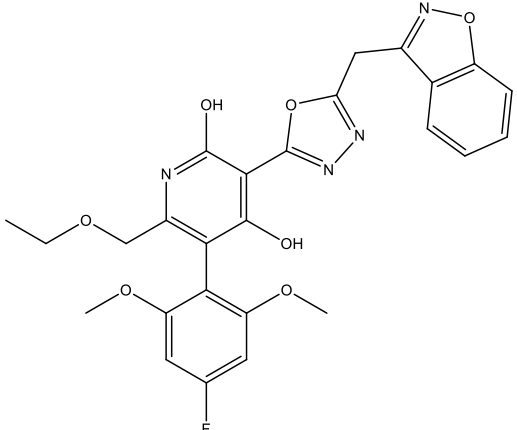
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
198		2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-N-pentilacetamida	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 8,28 (br, s., 1H), 7,39 - 7,24 (m, 1H), 6,72 (d, J=7,7 Hz, 2H), 3,92 (br, s., 2H), 3,68 (br, s., 6H), 3,09 (br, s., 2H), 2,14 (br, s., 2H), 1,43 (br, s., 2H), 1,36 - 1,20 (m, 6), 1,08 (d, J=7,2 Hz, 2H), 0,86 (br, s., 3H), 0,73 - 0,59 (m, 3H)	0,97 D 499,4	B
199		2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-(3-fluoroazetidín-1-il)etan-1-ona	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,35 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,5 Hz, 2H), 5,53 - 5,33 (m, 1H), 4,66 - 4,55 (m, 1H), 4,45 - 4,33 (m, 1H), 4,24 (d, J=14,6 Hz, 1H), 4,07 (d, J=6,9 Hz, 2H), 4,03 - 3,90 (m, 1H), 3,68 (s, 6H), 2,20 - 2,08 (m, 2H), 1,32 (d, J=7,2 Hz, 2H), 1,12 - 1,03 (m, 2H), 0,65 (t, J=7,0 Hz, 3H)	0,87 D 487,4	A

Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
200		2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1-(3,3-difluoroazetidín-1-il)etan-1-ona	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,34 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,71 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,75 (t, J=12,2 Hz, 2H), 4,34 (t, J=12,4 Hz, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,86 (br, s., 5H), 2,13 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,29 (quin, J=7,6 Hz, 2H), 1,11 - 0,96 (m, 2H), 0,61 (t, J=7,3 Hz, 3H)	0,91 D 505,3	A
201		2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-(1,3-tiazol-2-il)acetamida	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,53 (d, J=3,3 Hz, 1H), 7,37 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,29 (d, J=3,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,71 (s, 6H), 2,17 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,42 - 1,29 (m, 2H), 1,14 - 1,05 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,94 C 512,1	A

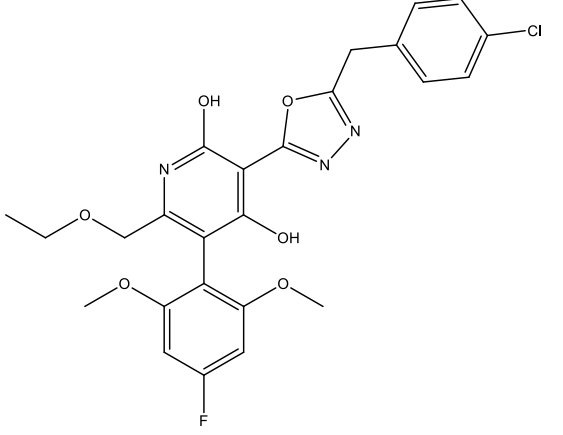
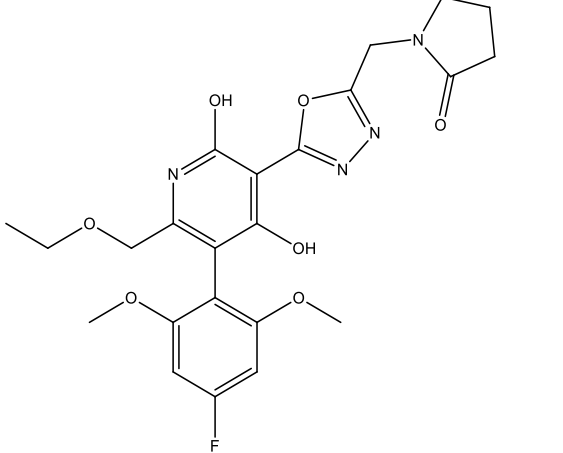
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
203		6-butil-3-{3-[(4-clorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,41 - 7,31 (m, 5H), 6,72 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,14 (s, 2H), 2,15 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,32 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,08 (q, J=7,0 Hz, 2H), 0,64 (t, J=7,3 Hz, 3H)	2,26 C 495,9	B
206		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-[[5-(piridin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 8,85 (d, J=5,2 Hz, 2H), 7,96 (d, J=5,0 Hz, 2H), 7,34 (t, J=8,1 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,99 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,12 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,40 - 1,28 (m, 2H), 1,14 - 1,03 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,6 Hz, 3H)	0,77 D 531,3	A

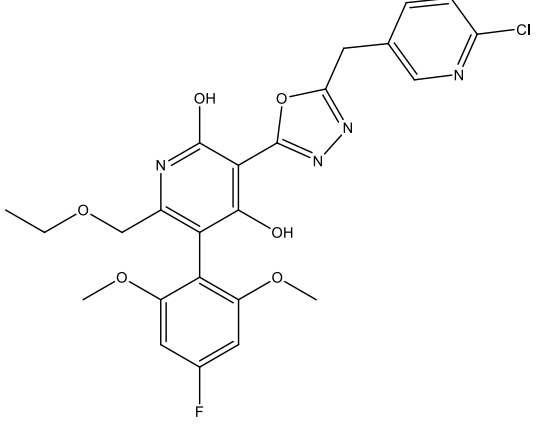
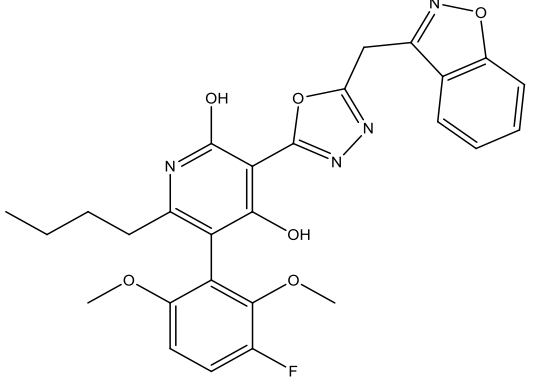
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
207		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-[[5-(piridina-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 8,79 (d, J=4,4 Hz, 1H), 8,21 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,08 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,70 - 7,61 (m, 1H), 7,35 (t, J=8,5 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,3 Hz, 2H), 5,00 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,14 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,45 - 1,29 (m, 2H), 1,11 - 1,04 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,4 Hz, 3H)	0,84 D 531,3	A
208		6-butil-3-(5-[[5-(2-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,99 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 1H), 7,68 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 1H), 7,36 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,5 Hz, 2H), 5,00 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,15 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,39 - 1,26 (m, 2H), 1,17 - 1,03 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	0,94 D 564,3	A

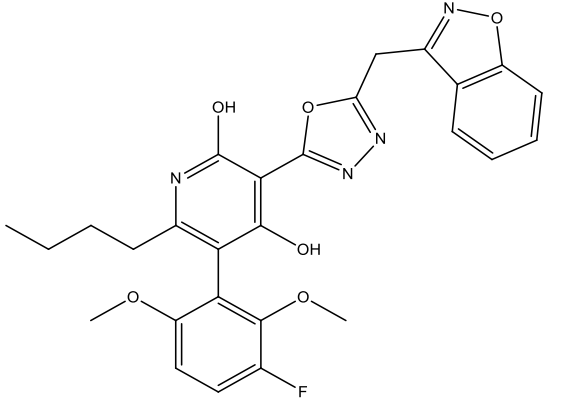
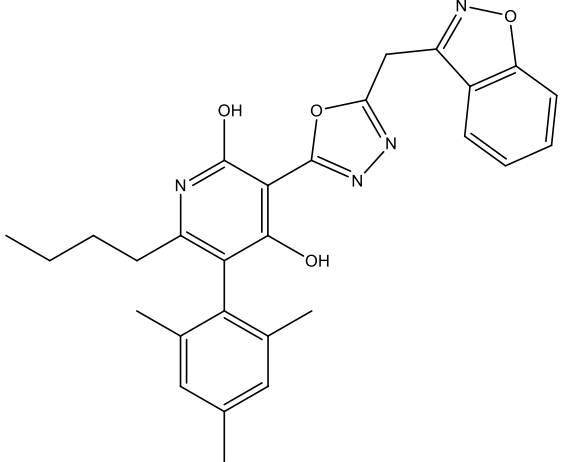
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
209		3-{5-[(5-benzil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,41 - 7,25 (m, 6H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,36 - 4,25 (m, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,35 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,17 - 1,05 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)	0,92 D 544,4	A
210		6-butil-3-(5-[[5-(3-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8,03 - 7,97 (m, 2H), 7,75 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 1H), 7,36 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,98 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,16 (br, s., 2H), 1,39 - 1,29 (m, 2H), 1,16 - 1,04 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)	2,17 C 564,1	B

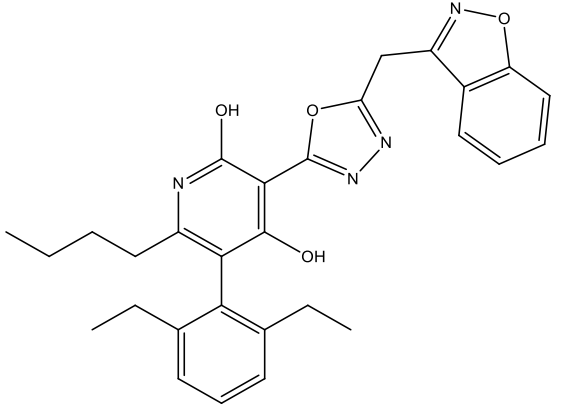
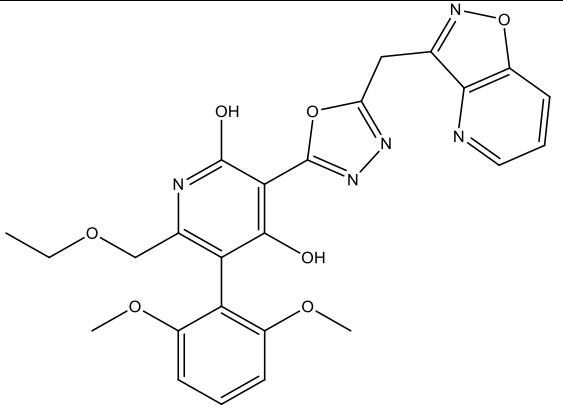
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
211		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-[[5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 9,19 (s, 1H), 8,83 (d, J=5,0 Hz, 1H), 8,39 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,71 - 7,62 (m, 1H), 7,36 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 5,00 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,40 - 1,24 (m, 2H), 1,13 - 1,00 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,87 C 531,1	B
213		3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-(etoximetil)-5-(4-fluoro-2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (400MHz, CDCl3) δ 7,92 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,63 - 7,54 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,73 (s, 6H), 3,53 (m, 2H), 1,25 (t, J=6,9 Hz, 3H)	1,96 C 523,1	A

238/268

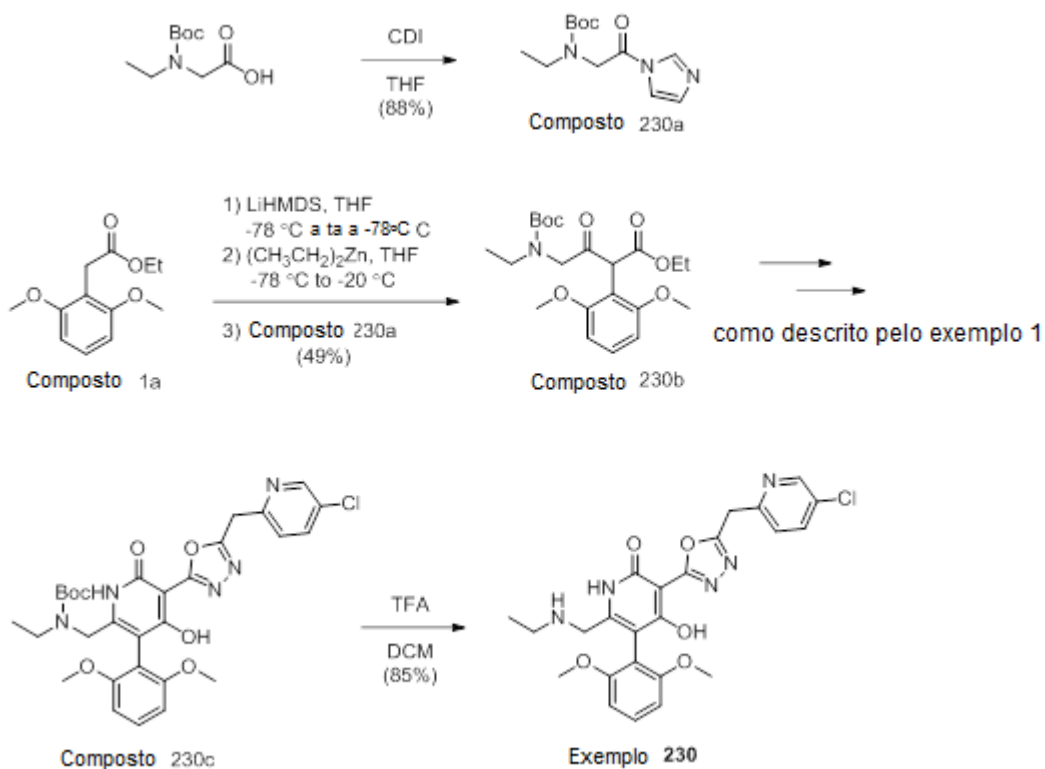
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
214		3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-(etoximetil)-5-(4-fluoro-2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol	1H RMN (400MHz, CDCl ₃) δ 7,33 (m, 4H), 6,39 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,73 (s, 6H), 3,53 (m, 2H), 1,25 (t, J=6,9 Hz, 3H)	2,10 C 516,1	A
215		1-({5-[6-(etoximetil)-5-(4-fluoro-2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)pirrolidin-2-ona	1H RMN (400MHz, CDCl ₃) δ 6,43 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,76 (s, 6H), 3,66 (m, 2H), 3,62 - 3,55 (m, 2H), 2,58 - 2,52 (m, 2H), 2,23 - 2,13 (m, 2H), 1,30 (t, J=6,9 Hz, 3H)	1,69 C 489,1	B

Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
216		3-[5-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-(etoximetil)-5-(4-fluoro-2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (400MHz, CDCl ₃) δ 8,46 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,38 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,75 (s, 6H), 3,58 (m, 2H), 1,29 (t, J=7,0 Hz, 3H)	1,89 C 517,1	A
220		3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-(3-fluoro-2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol (isômero 1)	¹ H RMN (400MHz, CDCl ₃) δ 7,78 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 2H), 7,31 - 7,24 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,01 - 3,91 (m, 2H), 3,74 (m, 3H), 3,64 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 0,70 (t, J=7,2 Hz, 3H)	2,09 C 521,1	B

Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
221		3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-(3-fluoro-2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol (isômero 2)	¹ H RMN (400MHz, CDCl ₃) δ 7,78 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 7,32 - 7,25 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,01 - 3,91 (m, 2H), 3,74 (m, 3H), 3,64 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 0,70 (t, J=7,3 Hz, 3H)	2,09 C 521,1	A
225		3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-(2,4,6-trimetilfenil)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11,86 (br, s., 1H), 7,99 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,80 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,74 - 7,68 (m, 1H), 7,44 (t, J=7,3 Hz, 1H), 6,96 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,35 (br, s., 23H), 2,52 (br, s., 6H), 2,28 (s, 3H), 2,15 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,40 - 1,31 (m, 2H), 1,18 - 1,08 (m, 2H), 0,71 (t, J=7,2 Hz, 3H)	2,29 A 485,3	B

Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	Faixa de potência de EC ₅₀ de cAMP de hAPJ (nM)
226		3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-(2,6-diethylfenil)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (400MHz, CDCl ₃) δ 12,34 (br, s., 1H), 10,84 (br, s., 1H), 7,86 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 2H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 7,21 (d, J=7,7 Hz, 2H), 4,71 (s, 2H), 2,38 (q, J=7,6 Hz, 4H), 2,30 - 2,22 (m, 2H), 1,51 (dt, J=15,6, 7,7 Hz, 2H), 1,28 - 1,20 (m, 2H), 1,11 (t, J=7,6 Hz, 6H), 0,77 (t, J=7,4 Hz, 3H)	1,12 D 499,4	A
228		5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-(5-[[1,2]oxazolo[4,5-b]piridin-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8,77 (d, J=4,3 Hz, 1H), 8,34 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,75 (dd, J=8,5, 4,3 Hz, 1H), 7,35 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,28 (q, J=6,9 Hz, 2H), 1,00 (t, J=6,9 Hz, 3H)	1,21 A 506,2	A

Exemplo 230. 3-{5-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-[(etilamino)metil]piridina-2,4-diol



[00855] Composto 230a. (2-(1H-imidazol-1-il)-2-oxoetil)(etil)carbamato de terc-butila

[00856] A uma solução de ácido 2-((terc-butoxicarbonil)(etil)amino)acético (200 mg, 0,98 mmol) em THF (2 mL) foi adicionado CDI (180 mg, 1,1 mmol) e a mistura reacional agitada durante 18h. A mistura reacional foi diluída com água e extraída com EtOAc (3x). Os extratos combinados foram secados ($MgSO_4$) filtrados e concentrados sob pressão reduzida para gerar o Composto 230a (220 mg, 0,87 mmol, 88% de produção) como um óleo amarelo. LCMS (Método E) Tr = 1,58 min, m/z = 252,2 (M-H).

Composto 230b. 4-((terc-butoxicarbonil)(etil)amino)-2-(2,6-dimetoxifenil)-3-oxobutanoato de etila

[00857] A uma solução de composto 1a (0,90 g, 4,0 mmol) em THF (5 mL) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ foi adicionada gota a gota LiHMDS de 1M em THF (5,6 mL, 5,6 mmol) e a mistura reacional agitada durante 10 minutos em

seguida deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada durante 1h. A mistura reacional foi resfriada novamente para -78 °C em seguida uma solução a 2M de dietilzinco em hexano (2,8 mL, 5,6 mmol) foi adicionada gota a gota. A mistura reacional foi agitada durante 10 minutos em seguida deixada aquecer para -20 °C. Uma solução de composto 230a (1,2 g, 4,8 mmol) em THF (1 mL) foi adicionada gota a gota e a mistura reacional agitada a -20 °C durante 20 minutos em seguida extinguida pela adição de HCl a 1N. A mistura reacional foi extraída com DCM (2x) e os extratos orgânicos foram secados (MgSO₄) filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel eluindo com 0 a 30% de EtOAc/hexanos para fornecer o composto 230b (0,81g, 2,0 mmol, 49% de produção) como um sólido branco. LCMS (Método E) Tr = 1,99 min, *m/z* = 410,3 (M+H).

Composto 230c. N-[(5-{5-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-3-(2,6-dimetoxifenil)-4,6-di-hidroxipiridin-2-il)metil]-N-etilcarbamato de terc-butila

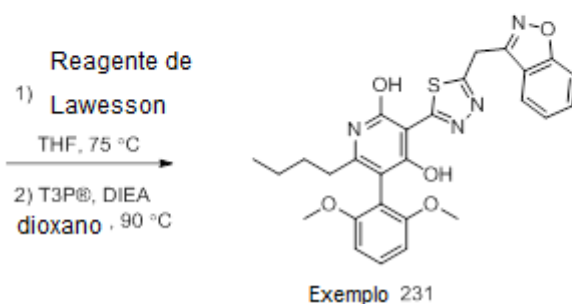
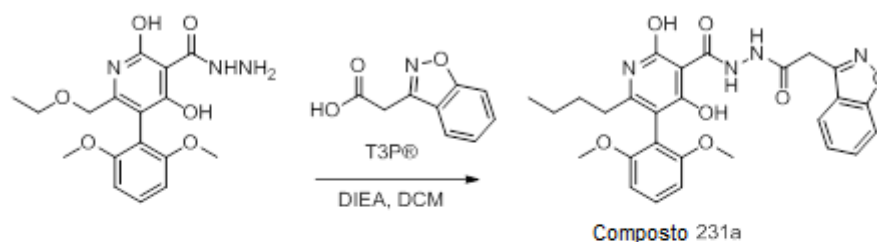
[00858] O Composto 230c foi preparado a partir do composto 230b como descrito no procedimento geral fornecido pelo exemplo 1 em 5% de produção total. LCMS (Método A) Tr = 1,76 min, *m/z* = 598,4 (M+H), ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,53 (s, 1H), 8,03 - 7,87 (m, 1H), 7,54 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,33 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,70 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,95 (br, m, 1H), 3,72 (br,m,, 2H), 2,78 (br, m,, 2H), 2,51 (br, s,, 6H), 1,26 (s, 4H), 1,30 (s, 5H), 0,77 (br, s,, 3H).

Exemplo 230. 3-{5-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-[(etilamino)metil]piridina-2,4-diol

[00859] A uma solução de composto 230b (13 mg, 0,022 mmol) em DCM (1 mL) foi adicionado TFA (0,1 mL) e a mistura reacional agitada durante 24h. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo purificado por HPLC preparativa para fornecer o Exemplo

230 (10 mg, 0,019 mmol, 85% de produção) como um sólido branco. LCMS (Método A) Tr = 0,95 min, m/z = 498.1 (M+H). ^1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 8,56 (s, 1H), 7,97 (d, $J=6,8$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J=8,3$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 4,56 (s, 2H), 2,55 (m, 8H), 2,47 (br. s., 2H), 0,89 (t, $J=6,7$ Hz, 3H). Faixa de potência A de EC50 de cAMP de AJP humano.

Exemplo 231. 3-{5-[(1,2-benzoxazol-3-il)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridina-2,4-diol



Composto 231a. N'-(2-(benzo[d]isoxazol-3-il)acetil)-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxinicotino-hidrazida

[00860] A uma mistura de 5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-2,4-di-hidroxinicotino-hidrazida (80 mg, 0,22 mmol, preparado pelos procedimentos gerais fornecidos pelo exemplo 1) e ácido 2-(benzo[d]isoxazol-3-il)acético (47 mg, 0,26 mmol) em DCM (1 mL) foi adicionado e base de Hunig (0,058 mL, 0,33 mmol) seguido por uma solução de 50% de T3P® em acetato de etila (0,20 mL, 0,33 mmol) e a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 1,5h. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto 231a (82 mg, 0,16 mmol, 71% de produção) como um sólido branco. LCMS

(Método D) Tr = 0,82 min, m/z = 517,2 (M+H).

Exemplo 231. 3-{5-[(1,2-benzoxazol-3-il)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridina-2,4-diol

[00861] A uma solução de composto 231a (82 mg, 0,16 mmol) em THF (2 mL) foi adicionado reagente de Lawesson (64 mg, 0,16 mmol) e a mistura foi aquecida a 75 °C durante 1 horas. A mistura foi deixada aquecer para temperatura ambiente em seguida concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em dioxano (1 mL) em seguida base de Hunig (0,069 mL, 0,39 mmol) foi adicionado seguido por uma solução de 50% de T3P® em acetato de etila (0,23 mL, 0,39 mmol) e a mistura reacional foi aquecida a 90 °C durante 0,5 horas. A mistura reacional foi deixada aquecer para temperatura ambiente em seguida concentrada sob pressão reduzida e o resíduo purificado por HPLC preparativa para fornecer o Exemplo 231 (56 mg, 0,11 mmol, 69 % de produção) como um sólido branco. LCMS (Método A) Tr = 2,013 min, m/z = 521,0 (M+H). ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,85 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,78 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,69 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,48 - 7,32 (m, 2H), 6,75 (d, J=8,5 Hz, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,28 (q, J=6,9 Hz, 2H), 1,00 (t, J=7,0 Hz, 3H). Faixa de potência B de EC₅₀ de cAMP de AJP humano.

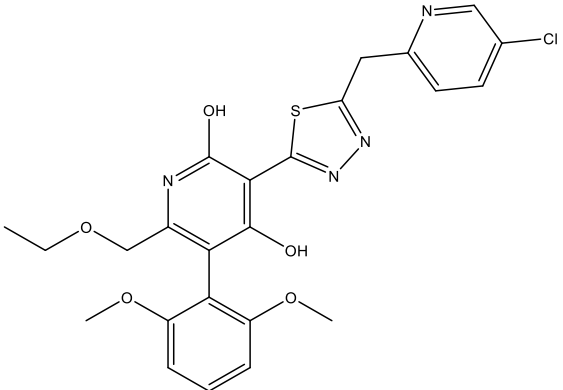
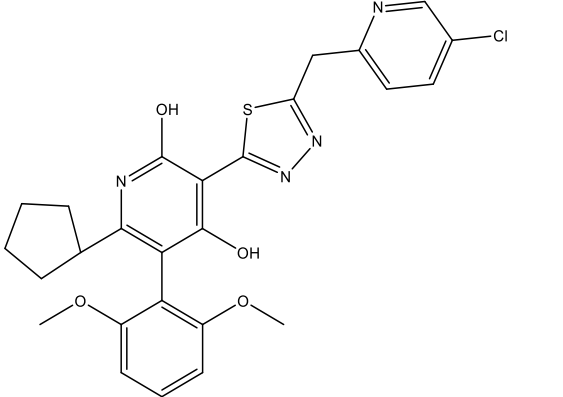
[00862] Os Exemplos 232 - 235 foram preparados pelos procedimentos gerais fornecidos pelo exemplo 231.

[00863] Os Exemplos 236 - 245 foram preparados pelos procedimentos gerais fornecidos pelo exemplo 1.

[00864] Os Exemplos 246 - 251 foram preparados pelos procedimentos gerais fornecidos pelo exemplo 137.

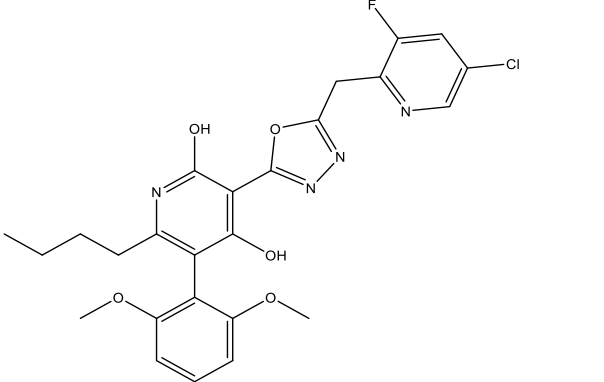
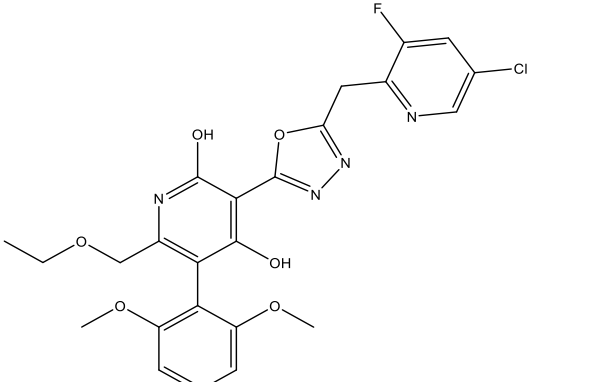
[00865] Os Exemplos 252 - 273 foram preparados pelos procedimentos gerais fornecidos pelo exemplo 177.

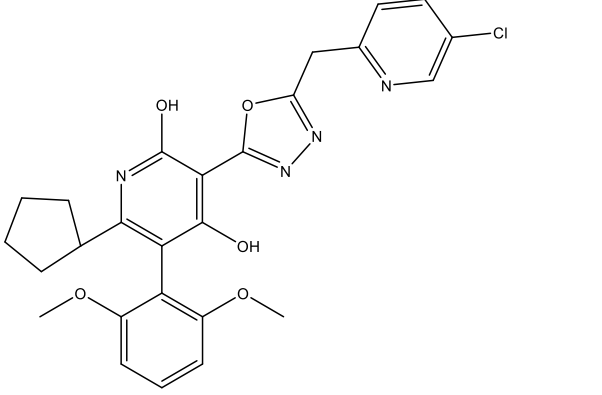
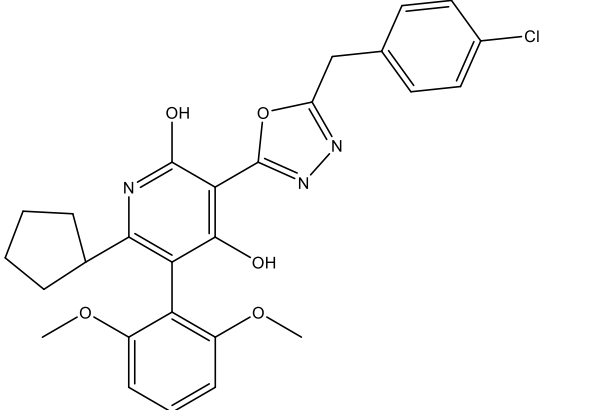
[00866] Os Exemplos 274 - 276 foram preparados pelos procedimentos gerais fornecidos pelo exemplo 222.

Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ (nM) Faixa de potência
232		3-{5-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 8,58 (s, 1H), 7,92 (dd, J=8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,37 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,89 - 3,71 (m, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,26 (q, J=7,0 Hz, 2H), 0,97 (t, J=6,9 Hz, 3H)	1,909 A 515,2	A
233		3-{5-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-6-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 7,95 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,56 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,35 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,67 (s, 6H), 2,55 (s, 9H), 1,73 (br, s., 6H), 1,66 (br, s., 3H), 1,38 (br, s., 3H)	2,068 A 525,3	B

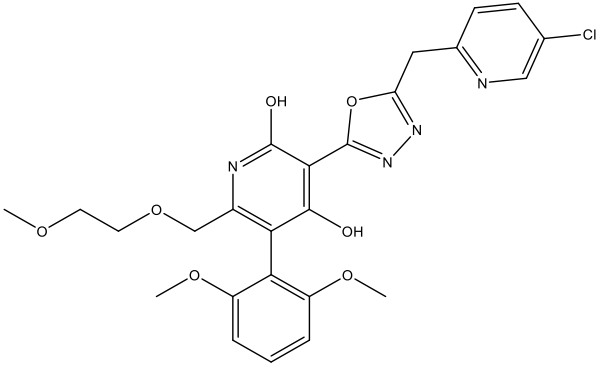
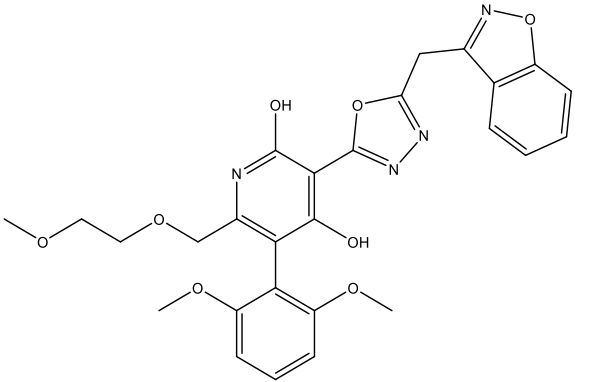
247/268

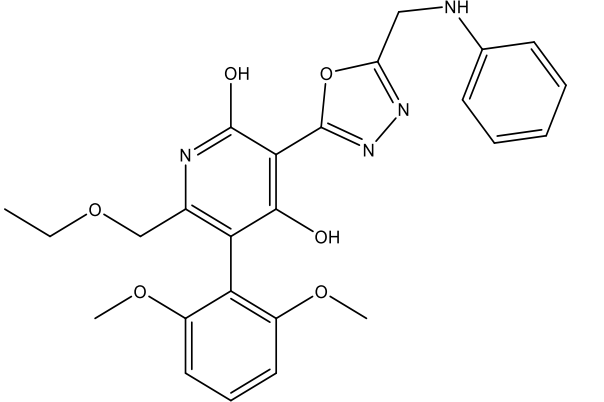
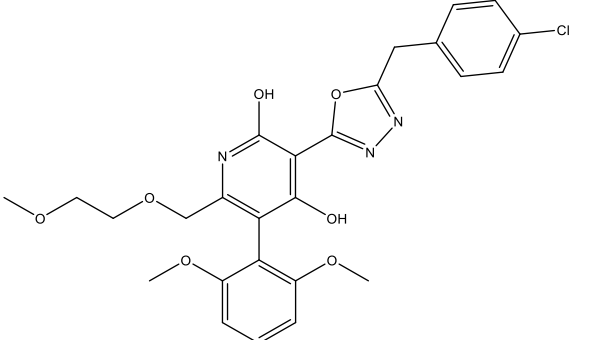
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ (nM) Faixa de potência
234		3-[5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,45 - 7,27 (m, 5H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,68 (s, 6H), 3,26 (q, J=6,6 Hz, 2H), 0,98 (t, J=7,0 Hz, 3H)	2,341 A 514,3	B
235		N-([5-[5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-2,4-di-hidroxipiridin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-il]metil)piridina-2-carboxamida	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 9,79 (t, J=6,0 Hz, 1H), 8,69 (d, J=4,3 Hz, 1H), 8,14 - 7,95 (m, 2H), 7,76 - 7,53 (m, 1H), 7,37 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,91 (d, J=6,0 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,78 - 3,69 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,26 (q, J=7,0 Hz, 2H), 3,16 (s, 2H), 0,97 (t, J=6,9 Hz, 3H)	1,656 A 524,1	B

Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ (nM) Faixa de potência
236		6-butil-3-{5-[(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8,49 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,18 (dd, J=9,5, 1,8 Hz, 1H), 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,15 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,33 (quin, J=7,5 Hz, 2H), 1,16 - 1,03 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,80 A 515,0	A
237		3-{5-[(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8,50 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,19 (dd, J=9,5, 1,8 Hz, 1H), 7,38 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,28 (q, J=7,0 Hz, 2H), 1,00 (t, J=7,0 Hz, 3H)	1,69 A 517,1	A

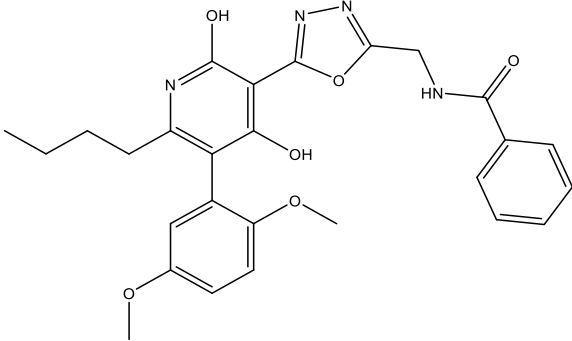
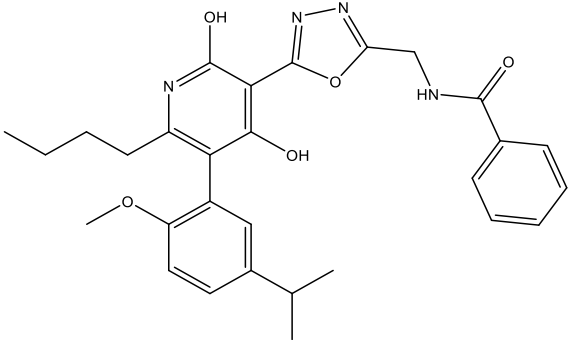
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ (nM) Faixa de potência
238		3-{5-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 8,60 - 8,51 (m, 1H), 7,97 (dd, J=8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,34 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,68 (s, 6H), 1,71 (br, s., 6H), 1,63 (br, s., 3H), 1,37 (br, s., 2H)	1,722 A 509,3	A
239		3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,47 - 7,33 (m, 4H), 7,27 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,67 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,30 (br, s., 2H), 2,55 (s, 6H), 1,67 (br, s., 5H), 1,58 (br, s., 2H), 1,34 (br, s., 2H)	1,983 A 508,1	A

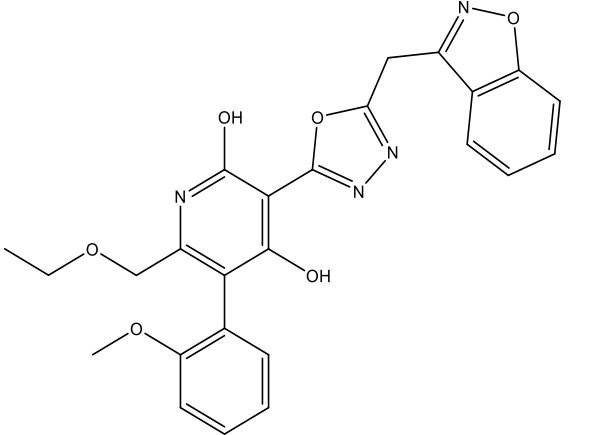
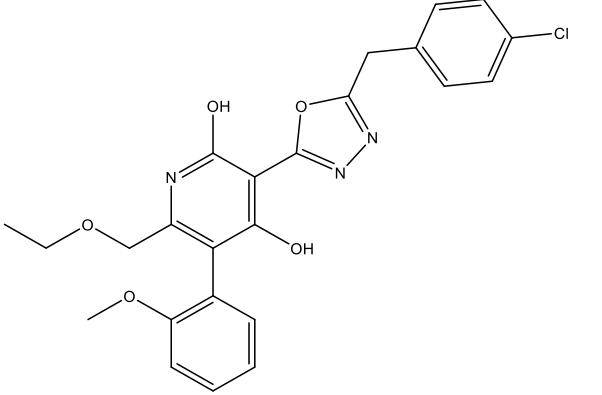
250/268

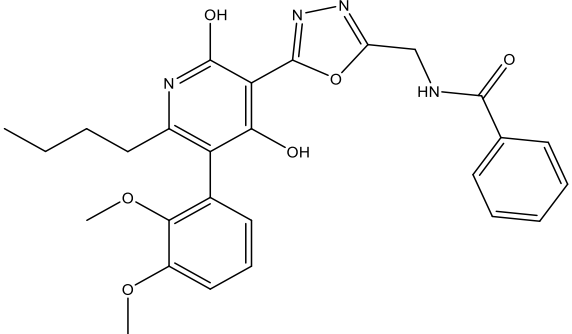
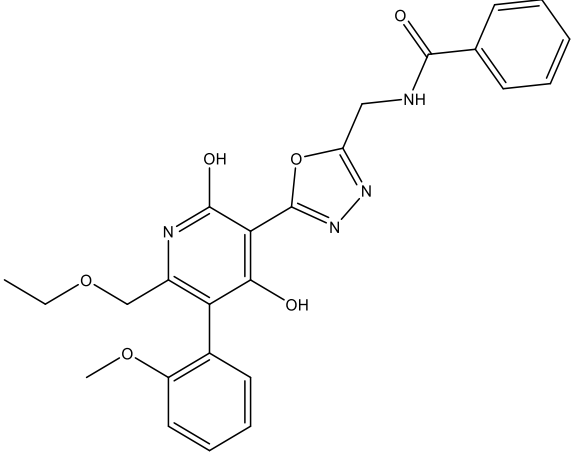
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ (nM) Faixa de potência
240		3-{5-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-[(2-metoxietóxi)metil]piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 11,37 (s, 1H), 8,57 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,98 (dd, J=8,4, 2,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,37 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,38 (dd, J=6,5, 3,4 Hz, 2H), 3,36 - 3,32 (m, 2H), 3,19 (s, 3H)	1,25 D 529,3	A
242		3-{5-[(1,2-benzoxazol-3-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-[(2-metoxietóxi)metil]piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 11,79 (br, s., 1H), 11,41 (s, 1H), 7,97 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,43 (t, J=7,3 Hz, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 1H), 6,73 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,38 (br, s., 4H), 3,19 (s, 3H)	1,31 D 535,2	B

Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ (nM) Faixa de potência
243		5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-{5-[(fenilamino)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,35 (t, J=8,2 Hz, 1H), 7,11 (t, J=7,8 Hz, 2H), 6,77 - 6,66 (m, 4H), 6,61 (t, J=7,2 Hz, 1H), 4,60 (br, s., 2H), 3,94 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,35 - 3,22 (m, 2H), 1,00 (t, J=7,0 Hz, 3H)	1,669 A 479,1	B
244		3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-[(2-metoxietóxi)metil]piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 11,35 (s, 1H), 7,52 - 7,31 (m, 4H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,70 (s, 6H), 3,41 - 3,30 (m, 4H), 3,19 (s, 3H)	2,050 E 526,3	B

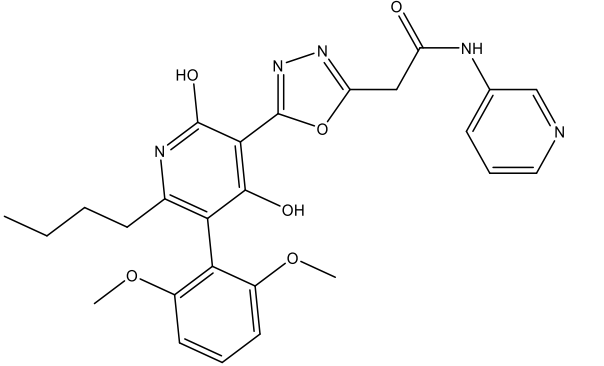
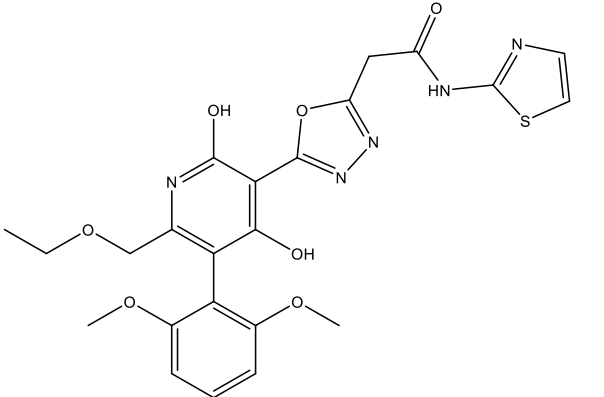
252/268

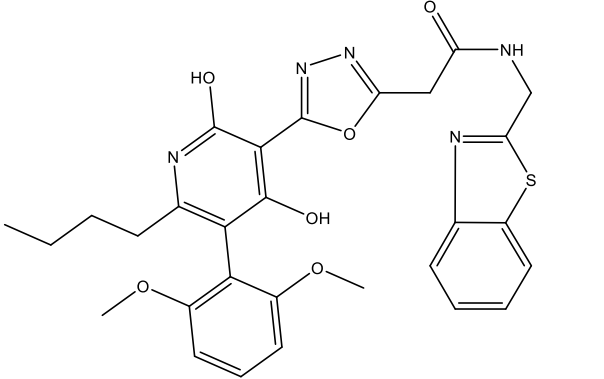
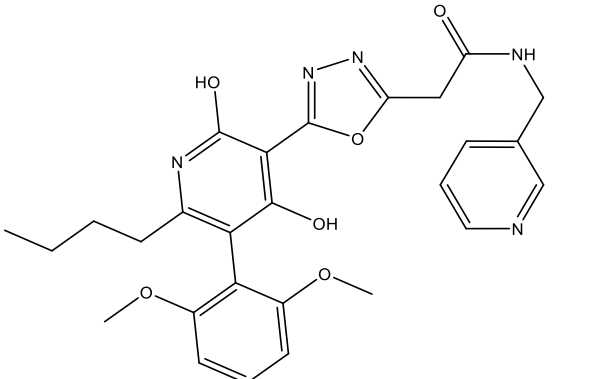
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ (nM) Faixa de potência
246		N-({5-[6-butil-5-(2,5-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)benzamida	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9,35 (br, s., 1H), 7,88 (d, J=7,5 Hz, 2H), 7,64 - 7,41 (m, 3H), 6,97 - 6,81 (m, 2H), 6,63 (br, s., 1H), 4,71 (d, J=4,5 Hz, 2H), 2,55 (s, 6H), 2,26 - 1,97 (m, 2H), 1,42 - 1,28 (m, 2H), 1,16 - 1,02 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,51 A 505,0	A
247		N-[(5-{6-butil-2,4-di-hidróxi-5-[2-metóxi-5-(propan-2-il)fenil]piridin-3-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]benzamida	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9,34 (t, J=5,3 Hz, 1H), 7,90 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,63 - 7,45 (m, 3H), 7,22 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,07 - 6,90 (m, 2H), 4,78 (d, J=5,2 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,92 - 2,78 (m, 1H), 2,28 - 2,06 (m, 2H), 1,44 - 1,31 (m, 2H), 1,18 (t, J=5,9 Hz, 6H), 1,12 - 1,02 (m, 2H), 0,65 (t, J=7,2 Hz, 3H)	2,09 A 517,1	A

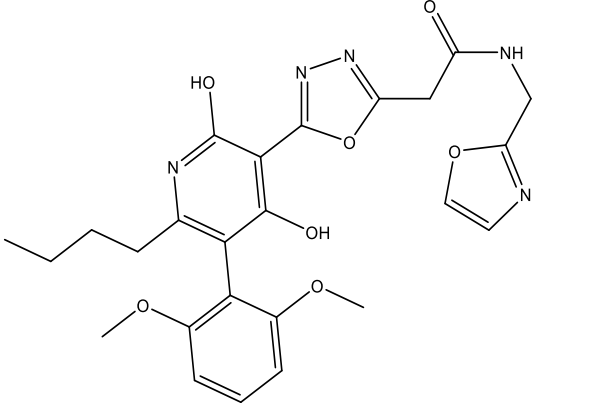
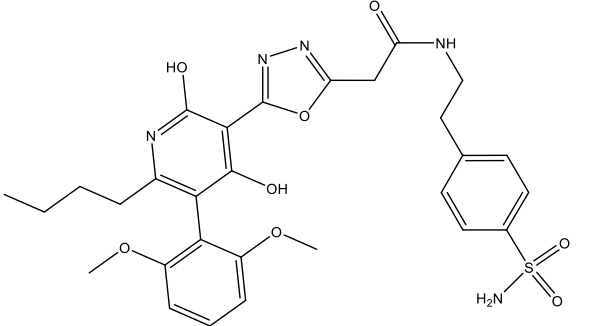
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ (nM) Faixa de potência
248		3-{5-[(1,2-benzoxazol-3-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-(2-metoxifenil)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,95 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,78 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,74 - 7,65 (m, 1H), 7,46 - 7,35 (m, 2H), 7,19 - 7,12 (m, 1H), 7,08 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,01 - 6,93 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,09 - 3,89 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,28 (quin, J=6,7 Hz, 2H), 0,99 (t, J=7,0 Hz, 4H)	1,48 A 475,0	A
249		3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-(etoximetil)-5-(2-metoxifenil)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,50 - 7,31 (m, 5H), 7,18 - 6,89 (m, 3H), 4,36 (s, 2H), 4,09 - 3,88 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,34 - 3,11 (m, 2H), 0,99 (t, J=6,9 Hz, 3H)	1,71 A 468,2	A

Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ (nM) Faixa de potência
250		N-({5-[6-butil-5-(2,3-dimetoxyfenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)benzamida	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 9,33 (br, s., 1H), 7,90 (d, J=7,4 Hz, 2H), 7,60 - 7,46 (m, 4H), 7,12 - 6,95 (m, 2H), 6,66 (d, J=6,6 Hz, 1H), 4,72 (d, J=5,0 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,18 - 2,04 (m, 2H), 1,91 (s, 2H), 1,37 (d, J=6,9 Hz, 2H), 1,15 - 1,03 (m, 3H)	1,48 A 505,4	A
251		N-({5-[6-(etoximetil)-2,4-dihidróxi-5-(2-metoxifenil)piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)benzamida	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 9,26 (t, J=5,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,58 - 7,45 (m, 4H), 7,30 - 7,21 (m, 1H), 7,06 - 6,87 (m, 3H), 4,68 (d, J=5,5 Hz, 2H), 3,98 - 3,79 (m, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,27 (q, J=6,6 Hz, 2H), 1,07 - 0,90 (m, 3H)	1,30 A 477,0	A

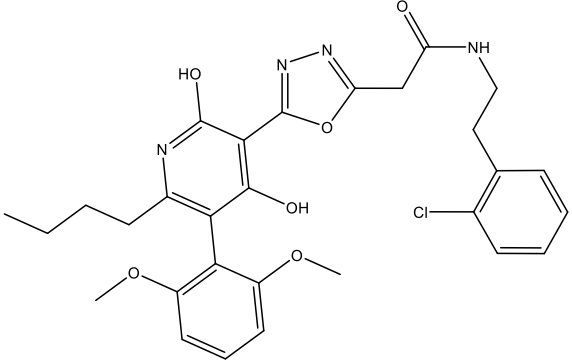
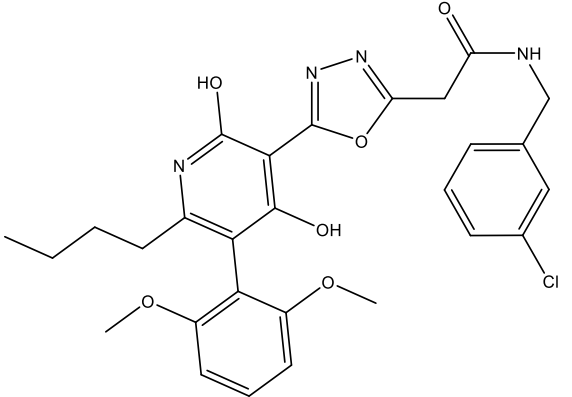
255/268

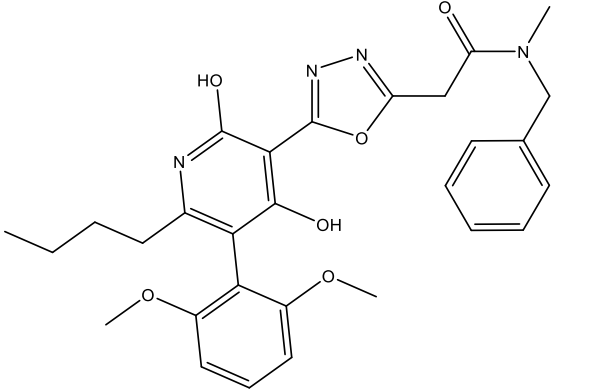
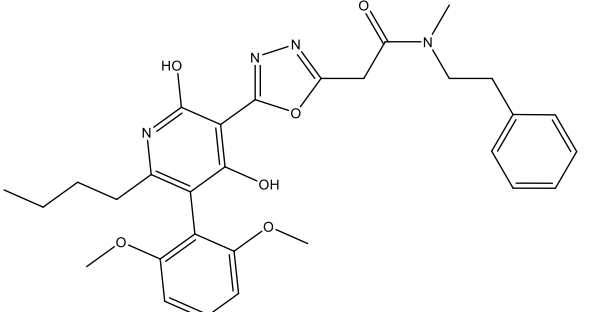
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ (nM) Faixa de potência
252		2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-N-(piridin-3-il)acetamida	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 10,78 (NH), 8,79 (br, s., 1H), 8,34 (br, s., 1H), 8,07 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 1H), 7,37 (t, J=8,5 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,2 Hz, 2H), 1,42 - 1,27 (m, 2H), 1,15 - 1,02 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,40 A 506,2	A
253		2-[5-[5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-N-(1,3-tiazol-2-il)acetamida	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,53 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,38 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,29 (d, J=3,0 Hz, 1H), 6,75 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,28 (q, J=6,9 Hz, 2H), 1,00 (t, J=7,0 Hz, 3H),	1,18 C 514,1	A

Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ (nM) Faixa de potência
254		N-[(1,3-benzotiazol-2-yl)methyl]-2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyfenil)-2,4-di-hidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}acetamida	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9,43 - 9,30 (NH), 8,07 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,97 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 1H), 7,44 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,36 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,76 (d, J=5,8 Hz, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,44 - 1,29 (m, 2H), 1,16 - 1,03 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,617 A 576,2	A
255		2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyfenil)-2,4-di-hidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-[(piridin-3-il)metil]acetamida	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8,92 (NH), 8,53 (s, 1H), 8,48 (d, J=4,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,44 - 7,26 (m, 2H), 6,73 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,38 (d, J=5,5 Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,14 (d, J=7,3 Hz, 2H), 1,41 - 1,27 (m, 2H), 1,13 - 1,04 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,358 A 520,2	A

Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ (nM) Faixa de potência
256		2-(5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-[(1,3-oxazol-2-il)metil]acetamida	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 9,03 (NH), 8,06 (s, 1H), 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,46 (d, J=5,8 Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,15 (br, s., 2H), 1,40 - 1,29 (m, 2H), 1,15 - 1,03 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,596 B 510,2	A
257		2-(5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-[2-(4-sulfamoifenil)etil]acetamida	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 8,47 (NH), 7,77 (d, J=7,9 Hz, 2H), 7,45 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,39 - 7,28 (m, 1H), 6,78 - 6,63 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,75 - 3,64 (m, 6H), 3,54 - 3,32 (m, 2H), 2,85 (t, J=7,0 Hz, 2H), 2,23 - 2,11 (m, 2H), 1,41 - 1,25 (m, 2H), 1,16 - 1,01 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,862 A 612,1	A

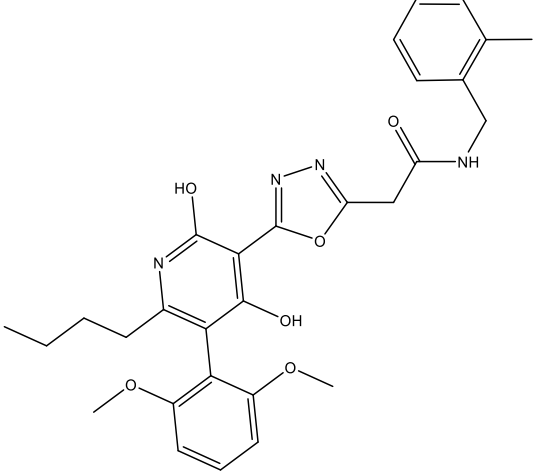
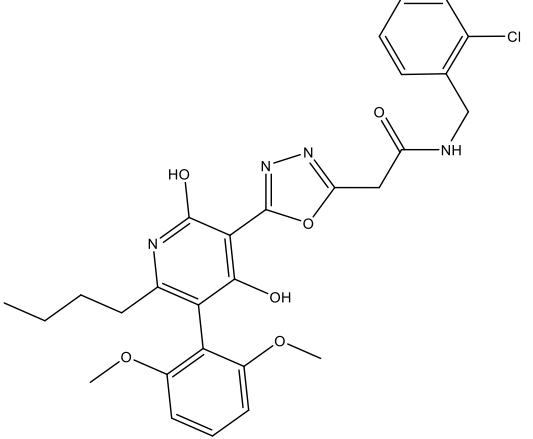
258/268

Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ (nM) Faixa de potência
258		2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-[2-(2-clorofenil)etil]acetamida	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 8,48 (NH), 7,43 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J=5,2 Hz, 2H), 7,32 - 7,23 (m, 2H), 6,74 (d, J=8,2 Hz, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,36 (d, J=6,4 Hz, 2H), 2,89 (t, J=6,9 Hz, 2H), 2,15 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,40 - 1,27 (m, 2H), 1,19 - 1,02 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,806 A 567,1	A
259		2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-[(3-clorofenil)metil]acetamida	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 8,90 (NH), 7,43 - 7,21 (m, 5H), 6,73 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,35 (d, J=5,5 Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,15 (t, J=7,0 Hz, 2H), 1,43 - 1,27 (m, 2H), 1,18 - 0,99 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,749 A 553,1	A

Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ (nM) Faixa de potência
260		N-benzil-2-(5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-metilacetamida	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,57 - 7,23 (m, 6H), 6,72 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,12 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,39 - 1,26 (m, 2H), 1,14 - 1,00 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,701 A 533,2	A
261		2-(5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-metil-N-(2-feniletil)acetamida	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,43 - 7,15 (m, 6H), 6,74 (d, J=7,6 Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,70 (br, s., 6H), 2,93 (t, J=7,3 Hz, 2H), 2,79 (t, J=7,3 Hz, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 1,09 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,66 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,778 A 546,9	A

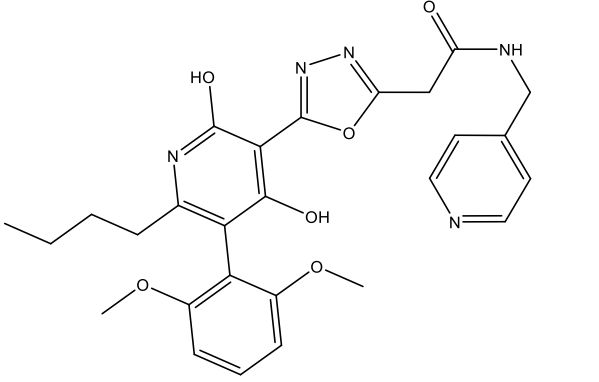
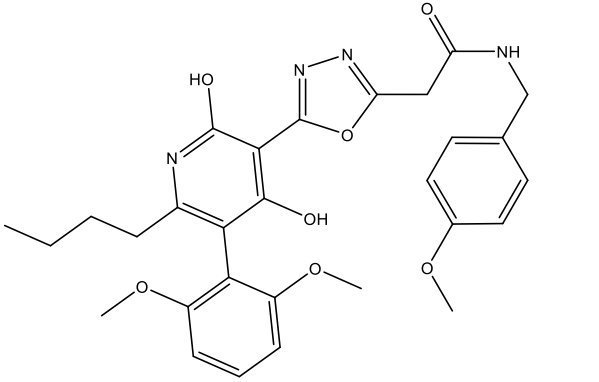
260/268

Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ (nM) Faixa de potência
262		2-(5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(prop-2-in-1-il)acetamida	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 8,81 (NH), 7,37 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,00 (d, J=1,0 Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,18 (s, 1H), 2,16 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,40 - 1,28 (m, 2H), 1,14 - 1,04 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,729 A 467,1	A
263		2-(5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)acetamida	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,36 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,3 Hz, 2H), 6,24 (br, s., 1H), 4,15 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,20 (s, 3H), 2,15 (t, J=1,0 Hz, 2H), 1,36 - 1,27 (m, 2H), 1,10 - 1,01 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,736 A 509,1	A

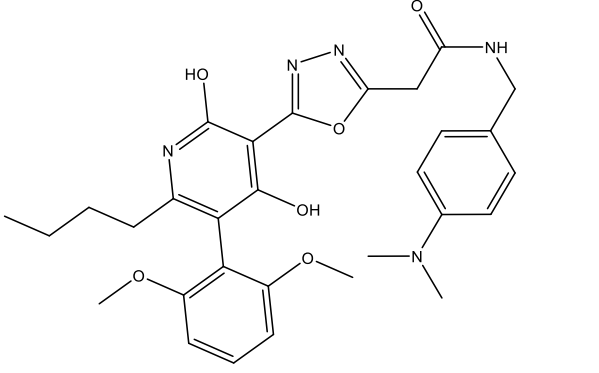
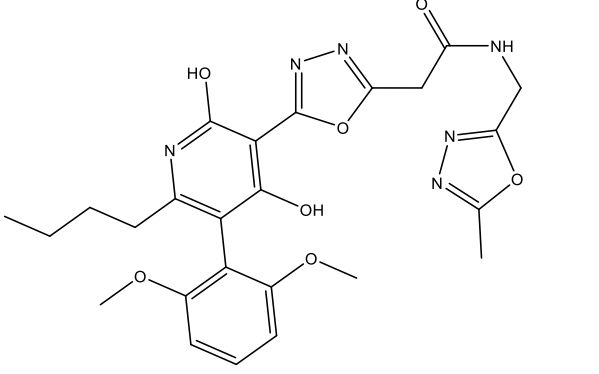
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ (nM) Faixa de potência
264		2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-[(2-metilfenil)metil]acetamida	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8,73 (NH), 7,37 (t, J=8,2 Hz, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 7,23 - 7,12 (m, 3H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,32 (d, J=5,2 Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,16 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,37 - 1,26 (m, 2H), 1,17 - 0,98 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,743 A 533,2	A
265		2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-[(2-clorofenil)metil]acetamida	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8,90 (NH), 7,46 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,40 - 7,25 (m, 3H), 6,74 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,41 (d, J=5,8 Hz, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,70 (s, 5H), 2,16 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,39 - 1,28 (m, 2H), 1,15 - 0,99 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)	2,009 A 553,1	A

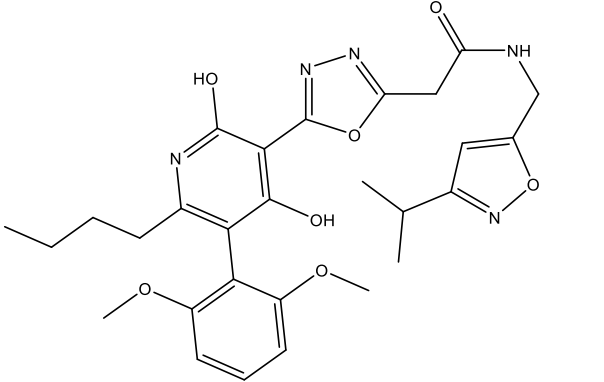
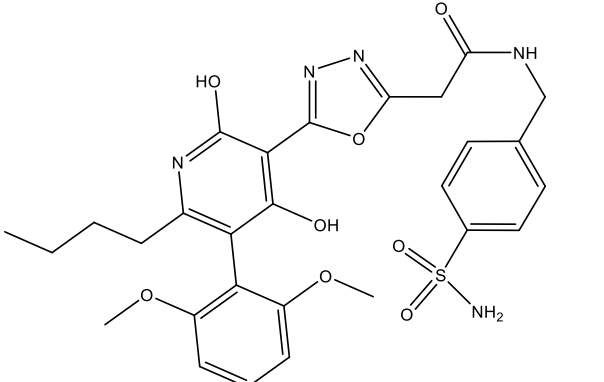
262/268

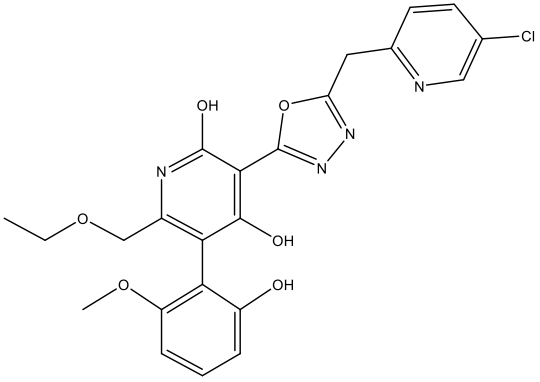
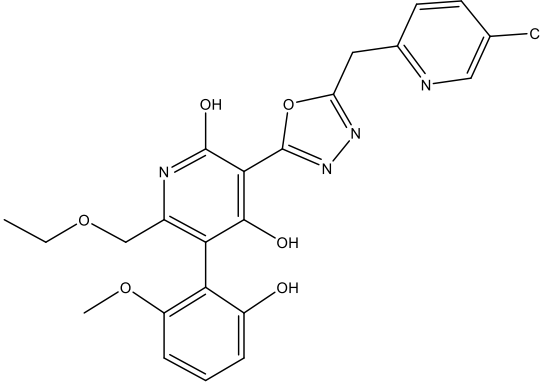
Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ (nM) Faixa de potência
266		2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-[(4-clorofenil)metil]acetamida	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8,90 (NH), 7,49 - 7,30 (m, 5H), 6,74 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,33 (d, J=5,5 Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,18 (t, J=1,0 Hz, 2H), 1,43 - 1,28 (m, J=7,0 Hz, 2H), 1,15 - 1,03 (m, J=7,0 Hz, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,750 A 553,3	A
267		2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-[2-(4-clorofenil)etil]acetamida	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8,41 (NH), 7,35 (d, J=7,9 Hz, 3H), 7,27 (d, J=7,9 Hz, 2H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 3,92 (br, s., 2H), 3,70 (s, 6H), 3,33 (q, J=6,1 Hz, 2H), 2,75 (t, J=6,7 Hz, 2H), 2,16 (t, J=7,2 Hz, 2H), 1,59 - 1,49 (m, J=10,7 Hz, 2H), 1,39 - 1,30 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,834 A 567,1	A

Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ (nM) Faixa de potência
268		2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-[(piridin-4-il)metil]acetamida	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8,99 (NH), 8,51 (d, J=4,9 Hz, 2H), 7,40 - 7,23 (m, 3H), 6,71 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,37 (d, J=5,8 Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,68 (s, 6H), 2,11 (t, J=7,0 Hz, 2H), 1,38 - 1,27 (m, J=7,5, 7,5 Hz, 2H), 1,16 - 1,03 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,337 A 520,2	A
269		2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-[(4-metoxifenil)metil]acetamida	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8,77 (NH), 7,37 (t, J=8,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J=8,2 Hz, 2H), 6,91 (d, J=8,2 Hz, 2H), 6,74 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,27 (d, J=5,5 Hz, 2H), 4,05 - 3,96 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,70 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,43 - 1,29 (m, J=7,3, 7,3 Hz, 2H), 1,14 - 1,04 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,701 A 549,1	A

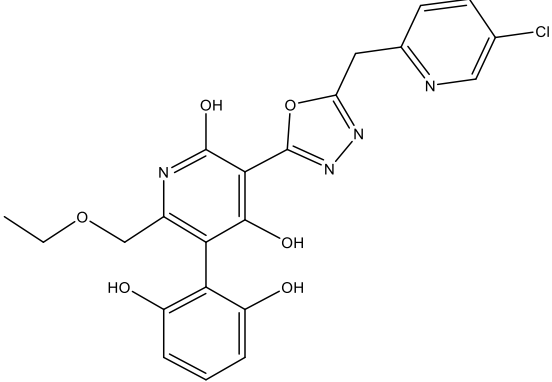
264/268

Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ (nM) Faixa de potência
270		2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-N-[(4-(dimetilamino)fenil)metil]acetamida	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8,68 (NH), 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J=7,9 Hz, 2H), 6,80 - 6,61 (m, J=17,2, 8,1 Hz, 4H), 4,21 (d, J=5,2 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,87 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,38 - 1,28 (m, 2H), 1,14 - 1,05 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,694 A 562,2	A
271		2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-N-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]acetamida	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9,10 (NH), 7,37 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,54 (d, J=5,5 Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,48 (s, 3H), 2,16 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,38 - 1,27 (m, 2H), 1,15 - 0,99 (m, 3H), 0,66 (t, J=7,2 Hz, 4H)	1,652 A 525,2	A

Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ (nM) Faixa de potência
272		2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-[(3-(propan-2-il)-1,2-oxazol-5-il)metil]acetamida	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 9,02 (t, J=5,5 Hz, 1H), 7,35 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,2 Hz, 2H), 6,35 (s, 1H), 4,43 (d, J=5,5 Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 2,97 (dt, J=14,0, 7,2 Hz, 1H), 2,15 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,38 - 1,29 (m, 2H), 1,21 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,14 - 1,03 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,603 A 552,2	A
273		2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-[(4-sulfamoilfenil)metil]acetamida	1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 8,95 (NH), 7,80 (d, J=7,9 Hz, 2H), 7,50 (d, J=7,9 Hz, 2H), 7,35 (t, J=1,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,41 (d, J=5,8 Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,15 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,38 - 1,27 (m, J=7,3, 7,3 Hz, 2H), 1,13 - 1,03 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,463 A 598,3	B

Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ (nM) Faixa de potência
274		3-[(5-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-(etoximetil)-5-(2-hidróxi-6-metoxifenil)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (400MHz, CDCl ₃) δ 8,62 - 8,37 (m, 1H), 7,73 - 7,55 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 6,79 - 6,63 (m, 1H), 6,56 - 6,38 (m, 1H), 4,40 - 4,26 (m, 2H), 4,20 - 4,12 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,62 - 3,39 (m, 2H), 1,38 - 1,26 (m, 3H)	0,80 D 485,0	A
275		3-[(5-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-(etoximetil)-5-(2-hidróxi-6-metoxifenil)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (400MHz, CDCl ₃) δ 8,40 (br, s., 1H), 7,53 (br, s., 1H), 7,36 - 7,09 (m, 2H), 6,59 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,43 (d, J=8,1 Hz, 1H), 4,28 (br, s., 2H), 4,14 (q, J=15,3 Hz, 2H), 3,53 - 3,38 (m, 2H), 2,75 (br, s., 2H), 1,22 - 1,15 (m, 3H)	0,80 D 485,0	B

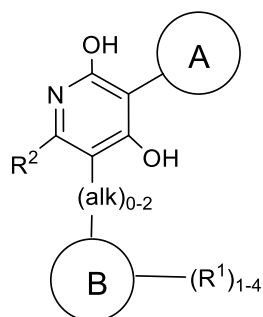
267/268

Ex No.	Estrutura	Nome	¹ H RMN	LC/MS Tr (min) Método M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ (nM) Faixa de potência
276		3-{5-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dihidroxiifenil)-6-(etoximetil)piridina-2,4-diol	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ 12,06 - 11,78 (m, 1H), 11,40 - 11,21 (m, 1H), 9,26 - 9,05 (m, 2H), 8,69 - 8,45 (m, 1H), 8,11 - 7,82 (m, 1H), 7,64 - 7,49 (m, 1H), 7,04 - 6,90 (m, 1H), 6,37 (d, J=8,0 Hz, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,33 (d, J=6,9 Hz, 2H), 1,03 (t, J=6,9 Hz, 3H)	0,71 D 471,0	B

268/268

REIVINDICAÇÕES

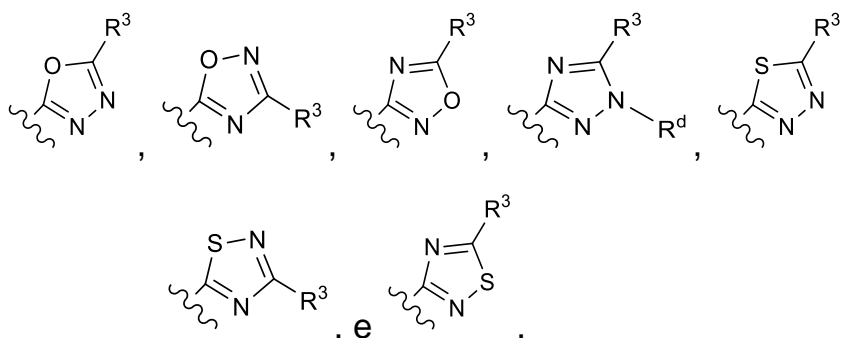
1. Composto, caracterizado por apresentar a fórmula (I):



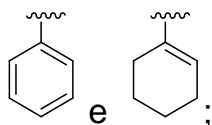
ou um estereoisômero, um tautômero, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

alk é C₁₋₆ alquila substituída com 0-5 R^e;

o anel A é independentemente selecionado de:



o anel B é independentemente selecionado de:



R¹ é independentemente selecionado de: H, halogênio, NO₂, -(CH₂)_nOR^b, (CH₂)_nS(O)_pR^c, -(CH₂)_nC(=O)R^b, -(CH₂)_nNR^aR^a, -(CH₂)_nCN, -(CH₂)_nC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aC(=O)R^b, -(CH₂)_nNR^aC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aC(=O)OR^b, -(CH₂)_nOC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_nC(=O)OR^b, -(CH₂)_nS(O)_pNR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aS(O)_pNR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aS(O)_pR^c, C₁₋₄ alquila substituída com 0-3 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₆ carbociclila substituída com 0-3 R^e e -(CH₂)_n-heterociclila substituída com 0-3 R^e;

R^2 é independentemente selecionado de: C_{1-5} alquila substituída com 0-3 R^e ; C_{2-5} alquenila substituída com 0-3 R^e e C_{3-6} cicloalquila substituída com 0-3 R^e ; contanto que quando R^2 for C_{1-5} alquila, o átomo de carbono exceto aquele ligado diretamente ao anel piridina, poderá ser substituído por O, N e S;

R^3 é independentemente selecionado de:

- (1) $-(CR^4R^4)_rC(=O)OC_{1-4}$ alquila substituída com 0-5 R^e ,
- (2) $-(CR^4R^4)_rNR^aR^a$,
- (3) $-(CR^4R^4)_rC(=O)NR^aR^a$,
- (4) $-(CR^4R^4)_rNR^aC(=O)C_{1-4}$ alquila substituída com 0-5 R^e ,
- (5) $-(CR^4R^4)_rNR^aC(=O)(CR^4R^4)_nOC_{1-4}$ alquila substituída com 0-5 R^e ,
- (6) $-(CR^4R^4)_r-R^5$,
- (7) $-(CR^4R^4)_r-OR^5$,
- (8) $-(CR^4R^4)_rNR^aC(=O)(CR^4R^4)_nR^5$ e
- (9) $-(CR^4R^4)_rC(=O)NR^a(CR^4R^4)_nR^5$;

R^4 é independentemente selecionado de: H, halogênio, NR^aR^a , OC_{1-4} alquila e C_{1-4} alquila; ou R^4 e R^4 juntamente com o átomo de carbono ao quais eles são ambos ligados formam C_{3-6} cicloalquila substituída com 0-5 R^e ;

R^5 é independentemente selecionado de: $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carbociclo e $-(CH_2)_n$ -heterociclo, cada qual substituído com 0-3 R^e ;

R^6 é independentemente selecionado de: H, halogênio, =O, $-(CH_2)_nOR^b$, $(CH_2)_nS(O)_pR^c$, $-(CH_2)_nC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCN$, $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nNR^aC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_nOC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_nS(O)_pNR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aS(O)_pNR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aS(O)_pR^c$, C_{1-5} alquila substituída com 0-3 R^e , $(CH_2)_n-C_{3-6}$ carbociclila substituída com 0-3 R^e e $-(CH_2)_n$ -heterociclila substituída com 0-3 R^e ;

R^a é independentemente selecionado de H, C_{1-6} alquila

substituída com 0-5 R^e, C₂₋₆ alquenila substituída com 0-5 R^e, C₂₋₆ alquinila substituída com 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀carbociclila substituída com 0-5 R^e e -(CH₂)_n-heterociclila substituída com 0-5 R^e; ou R^a e R^a juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel heterocíclico com 0-5 R^e;

R^b é independentemente selecionado de H, C₁₋₆ alquila substituída com 0-5 R^e, C₂₋₆ alquenila substituída com 0-5 R^e, C₂₋₆ alquinila substituída com 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀carbociclila substituída com 0-5 R^e e -(CH₂)_n-heterociclila substituída com 0-5 R^e;

R^c é independentemente selecionado de C₁₋₆ alquila substituída com 0-5 R^e, C₂₋₆alquenila substituída com 0-5 R^e, C₂₋₆alquinila substituída com 0-5 R^e, C₃₋₆carbociclila e heterociclila;

R^d é independentemente selecionado de H e C₁₋₄ alquila substituída com 0-5 R^e;

R^e é independentemente selecionado de C₁₋₆ alquila substituída com 0-5 R^f, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, -(CH₂)_n-C₃₋₆ cicloalquila, -(CH₂)_n-C₄₋₆ heterociclila, -(CH₂)_n-arila, -(CH₂)_n-heteroarila, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H, -(CH₂)_nOR^f, S(O)_pR^f, C(=O)NR^fR^f, NR^fC(=O)R^f, S(O)_pNR^fR^f, NR^fS(O)_pR^f, NR^fC(=O)OR^f, OC(=O)NR^fR^f e -(CH₂)_nNR^fR^f;

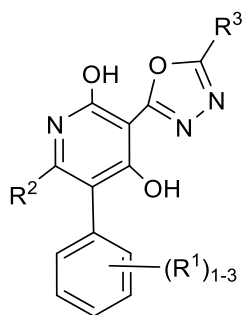
R^f é independentemente selecionado de H, F, Cl, Br, CN, OH, C₁₋₅alquila (opcionalmente substituída com halogênio e OH), C₃₋₆ cicloalquila e fenila, ou R^f e R^f juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ambos ligados formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído com C₁₋₄ alquila;

n é independentemente selecionado de zero, 1, 2 e 3;

r é independentemente selecionado de zero, 1, 2 e 3; e

p é independentemente selecionado de zero, 1 e 2.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de apresentar a fórmula (II):



(II)

ou um estereoisômero, um tautômero, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

R^1 é independentemente selecionado de: F, Cl, Br, NO_2 , $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, C_{1-4} alquila substituída com 0-3 R^e e C_{3-6} cicloalquila substituída com 0-3 R^e ;

R^2 é independentemente selecionado de: C_{1-5} alquila substituída com 0-3 R^e ; C_{2-5} alquênica e C_{3-6} cicloalquila; contanto que quando R^2 for C_{1-5} alquila, o átomo de carbono exceto aquele ligado diretamente ao anel piridina, poderá ser substituído por O e S;

R^3 é independentemente selecionado de:

(1) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}$ alquila substituída com 0-5 R^e ,
 (2) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{NR}^a\text{R}^a$,
 (3) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$,
 (4) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ alquila substituída com 0-5 R^e ,
 (5) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{OC}_{1-4}$ alquila substituída com 0-5 R^e ,

(6) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{-R}^5$,

(7) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{-OR}^5$,

(8) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{R}^5$ e

(9) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{R}^5$;

R^4 é independentemente selecionado de: H, F, Cl, NR^aR^a , OC_{1-4} alquila e C_{1-4} alquila; ou R^4 e R^4 juntamente com o átomo de

carbono ao quais eles são ambos ligados formam C₃₋₆ cicloalquila substituída com 0-5 R^e;

R⁵ é independentemente selecionado de: -(CH₂)_n-arila, -(CH₂)_n-C₃₋₆ cicloalquila e -(CH₂)_n-heterociclo, cada qual substituído com 0-3 R⁶;

R⁶ é independentemente selecionado de: H, F, Cl, Br, -OR^b, =O, -(CH₂)_nC(=O)R^b, -(CH₂)_nC(=O)OR^b, -(CH₂)_nNR^aR^a, CN, -(CH₂)_nC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_nS(O)_pNR^aR^a, C₁₋₄ alquila substituída com 0-3 R^e, (CH₂)_n-C₃₋₆ carbociclila substituída com 0-3 R^e e -(CH₂)_n-heterociclila substituída com 0-3 R^e;

R^a é independentemente selecionado de H, C₁₋₆ alquila substituída com 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀carbociclila substituída com 0-5 R^e e -(CH₂)_n-heterociclila substituída com 0-5 R^e; ou R^a e R^a juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel heterocíclico com 0-5 R^e;

R^b é independentemente selecionado de H, C₁₋₆ alquila substituída com 0-5 R^e, C₂₋₆ alquenila substituída com 0-5 R^e, C₂₋₆ alquinila substituída com 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀carbociclila substituída com 0-5 R^e e -(CH₂)_n-heterociclila substituída com 0-5 R^e;

R^e é independentemente selecionado de C₁₋₆ alquila substituída com 0-5 R^f, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, -(CH₂)_n-C₃₋₆ cicloalquila, -(CH₂)_n-C₄₋₆ heterociclila, -(CH₂)_n-arila, -(CH₂)_n-heteroarila, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H, -(CH₂)_nOR^f, S(O)_pR^f, C(=O)NR^fR^f, NR^fC(=O)R^f, S(O)_pNR^fR^f, NR^fS(O)_pR^f, NR^fC(=O)OR^f, OC(=O)NR^fR^f e -(CH₂)_nNR^fR^f;

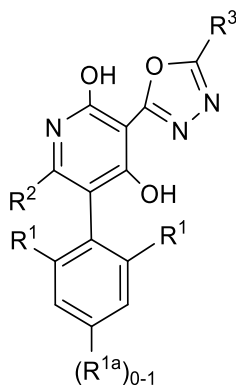
R^f é independentemente selecionado de H, F, Cl, Br, CN, OH, C₁₋₅alquila (opcionalmente substituída com halogênio e OH), C₃₋₆ cicloalquila e fenila;

n é independentemente selecionado de zero, 1, 2 e 3;

r é independentemente selecionado de 1, 2 e 3; e

p é independentemente selecionado de zero, 1 e 2.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de apresentar a fórmula (III):



(III)

ou um estereoisômero, um tautômero, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

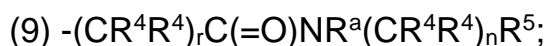
R¹ é independentemente selecionado de: F, Cl, OH e OC₁₋₄ alquila;

R^{1a} é independentemente selecionado de: F, Cl e C₁₋₂ alquila; ciclo

R² é independentemente selecionado de: C₁₋₅ alquila substituída com 0-3 R^e; C₂₋₅ alquenila, e C₃₋₆ cicloalquila e CH₂O(CH₂)₁₋₃CH₃;

R³ é independentemente selecionado de:

- (1) -(CR⁴R⁴)_rC(=O)OC₁₋₄ alquila substituída com 0-5 R^e,
- (2) -(CR⁴R⁴)_rNR^aR^a,
- (3) -(CR⁴R⁴)_rC(=O)NR^aR^a,
- (4) -(CR⁴R⁴)_rNR^aC(=O) C₁₋₄ alquila substituída com 0-5 R^e,
- (5) -(CR⁴R⁴)_rNR^aC(=O)(CR⁴R⁴)_nOC₁₋₄ alquila substituída com 0-5 R^e,
- (6) -(CR⁴R⁴)_r-R⁵,
- (7) -(CR⁴R⁴)_r-OR⁵ e
- (8) -(CR⁴R⁴)_rNR^aC(=O)(CR⁴R⁴)_nR⁵ e



R^4 é independentemente selecionado de: H, F, Cl, NR^aR^a , OC_{1-4} alquila e C_{1-4} alquila; ou R^4 e R^4 juntamente com o átomo de carbono ao quais eles são ambos ligados formam C_{3-6} cicloalquila substituída com 0-5 R^e ;

R^5 é independentemente selecionado de: $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-arila}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-C}_{3-6}$ cicloalquila e $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-heterociclo}$, cada qual substituído com 0-3 R^6 ;

R^6 é independentemente selecionado de: H, F, Cl, Br, -OR^b , =O , $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{C(=O)R}^b$, $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{C(=O)OR}^b$, $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{NR}^a\text{R}^a$, CN, $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{C(=O)NR}^a\text{R}^a$, $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{S(O)}_p\text{NR}^a\text{R}^a$, C_{1-4} alquila substituída com 0-3 R^e , $\text{(CH}_2\text{)}_n\text{-C}_{3-6}$ carbociclila substituída com 0-3 R^e e $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-heterociclila}$ substituída com 0-3 R^e ;

R^a é independentemente selecionado de H, C_{1-6} alquila substituída com 0-5 R^e , $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-C}_{3-10}$ carbociclila substituída com 0-5 R^e e $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-heterociclila}$ substituída com 0-5 R^e ; ou R^a e R^a juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel heterocíclico com 0-5 R^e ;

R^b é independentemente selecionado de H, C_{1-6} alquila substituída com 0-5 R^e , C_{2-6} alquenila substituída com 0-5 R^e , C_{2-6} alquinila substituída com 0-5 R^e , $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-C}_{3-10}$ carbociclila substituída com 0-5 R^e e $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-heterociclila}$ substituída com 0-5 R^e ;

R^e é independentemente selecionado de C_{1-6} alquila (opcionalmente substituída com F e Cl), OH, OCH_3 , OCF_3 , $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-C}_{3-6}$ cicloalquila, $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-C}_{4-6}$ heterociclila, $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-arila}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-heteroarila}$, F, Cl, Br, CN, NO_2 , =O , CO_2H ; e

n é independentemente selecionado de zero, 1, 2 e 3; e

r é independentemente selecionado de 1, 2 e 3.

4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, ou um estereoisômero, um tautômero, ou um sal

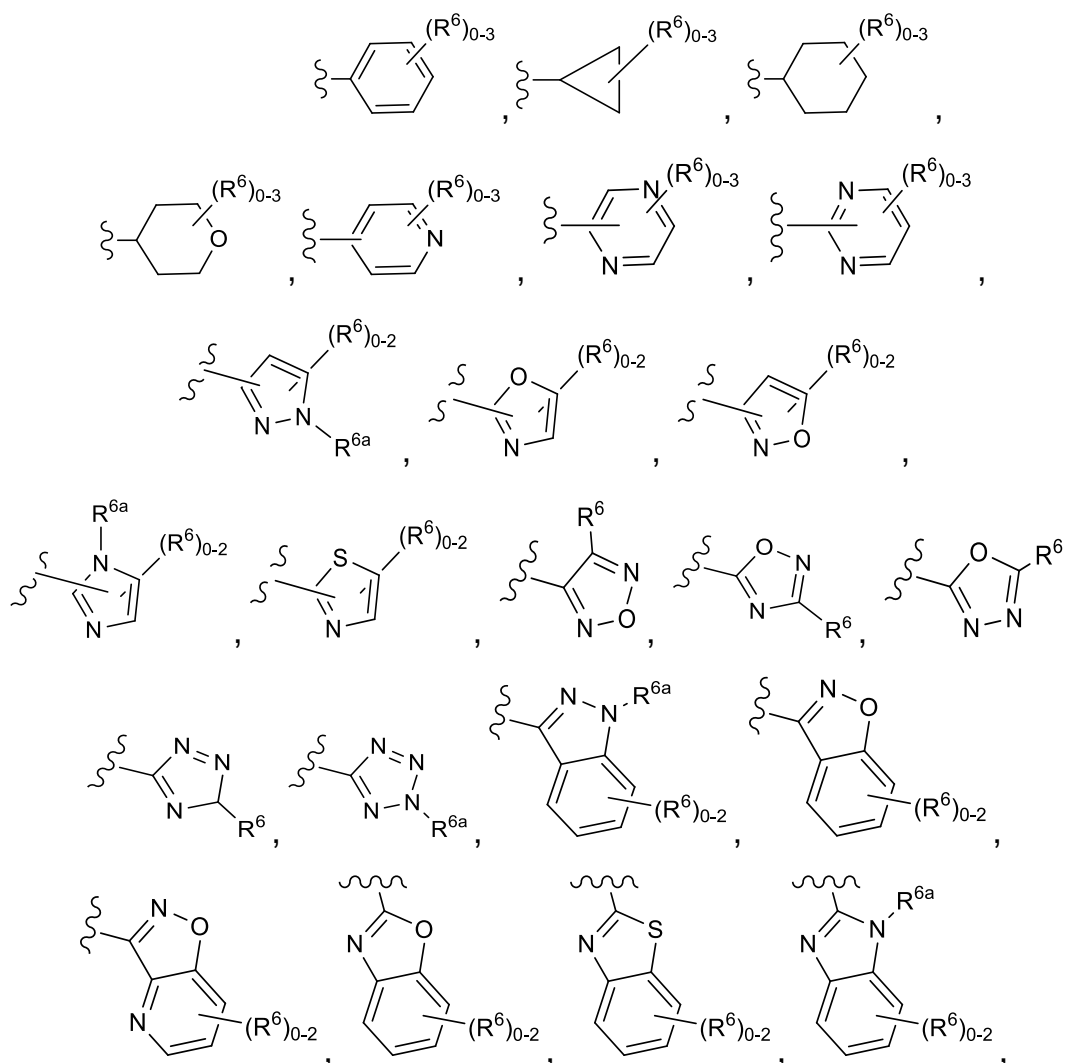
farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que:

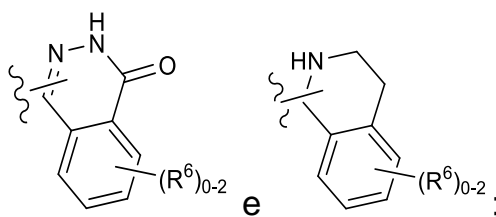
R^3 é independentemente selecionado de:

- (1) $-(CR^4R^4)_r-R^5$,
- (2) $-(CR^4R^4)_r-OR^5$,
- (3) $-(CR^4R^4)_rNR^aC(=O)(CR^4R^4)_nR^5$ e
- (4) $-(CR^4R^4)_rC(=O)NR^a(CR^4R^4)_nR^5$;

R^4 é independentemente selecionado de: H, F, Cl, $N(CH_3)_2$, OCH_3 e CH_3 ; ou R^4 e R^4 juntamente com o átomo de carbono ao quais eles são ambos ligados formam ciclopropila;

R^5 é independentemente selecionado de:





R^6 é independentemente selecionado de: H, F, Cl, Br, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $=O$, $-NR^aR^a$, CN, $-S(O)_2NH_2$, CH_3 , CF_3 , $-(CH_2)_n$ -arila, $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} cicloalquila substituída com 0-3 R^e e $-(CH_2)_n$ -heterociclila substituída com 0-3 R^e ;

R^{6a} é independentemente selecionado de: H, CH_3 , arila substituída com 0-3 R^e e heterociclila substituída com 0-3 R^e ;

R^a é independentemente selecionado de H, C_{1-6} alquila substituída com 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ - C_{3-10} carbociclila substituída com 0-5 R^e e $-(CH_2)_n$ -heterociclila substituída com 0-5 R^e ;

R^e é independentemente selecionado de C_{1-6} alquila (opcionalmente substituída com F e Cl), OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} cicloalquila, $-(CH_2)_n$ - C_{4-6} heterociclila, $-(CH_2)_n$ -arila, $-(CH_2)_n$ -heteroarila, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H ;

n é independentemente selecionado de zero, 1, 2 e 3; e

r é independentemente selecionado de 1, 2 e 3.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, ou um estereoisômero, um tautômero, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que:

R^3 é independentemente selecionado de:

(1) $-(CR^4R^4)_rNR^aR^a$ e

(2) $-(CR^4R^4)_rC(=O)NR^aR^a$,

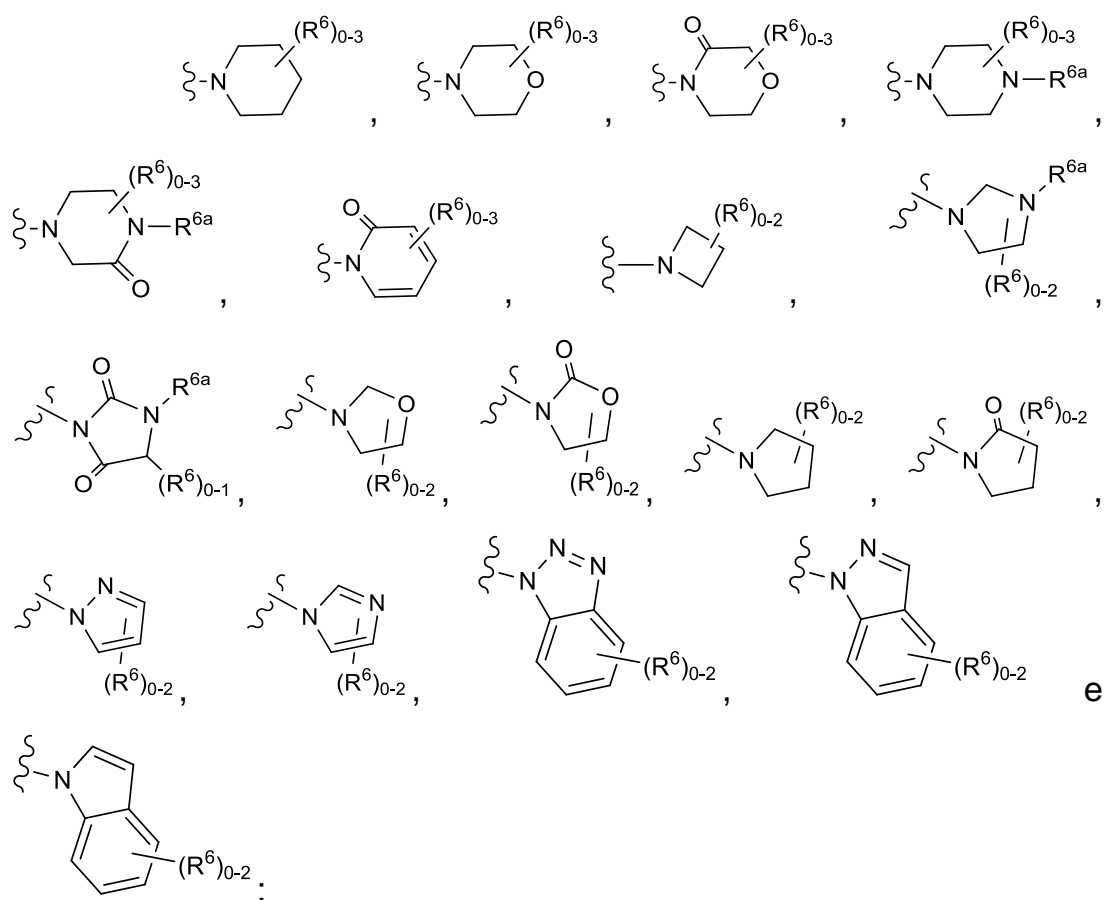
R^4 é independentemente selecionado de: H, F, Cl, $N(CH_3)_2$, OCH_3 e CH_3 ; ou R^4 e R^4 juntamente com o átomo de carbono ao quais eles são ambos ligados formam C_{3-6} cicloalquila substituída com 0-5 R^e ;

R^6 é independentemente selecionado de: H, F, Cl, Br,

-OCH₃, -OCF₃, =O, CN, -NR^aR^a, -S(O)₂NH₂, -CH₃, CF₃, -(CH₂)_n-arila, -(CH₂)_n-C₃₋₆ cicloalquila substituída com 0-3 R^e e -(CH₂)_n-heterociclila substituída com 0-3 R^e;

R^{6a} é independentemente selecionado de: H, CH₃, arila substituída com 0-3 R^e e heterociclila substituída com 0-3 R^e;

R^a e R^a juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel heterocíclico substituído com 0-5 R^e, em que o anel heterocíclico é selecionado de:



R^e é independentemente selecionado de C₁₋₆ alquila (opcionalmente substituída com F e Cl), OH, OCH₃, OCF₃, -(CH₂)_n-C₃₋₆ cicloalquila, -(CH₂)_n-C₄₋₆ heterociclila, -(CH₂)_n-arila, -(CH₂)_n-heteroarila, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H;

n é independentemente selecionado de zero, 1, 2 e 3; e

r é independentemente selecionado de 1, 2 e 3.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 3, ou um estereoisômero, um tautômero, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que:

R^1 é independentemente selecionado de: F, Cl, OH e OC_{1-4} alquila;

R^{1a} é independentemente selecionado de: F, Cl e C_{1-2} alquila;

R^2 é independentemente selecionado de: C_{1-5} alquila substituída com 0-3 R^e ; C_{2-5} alquenila e C_{3-6} cicloalquila; e $CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$;

R^3 é independentemente selecionado de:

(1) $-(CH_2)_rC(=O)OC_{1-4}$ alquila substituída com 0-3 R^e ,

(2) $-(CH_2)_rNR^aR^a$,

(3) $-(CH_2)_rC(=O)NR^aR^a$,

(4) $-(CH_2)_rNR^aC(=O)C_{1-4}$ alquila substituída com 0-3 R^e e

(5) $-(CH_2)_rNR^aC(=O)(CR^4R^4)_nOC_{1-4}$ alquila substituída com 0-3 R^e ;

R^4 é independentemente selecionado de: H, F, Cl, NR^aR^a , OC_{1-4} alquila e C_{1-4} alquila;

R^5 é independentemente selecionado de: $-(CH_2)_n$ -arila, $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} cicloalquila e $-(CH_2)_n$ -heterociclo, cada qual substituído com 0-3 R^6 ;

R^6 é independentemente selecionado de: H, F, Cl, Br, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $=O$, CN, $-NR^aR^a$, $-S(O)_2NH_2$, CH_3 , CF_3 $-(CH_2)_n$ -arila, $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} cicloalquila substituída com 0-3 R^e e $-(CH_2)_n$ -heterociclila substituída com 0-3 R^e ;

R^a é independentemente selecionado de H, C_{1-6} alquila substituída com 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ - C_{3-10} carbociclila substituída com 0-5 R^e e $-(CH_2)_n$ -heterociclila substituída com 0-5 R^e ;

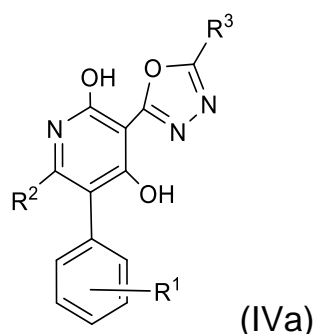
R^e é independentemente selecionado de C_{1-6} alquila

(opcionalmente substituída com F e Cl), OH, OCH₃, OCF₃, -(CH₂)_n-C₃₋₆ cicloalquila, -(CH₂)_n-C₄₋₆ heterociclila, -(CH₂)_n-arila, -(CH₂)_n-heteroarila, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H;

n é independentemente selecionado de zero, 1, 2 e 3; e

r é independentemente selecionado de 1, 2 e 3.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de apresentar a fórmula (IVa):



ou um estereoisômero, um tautômero, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

R¹ é independentemente selecionado de: -CH₂OH, -OCH₃, -OCF₃, OCH₂Ph, -C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂ e ciclopropila;

R² é independentemente selecionado de: C₁₋₄ alquila substituída com 0-3 R^e; C₂₋₄ alquenila, C₃₋₆ cicloalquila e CH₂O(CH₂)₁₋₃CH₃;

R³ é independentemente selecionado de:

(1) -(CR⁴R⁴)_rC(=O)OC₁₋₄ alquila substituída com 0-3 R^e,

(2) -(CR⁴R⁴)_rNR^aR^a,

(3) -(CR⁴R⁴)_rC(=O)NR^aR^a,

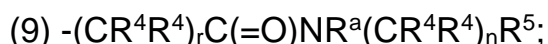
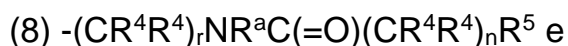
(4) -(CR⁴R⁴)_rNR^aC(=O)C₁₋₄ alquila substituída com 0-3 R^e,

(5) -(CR⁴R⁴)_rNR^aC(=O)(CR⁴R⁴)_nOC₁₋₄ alquila substituída

com 0-3 R^e,

(6) -(CR⁴R⁴)_r-R⁵,

(7) -(CR⁴R⁴)_r-OR⁵,



R^4 é independentemente selecionado de: H, F, Cl, NR^aR^a , OC_{1-4} alquila e C_{1-4} alquila;

R^5 é independentemente selecionado de: arila, C_{3-6} cicloalquila e heterociclo, cada qual substituído com 0-3 R^6 ;

R^6 é independentemente selecionado de: H, F, Cl, Br, $-\text{OR}^b$, $=\text{O}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C(=O)R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C(=O)OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^a$, CN, $-(\text{CH}_2)_n\text{C(=O)NR}^a\text{R}^a$, C_{1-4} alquila substituída com 0-3 R^e , $(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-6}$ carbociclila substituída com 0-3 R^e e $-(\text{CH}_2)_n\text{-heterociclila}$ substituída com 0-3 R^e ;

R^a é independentemente selecionado de H, C_{1-6} alquila substituída com 0-5 R^e , $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-10}$ carbociclila substituída com 0-5 R^e e $-(\text{CH}_2)_n\text{-heterociclila}$ substituída com 0-5 R^e ; ou R^a e R^a juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel heterocíclico com 0-5 R^e ;

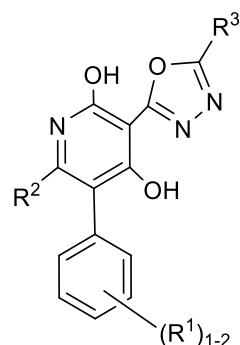
R^b é independentemente selecionado de H, C_{1-6} alquila substituída com 0-5 R^e , C_{2-6} alquenila substituída com 0-5 R^e , C_{2-6} alquinila substituída com 0-5 R^e , $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-10}$ carbociclila substituída com 0-5 R^e e $-(\text{CH}_2)_n\text{-heterociclila}$ substituída com 0-5 R^e ;

R^e é independentemente selecionado de C_{1-6} alquila (opcionalmente substituída com F e Cl), OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-6}$ cicloalquila, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{4-6}$ heterociclila, $-(\text{CH}_2)_n\text{-arila}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-heteroarila}$, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=\text{O}$, CO_2H ;

n é independentemente selecionado de zero, 1, 2 e 3; e

r é independentemente selecionado de 1, 2 e 3.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de apresentar a fórmula (V):



(V)

ou um estereoisômero, um tautômero, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

R^1 é independentemente selecionado de: $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ e ciclopropila;

R^2 é independentemente selecionado de: C_{1-4} alquila substituída com 0-3 R^e ; C_{2-4} alquênica, C_{3-6} cicloalquila e $\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{CH}_3$;

R^3 é independentemente selecionado de:

- (1) $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}$ alquila substituída com 0-3 R^e ,
- (2) $-\text{CH}_2\text{NR}^a\text{R}^a$,
- (3) $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$,
- (4) $-\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ alquila substituída com 0-3 R^e ,
- (5) $-\text{CH}_2\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OC}_{1-4}$ alquila substituída com 0-3 R^e ,
- (6) $-\text{CH}_2\text{-R}^5$,
- (7) $-\text{CH}_2\text{-OR}^5$,
- (8) $-\text{CH}_2\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_{0-2}\text{R}^5$ e
- (9) $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a(\text{CH}_2)_{0-2}\text{R}^5$;

R^5 é independentemente selecionado de: arila, C_{3-6} cicloalquila e heterociclo, cada qual substituído com 0-3 R^6 ;

R^6 é independentemente selecionado de: H, F, Cl, Br, $-\text{OR}^b$, $=\text{O}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^a$, CN, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, C_{1-4} alquila substituída com 0-3 R^e , $(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-6}$ carbocíclica substituída com 0-3 R^e e $-(\text{CH}_2)_n\text{-heterocíclica}$

substituída com 0-3 R^e;

R^a é independentemente selecionado de H, C₁₋₆ alquila substituída com 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀carbociclila substituída com 0-5 R^e e -(CH₂)_n-heterociclila substituída com 0-5 R^e; ou R^a e R^a juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel heterocíclico com 0-5 R^e;

R^b é independentemente selecionado de H, C₁₋₆ alquila substituída com 0-5 R^e, C₂₋₆ alquenila substituída com 0-5 R^e, C₂₋₆ alquinila substituída com 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀carbociclila substituída com 0-5 R^e e -(CH₂)_n-heterociclila substituída com 0-5 R^e;

R^e é independentemente selecionado de C₁₋₆ alquila (opcionalmente substituída com F e Cl), OH, OCH₃, OCF₃, -(CH₂)_n-C₃₋₆ cicloalquila, -(CH₂)_n-C₄₋₆ heterociclila, -(CH₂)_n-arila, -(CH₂)_n-heteroarila, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H;

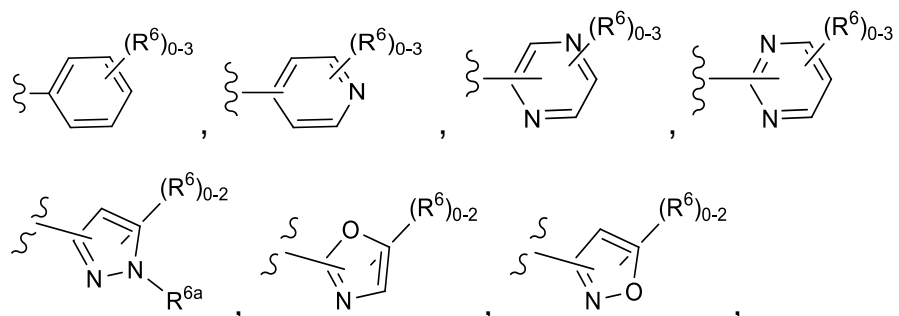
n é independentemente selecionado de zero, 1, 2 e 3.

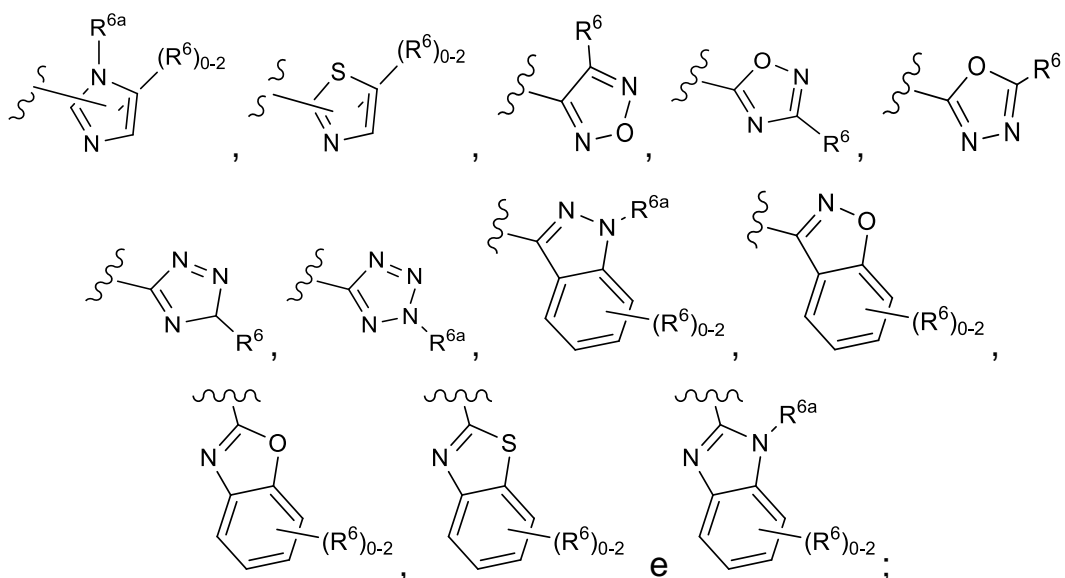
9. Composto, de acordo com a reivindicação 8, ou um estereoisômero, um tautômero, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que:

R³ é independentemente selecionado de:

- (1) -CH₂-R⁵,
- (2) -CH₂-OR⁵,
- (3) -CH₂-NHC(=O)(CH₂)₀₋₁R⁵ e
- (4) -CH₂-C(=O)NH(CH₂)₀₋₁R⁵;

R⁵ é independentemente selecionado de:





R^6 é independentemente selecionado de: H, F, Cl, Br, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $=O$, CN, CH_3 , CF_3 , $-(CH_2)_n$ -arila, $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} cicloalquila substituída com 0-3 R^e e $-(CH_2)_n$ -heterociclila substituída com 0-3 R^e ;

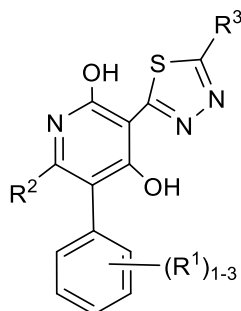
R^{6a} é independentemente selecionado de: H, CH_3 , arila substituída com 0-3 R^e e heterociclila substituída com 0-3 R^e ;

R^a é independentemente selecionado de H, C_{1-6} alquila substituída com 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ - C_{3-10} carbociclila substituída com 0-5 R^e e $-(CH_2)_n$ -heterociclila substituída com 0-5 R^e ;

R^e é independentemente selecionado de C_{1-6} alquila (opcionalmente substituída com F e Cl), OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} cicloalquila, $-(CH_2)_n$ - C_{4-6} heterociclila, $-(CH_2)_n$ -arila, $-(CH_2)_n$ -heteroarila, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H ;

n é independentemente selecionado de zero, 1, 2 e 3.

10. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de apresentar a fórmula (VI):



(VI)

ou um estereoisômero, um tautômero, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

R^1 é independentemente selecionado de: F, Cl, Br, NO_2 , $-(CH_2)_nOR^b$, $-(CH_2)_nC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aC(=O)R^b$, C_{1-4} alquila substituída com 0-3 R^e e C_{3-6} cicloalquila substituída com 0-3 R^e ;

R^2 é independentemente selecionado de: C_{1-5} alquila substituída com 0-3 R^e ; C_{2-5} alquenila e C_{3-6} cicloalquila; contanto que quando R^2 for C_{1-5} alquila, o átomo de carbono exceto aquele ligado diretamente ao anel piridina, poderá ser substituído por O, N e S;

R^3 é independentemente selecionado de:

- (1) $-CH_2C(=O)OC_{1-4}$ alquila substituída com 0-5 R^e ,
- (2) $-CH_2NR^aR^a$,
- (3) $-CH_2C(=O)NR^aR^a$,
- (4) $-CH_2NR^aC(=O)C_{1-4}$ alquila substituída com 0-5 R^e ,
- (5) $-CH_2NR^aC(=O)(CH_2)_nOC_{1-4}$ alquila substituída com 0-5 R^e ,
- (6) $-CH_2-R^5$,
- (7) $-CH_2-OR^5$,
- (8) $-CH_2NR^aC(=O)(CH_2)_nR^5$ e
- (9) $-CH_2C(=O)NR^a(CH_2)_nR^5$

R^5 é independentemente selecionado de: $-(CH_2)_n$ -arila, $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} cicloalquila e $-(CH_2)_n$ -heterociclo, cada qual substituído com 0-3 R^6 ;

R^6 é independentemente selecionado de: H, F, Cl, Br, $-OR^b$, $=O$, $-(CH_2)_nC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, CN, $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$, C_{1-4} alquila substituída com 0-3 R^e , $(CH_2)_n$ - C_{3-6} carbociclila substituída com 0-3 R^e e $-(CH_2)_n$ -heterociclila substituída com 0-3 R^e ;

R^a é independentemente selecionado de H, C_{1-6} alquila

substituída com 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀carbociclila substituída com 0-5 R^e e -(CH₂)_n-heterociclila substituída com 0-5 R^e; ou R^a e R^a juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel heterocíclico com 0-5 R^e;

R^b é independentemente selecionado de H, C₁₋₆ alquila substituída com 0-5 R^e, C₂₋₆ alquenila substituída com 0-5 R^e, C₂₋₆ alquinila substituída com 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀carbociclila substituída com 0-5 R^e e -(CH₂)_n-heterociclila substituída com 0-5 R^e;

R^e é independentemente selecionado de C₁₋₆ alquila substituída com 0-5 R^f, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, -(CH₂)_n-C₃₋₆ cicloalquila, -(CH₂)_n-C₄₋₆ heterociclila, -(CH₂)_n-arila, -(CH₂)_n-heteroarila, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H, -(CH₂)_nOR^f, S(O)_pR^f, C(=O)NR^fR^f, NR^fC(=O)R^f, S(O)_pNR^fR^f, NR^fS(O)_pR^f, NR^fC(=O)OR^f, OC(=O)NR^fR^f e -(CH₂)_nNR^fR^f;

R^f é independentemente selecionado de H, F, Cl, Br, CN, OH, C₁₋₅alquila (opcionalmente substituída com halogênio e OH), C₃₋₆ cicloalquila e fenila;

n é independentemente selecionado de zero, 1, 2 e 3; e

p é independentemente selecionado de zero, 1 e 2.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser selecionado do grupo que consiste em:

3-(5-benzil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,

3-(5-benzil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-butil-5-(2,6-dimetóxi-4-metilfenil)piridina-2,4-diol,

6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(piridin-4-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol,

6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(2-feniletil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol,

6-butil-3-{5-[(2-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-

dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(2-metoxifenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(3-metoxifenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
6-butil-3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(4-metoxifenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
6-butil-3-[5-(3-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
6-butil-3-[5-(2-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(pirazin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(1-fenilciclopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol,
6-butil-3-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(2-fenilpropan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(fenoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol,
3-(5-benzil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-(but-3-en-1-il)-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol,
3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-

(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(pirazin-2-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(pirimidin-5-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol,
6-butil-3-{5-[(3-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
6-butil-3-{5-[difluoro(fenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
3-[5-(1,3-benzoxazol-2-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-(2,6-dimetóxi-4-metilfenil)piridina-2,4-diol,
3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-(but-3-en-1-il)-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[2-(5-fenil-1,3-oxazol-2-il)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
6-butil-3-{5-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
6-butil-3-{5-[2-(4-clorofenil)propan-2-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(4-fluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
6-butil-3-{5-[(3,4-diclorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-{[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina-2,4-diol,
6-butil-3-{5-[(2,4-diclorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-

(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
4-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)benzonitrila,
6-butil-3-{5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
6-butil-3-(5-{[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
6-butil-3-{5-[1-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(4-fluorofenoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(1H-indazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol,
4-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-1,2-di-hidroftalazin-1-ona,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[metoxi(fenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
3-{5-[2-(1,3-benzoxazol-2-il)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(4-fluoro-3-metoxifenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(1,3-tiazol-5-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol,
6-butil-3-[5-(3,4-diclorofenoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-

(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(3-metil-1,2-oxazol-5-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-{2-[3-(pirazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina-2,4-diol,
6-butil-3-[5-(4-clorofenoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
6-butil-3-{5-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-{[3-(piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-{[4-(trifluorometóxi)fenil]metil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-{[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[2-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
6-butil-3-{5-[2-(2-cloropiridin-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-{2-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol,
6-butil-3-{5-[2-(3,4-diclorofenil)propan-2-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[2-(2-metil-2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(2-metil-1-fenilpropan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[4-

(trifluorometil)fenoximetil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
6-butil-3-[5-(ciclo-hexilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
6-butil-3-{5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(oxan-4-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol,
6-butil-3-{5-[(3-cloro-4-fluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
6-butil-3-{5-[(4-cloro-3-fluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[2-(1,3-tiazol-2-il)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-{3-(trifluorometil)fenil}metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
6-butil-3-{5-[2-(3,4-difluorofenil)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
6-butil-3-[5-(3,4-difluorofenoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(1-fenil-1H-pirazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-{[4-

(trifluorometil)fenil]metil}-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[2-(pirimidin-2-il)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
3-{5-[2-(1,3-benzotiazol-2-il)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-{2-[3-(piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil}-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(5-metil-2-fenil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
6-butil-3-{5-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-(2,6-diclorofenil)piridina-2,4-diol,
6-butil-3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-diclorofenil)piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(dimetilamino)(4-fluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridina-2,4-diol,
3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-ciclopropil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-ciclopropil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
6-ciclopropil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
6-ciclopropil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-{[3-(piridin-2-il)-1,2,4-

oxadiazol-5-il]metil}-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-
1,3,4-oxadiazol-2-il}acetato de etila,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-
il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
3-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-
1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-1-metilimidazolidina-2,4-diona,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(3-fluorofenil)metil]-1,3,4-
oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1,3,4-
oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-{[3-(piridin-3-il)-1,2,4-
oxadiazol-5-il]metil}-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(1-metil-1H-pirazol-4-
il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
6-butil-3-{5-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-
5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-{[3-(piridin-4-il)-1,2,4-
oxadiazol-5-il]metil}-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
1-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-
1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)pirrolidin-2-ona,
5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-
il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-(5-{[5-(piridin-2-il)-
1,2,4-oxadiazol-3-il]metil}-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
3-{5-[(3-benzil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-
il}-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
6-butil-3-{5-[(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-1,3,4-
oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
3-{5-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-

dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridina-2,4-diol,
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
 1-({5-[5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-2,4-di-hidroxi-
 hidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)pirrolidin-2-ona,
 3-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-
 hidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)imidazolidina-2,4-diona,
 1-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-
 hidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona,
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(1H-imidazol-1-ilmetil)-
 1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol,
 3-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-
 hidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-1,3-oxazolidin-2-ona,
 4-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-
 hidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)morfolin-3-ona,
 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-
 hidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}acetato de terc-butila,
 1-({5-[5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-2,4-di-
 hidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona,
 N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-
 hidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)carbamato de terc-butila,
 N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-
 hidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-N-metilcarbamato de de terc-butila,
 3-{5-[(4-cloro-3-fluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-
 dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridina-2,4-diol,
 3-{5-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-
 dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridina-2,4-diol,
 5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-{5-[(5-fluoropiridin-2-
 il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
 5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-[5-(1H-imidazol-1-

ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol,
5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-{5-[(3-fluoro-4-metilfenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
3-{5-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridina-2,4-diol,
5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-{5-[(3-fenil-1H-pirazol-1-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-(5-{[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina-2,4-diol,
5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-{5-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-{5-[(6-fluoropiridin-3-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-[5-(1H-indazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol,
3-[5-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridina-2,4-diol,
5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-[5-(1H-indazol-1-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol,
5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-{5-[(4-fluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-[5-(1H-indol-1-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(3-etilfenil)-4-hidróxi-3-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1,2-di-hidropiridin-2-ona,
3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-fenilpiridina-2,4-diol,
6-butil-3-{5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(3-metoxifenil)piridina-2,4-diol,
6-butil-3-{5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-

(3-etilfenil)piridina-2,4-diol,
6-butil-3-{5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-[3-(trifluorometóxi)fenil]piridina-2,4-diol,
5-[3-(benzilóxi)fenil]-6-butil-3-{5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
6-butil-3-{5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-[3-(hidroximetil)fenil]piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(ciclo-hex-1-en-1-il)-3-{5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
6-butil-3-{5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-[3-(propan-2-il)fenil]piridina-2,4-diol,
6-butil-3-{5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-[3-(metoximetil)fenil]piridina-2,4-diol,
3-(2-butil-5-{5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-4,6-di-hidroxipiridin-3-il)-N-(propan-2-il)benzamida,
6-butil-4-hidróxi-3-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-[3-(propan-2-il)fenil]-1,2-di-hidropiridin-2-ona,
3-(2-butil-4-hidróxi-5-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-N-(propan-2-il)benzamida,
6-butil-5-(3-ciclopropilfenil)-4-hidróxi-3-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1,2-di-hidropiridin-2-ona,
6-butil-4-hidróxi-5-(3-metoxifenil)-3-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1,2-di-hidropiridin-2-ona,
6-butil-4-hidróxi-5-[3-(hidroximetil)fenil]-3-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1,2-di-hidropiridin-2-ona,
6-butil-4-hidróxi-3-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-[3-(pirrolidin-1-il)fenil]-1,2-di-hidropiridin-2-ona,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(metilamino)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxipiridin-3-il]-

1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-N-metil-2-fenilacetamida,
N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-
1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-3-cloro-N-metilbenzamida,
N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-
1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-N-metilpiridina-2-carboxamida,
N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-
1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-2-metoxiacetamida,
N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-
1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-N-metilpiridina-4-carboxamida,
N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-
1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)piridina-3-carboxamida,
N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-
1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-2-cloro-N-metilbenzamida,
N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-
1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-3-clorobenzamida,
N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-
1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-4-clorobenzamida,
N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-
1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)piridina-4-carboxamida,
N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-
1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-N-metilpiridina-3-carboxamida,
N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-
1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-2-fenilacetamida,
N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-
1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-2,2-dimetilpropanamida,
N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-
1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)piridina-2-carboxamida,
N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-
1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-N,2,2-trimetilpropanamida,
3-[5-(aminometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-(2,6-

dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,

N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)benzamida,

N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-N-metilbenzamida,

N-({5-[5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)benzamida,

N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-3-metilbutanamida,

N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)acetamida,

N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-2,2,2-trifluoroacetamida,

2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N,N-dietilacetamida,

2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-(piridin-2-ilmetil)acetamida,

2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-metilacetamida,

2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}acetamida,

2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-(propan-2-il)acetamida,

2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N,N-dimetilacetamida,

2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-(4-metoxifenil)acetamida,

4-(2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}acetil)piperazin-2-ona,

2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-

1,3,4-oxadiazol-2-il}-1-(4-metilpiperazin-1-il)etan-1-ona,
N-benzil-2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-
hidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}acetamida,
2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxipiridin-3-il]-
1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-etilacetamida,
2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxipiridin-3-il]-
1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-ciclopropilacetamida,
2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxipiridin-3-il]-
1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-propilacetamida,
2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxipiridin-3-il]-
1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-(2-fluoroetil)acetamida,
2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxipiridin-3-il]-
1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-(2,2-difluoroetil)acetamida,
2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxipiridin-3-il]-
1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida,
2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxipiridin-3-il]-
1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-(2-metoxietil)acetamida,
2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxipiridin-3-il]-
1,3,4-oxadiazol-2-il}-1-(pirrolidin-1-il)etan-1-ona,
2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxipiridin-3-il]-
1,3,4-oxadiazol-2-il}-1-(piperidin-1-il)etan-1-ona,
2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxipiridin-3-il]-
1,3,4-oxadiazol-2-il}-1-(morfolin-4-il)etan-1-ona,
N-butil-2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxipiridin-
3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}acetamida,
2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxipiridin-3-il]-
1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-pentilacetamida,
2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxipiridin-3-il]-
1,3,4-oxadiazol-2-il}-1-(3-fluoroazetidín-1-il)etan-1-ona,
2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxipiridin-3-il]-

1,3,4-oxadiazol-2-il}-1-(3,3-difluoroazetidín-1-il)etan-1-ona,
2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxipiridin-3-il]-
1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-(1,3-tiazol-2-il)acetamida,
3-(3-benzil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-6-butil-5-(2,6-
dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
6-butil-3-{3-[(4-clorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-5-(2,6-
dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
3-(5-benzil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-butil-5-(2,6-
dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
6-butil-3-(5-{[5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil}-1,3,4-
oxadiazol-2-il)-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-{[5-(piridin-4-il)-1,3,4-
oxadiazol-2-il]metil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-{[5-(piridin-2-il)-1,3,4-
oxadiazol-2-il]metil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina-2,4-diol,
6-butil-3-(5-{[5-(2-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil}-1,3,4-
oxadiazol-2-il)-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
3-{5-[(5-benzil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-
il}-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
6-butil-3-(5-{[5-(3-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil}-1,3,4-
oxadiazol-2-il)-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-{[5-(piridin-3-il)-1,3,4-
oxadiazol-2-il]metil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina-2,4-diol,
1-({5-[6-(etoximetil)-5-(4-fluoro-2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-
hidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona,
3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-
(etoximetil)-5-(4-fluoro-2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-(etoximetil)-
5-(4-fluoro-2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
1-({5-[6-(etoximetil)-5-(4-fluoro-2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-

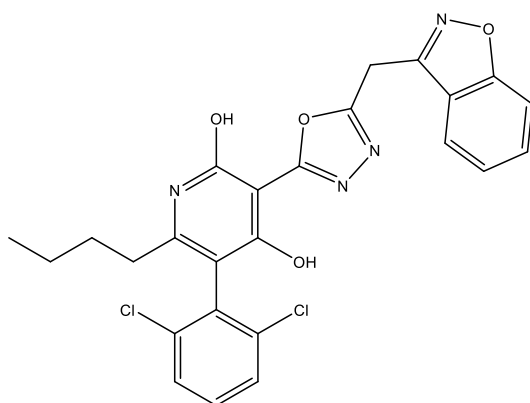
hidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)pirrolidin-2-ona,
3-{5-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-
(etoximetil)-5-(4-fluoro-2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(3,5-
dimetoxipiridin-4-il)-6-(etoximetil)piridina-2,4-diol,
6-butil-3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(3-
fluoro-2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-
(3-fluoro-2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-(etoximetil)-
5-(2-hidróxi-6-metoxifenil)piridina-2,4-diol,
3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-
(2,6-dimetilfenil)piridina-2,4-diol,
3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-
(2,4,6-trimetilfenil)piridina-2,4-diol,
3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-
(2,6-dietilfenil)piridina-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-{[1,2]oxazolo[4,5-b]piridin-
3-ilmetil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina-2,4-diol,
5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-(5-{[1,2]oxazolo[4,5-
b]piridin-3-ilmetil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina-2,4-diol,
3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-di-
hidroxifenil)-6-(etoximetil)piridina-2,4-diol,
3-{5-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-
dimetoxifenil)-6-[(etilamino)metil]piridina-2,4-diol,
3-{5-[(1,2-benzoxazol-3-il)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-5-(2,6-
dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridina-2,4-diol,
3-{5-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-5-(2,6-
dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridina-2,4-diol,
3-{5-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-6-

ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridina-2,4-diol,
N-({5-[5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-2,4-dihidroxi-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-il}metil)piridina-2-carboxamida,
6-butil-3-{5-[(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
3-{5-[(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridina-2,4-diol,
3-{5-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridina-2,4-diol,
3-{5-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-[(2-metoxietóxi)metil]piridina-2,4-diol,
3-{5-[(1,2-benzoxazol-3-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-[(2-metoxietóxi)metil]piridina-2,4-diol,
5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-{5-[(fenilamino)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridina-2,4-diol,
3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-[(2-metoxietóxi)metil]piridina-2,4-diol,
N-({5-[6-butil-5-(2,5-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)benzamida,
N-[(5-{6-butil-2,4-dihidróxi-5-[2-metóxi-5-(propan-2-il)fenil]piridin-3-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]benzamida,
3-{5-[(1,2-benzoxazol-3-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-(etoximetil)-5-(2-metoxifenil)piridina-2,4-diol,
3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-(etoximetil)-5-(2-metoxifenil)piridina-2,4-diol,
N-({5-[6-butil-5-(2,3-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-3-il]-

1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)benzamida,
N-({5-[6-(etoximetil)-2,4-di-hidróxi-5-(2-metoxifenil)piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)benzamida,
2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-(piridin-3-il)acetamida,
2-{5-[5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-(1,3-tiazol-2-il)acetamida,
N-[(1,3-benzotiazol-2-il)metil]-2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}acetamida,
2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-[(piridin-3-il)metil]acetamida,
2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-[(1,3-oxazol-2-il)metil]acetamida,
2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-[2-(4-sulfamoilfenil)etil]acetamida,
2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-[2-(2-clorofenil)etil]acetamida,
2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-[(3-clorofenil)metil]acetamida,
N-benzil-2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-metilacetamida,
2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-metil-N-(2-feniletil)acetamida,
2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-(prop-2-in-1-il)acetamida,
2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)acetamida,
2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-[(2-metilfenil)metil]acetamida,
2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxi-piridin-3-il]-

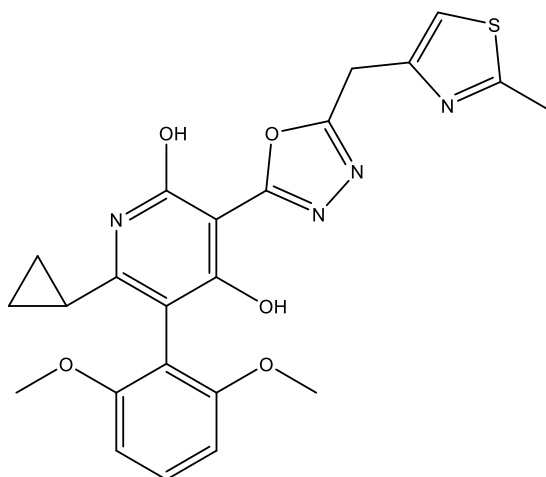
1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-[(2-clorofenil)metil]acetamida,
 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxipiridin-3-il]-
 1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-[(4-clorofenil)metil]acetamida,
 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxipiridin-3-il]-
 1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-[2-(4-clorofenil)etil]acetamida,
 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxipiridin-3-il]-
 1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-[(piridin-4-il)metil]acetamida,
 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxipiridin-3-il]-
 1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-[(4-metoxifenil)metil]acetamida,
 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxipiridin-3-il]-
 1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-{[4-(dimetilamino)fenil]metil}acetamida,
 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxipiridin-3-il]-
 1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]acetamida,
 271
 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxipiridin-3-il]-
 1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-{[3-(propan-2-il)-1,2-oxazol-5-il]metil}acetamida,
 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-di-hidroxipiridin-3-il]-
 1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-[(4-sulfamoilfenil)metil]acetamida,
 3-{5-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-
 (etoximetil)-5-(2-hidróxi-6-metoxifenil)piridina-2,4-diol,
 3-{5-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-
 (etoximetil)-5-(2-hidróxi-6-metoxifenil)piridina-2,4-diol e
 3-{5-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-di-
 hidroxifenil)-6-(etoximetil)piridina-2,4-diol.

12. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a estrutura:



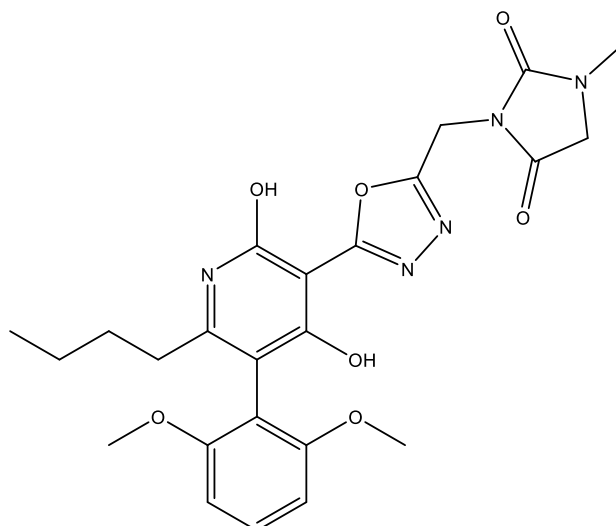
ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

13. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a estrutura:



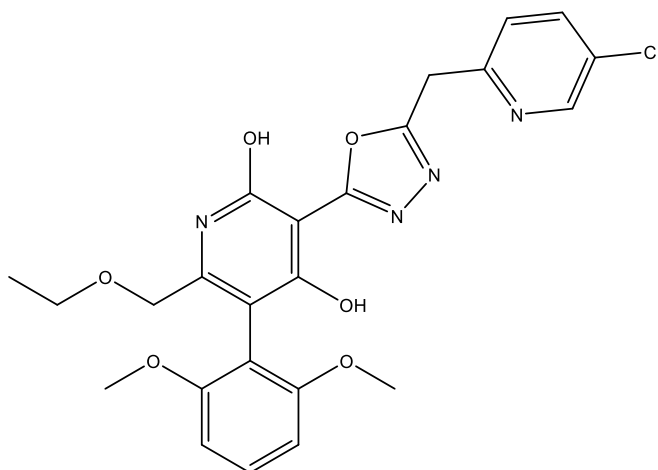
ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

14. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a estrutura:



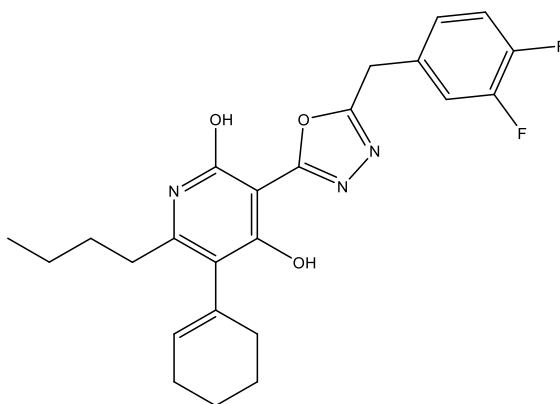
ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

15. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a estrutura:



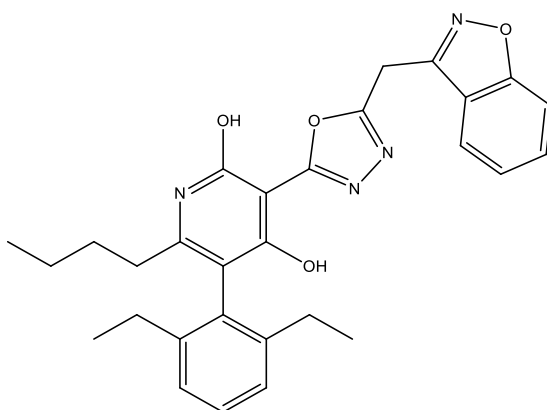
ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

16. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a estrutura:



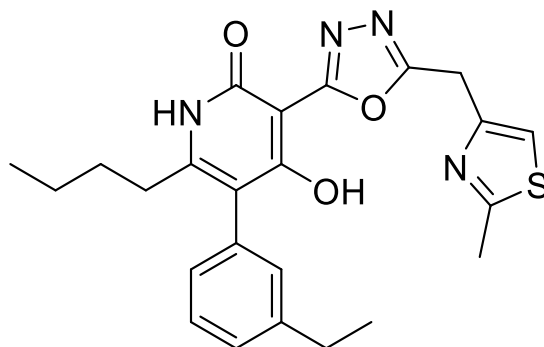
ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

17. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a estrutura:



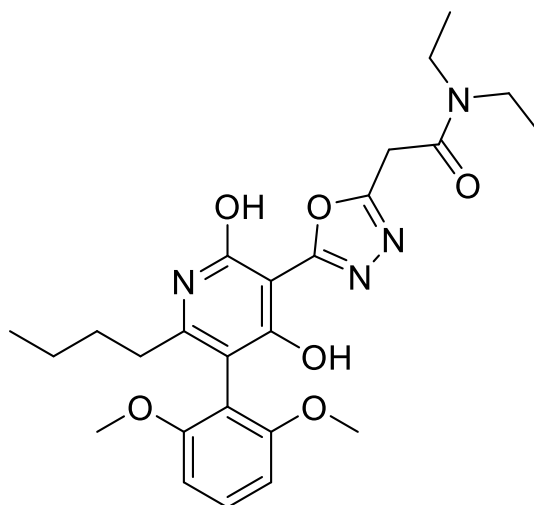
ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

18. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a estrutura:



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

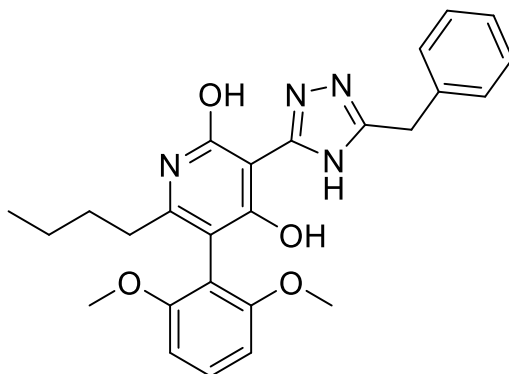
19. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a estrutura:



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

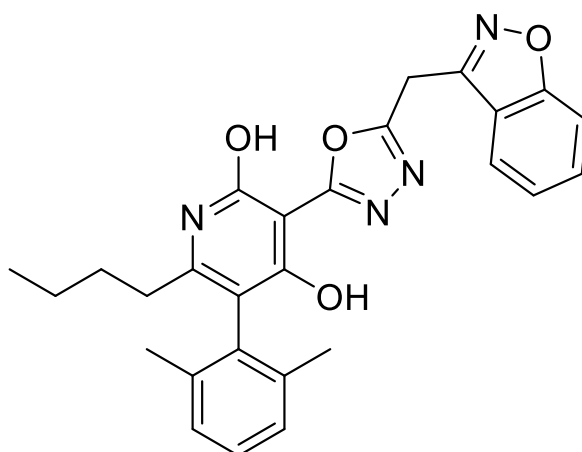
20. Composto, de acordo com a reivindicação 1,

caracterizado pelo fato de que apresenta a estrutura:



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

21. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a estrutura:



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

22. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender um veículo farmacologicamente aceitável e composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 21, ou um estereoisômero, um tautômero, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

23. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 21, caracterizado pelo fato de ser para preparação de uma composição ou medicamento para o tratamento de doenças cardiovasculares, em que as referidas doenças cardiovasculares são doença cardíaca coronariana, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca sistólica,

insuficiência cardíaca diastólica, insuficiência cardíaca diabética, insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, cardiomiopatia, infarto do miocárdio, disfunção ventricular esquerda, disfunção ventricular esquerda após infarto do miocárdio, hipertrofia cardíaca, remodelagem miocárdica, remodelagem miocárdica após infarto ou após cirurgia cardíaca e doenças cardíacas valvulares.