



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

(21) PI 0806847-0 A2



(22) Data de Depósito: 19/02/2008

(43) Data da Publicação: 29/04/2014

(RPI 2260)

(51) Int.Cl.:

C07C 233/74

A61K 31/166

A61K 31/351

A61K 31/4015

A61K 31/4402

A61K 31/4465

A61K 31/535

C07D 207/27

C07D 211/22

C07D 211/96

C07D 213/30

C07D 213/61

C07D 295/088

C07D 309/06

C07D 309/12

(54) Título: N-ADAMANTIL BENZAMIDAS COMO INIBIDORES DE 11-BETA-HIDROXIESTERÓIDE DESIDROGENASE

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 23/02/2007 EP 07102956.5

(73) Titular(es): High Point Pharmaceuticals, LLC

(72) Inventor(es): Soren Ebdrup

(74) Procurador(es): Nellie Anne Daniel-Shores

(86) Pedido Internacional: PCT EP2008051971 de 19/02/2008

(87) Publicação Internacional: WO 2008/101914 de 28/08/2008

"N-ADAMANTIL BENZAMIDAS COMO INIBIDORES DE 11-BETA-HIDROXIESTERÓIDE DESIDROGENASE"

A presente invenção se refere a novos inibidores à base de benzamida substituída, aos seus usos na terapia, às composições farmacêuticas compreendendo os compostos, ao uso dos referidos compostos na produção de medicamentos e aos métodos terapêuticos compreendendo a administração dos referidos compostos. Os presentes compostos modulam a atividade da 11 β -hidroxiesteróide desidrogenase tipo 1 (11 β HSD1) e são concordantemente úteis no tratamento de doenças nas quais tal modulação é benéfica, tal como na síndrome metabólica.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A síndrome metabólica é um dos principais problemas de saúde global. Nos Estados Unidos, a prevalência na população adulta é atualmente estimada como sendo de aproximadamente 25%, e ela continua a aumentar tanto nos Estados Unidos quanto no resto do mundo. A síndrome metabólica é caracterizada por uma combinação de resistência à insulina, dislipidemia, obesidade e hipertensão, levando a uma morbidez aumentada e mortalidade de doenças cardiovasculares. Pessoas com a síndrome metabólica estão em risco aumentado de desenvolver diabetes tipo 2 manifesta, a prevalência da qual sendo igualmente crescente.

Na diabetes tipo 2, obesidade e dislipidemia são também altamente prevalentes e cerca de 70% das pessoas com diabetes tipo 2 adicionalmente têm hipertensão mais uma vez levando à mortalidade aumentada de doenças cardiovasculares.

No cenário clínico, sabe-se há muito tempo que glicocorticóides são capazes de induzir todas as características principais da síndrome metabólica e da diabetes tipo 2.

11 β -hidroxiesteróide desidrogenase tipo 1 (11 β HSD1) catalisa a geração local de glicocorticóide ativo em vários tecidos e órgãos incluindo predominantemente o fígado e o tecido adiposo, porém também, por exemplo, músculo esquelético, osso, pâncreas, endotélio, tecido ocular e certas partes do sistema nervoso central. Deste modo, 11 β HSD1 serve como um regulador local das ações de glicocorticóides nos tecidos e órgãos onde eles são expressos (Tannin et al., *J. Biol. Chem.*, 266, 16653 (1991); Bujalska et al., *Endocrinology*, 140, 3188 (1999); Whorwood et al., *J Clin Endocrinol Metab.*, 86, 2296 (2001); Cooper et al., *Bone*, 27, 375 (2000); Davani et al., *J. Biol. Chem.*, 275, 34841 (2000); Brem et al., *Hypertension*, 31, 459 (1998); Rauz et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 42, 2037 (2001); Moisan et al., *Endocrinology*, 127, 1450 (1990)).

O papel de 11 β HSD1 na síndrome metabólica e na diabetes tipo 2 é suportado por várias linhas de evidência. Em humanos, o tratamento com o inibidor 11 β HSD1 não-específico da carben-oxolona melhora a sensibilidade à insulina em voluntários saudáveis magros e em pessoas com diabetes tipo 2. Da mesma forma, camundongos nocaute 11 β HSD1 são resistentes à resistência à insulina induzida por obesidade e estresse. Adicio-

nalmente, o camundongos nocaute presentes com um perfil lipídico antiaterogênico de triglicérides VLDL reduzidos e HDL - colesterol aumentados. Em contrapartida, camundongos que superexpressam 11 β HSD1 em adipócitos desenvolvem resistência à insulina, hiperlipidemia e obesidade visceral, um fenótipo que lembra a síndrome metabólica humana (Andrews et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 88, 285 (2003); Walker et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 80, 3155 (1995); Morton et al., *J. Biol. Chem.*, 276, 41293 (2001); Kotelevtsev et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94, 14924 (1997); Masuzaki et al., *Science*, 294, 2166 (2001)).

Os aspectos mais mecanísticos da modulação de 11 β HSD1 e deste modo da modulação dos níveis intracelulares de glicocorticóide ativo foram investigados em vários modelos de roedores e em diferentes sistemas celulares. 11 β HSD1 promove as características da síndrome metabólica pelo aumento da expressão hepática das enzimas limitadoras de taxa na gliconeogênese, a saber fosfoenolpiruvatocarboxiquinase e glicose 6-fosfatase, promovendo a diferenciação dos pré-adipócitos em adipócitos, deste modo facilitando a obesidade, estimulando diretamente e indiretamente a secreção de VLDL hepática, reduzindo a captação de LDL hepática e aumentando a contratilidade dos vasos (Kotelevtsev et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94, 14924(1997); Morton et al., *J. Biol. Chem.* 276, 41293 (2001); Bujalska et al., *Endocrinology*, 140, 3188 (1999); Souness et al., *Steroids*, 67, 195 (2002), Brindley & Salter, *Prog. Lipid Res.*, 30, 349 (1991)).

WO 01/90090, WO 01/90091, WO 01/90092, WO 01/90093 e WO 01/90094 revelam várias tiazolsulfonamidas como inibidores da enzima 11 β -hidroxiesteróide desidrogenase humana tipo 1, e ainda estabelece que os referidos compostos podem ser úteis para tratar diabetes, obesidade, glaucoma, osteoporose, distúrbios cognitivos, distúrbios imunológicos e depressão. WO 2004/089470 revela várias amidas substituídas e os seus usos para estimular a 11 β -hidroxiesteróide desidrogenase tipo 1. WO 2004/089415 e WO 2004/089416 revelam várias terapias de combinação usando um inibidor da 11 β -hidroxiesteróide desidrogenase tipo 1 e respectivamente um agonista do receptor de glicocorticóide ou um agente antiipertensivo.

Nós descobrimos inibidores à base de benzamida substituídos que modulam a atividade de 11 β HSD1 levando a concentrações intracelulares alteradas de glicocorticóide ativo. Mais especificamente, o presentes compostos inibem a atividade de 11 β HSD1 levando a concentrações intracelulares reduzidas de glicocorticóide ativo. Deste modo, os presentes compostos podem ser usados para tratar distúrbios onde um nível reduzido de glicocorticóide intracelular ativo é desejável, tal como, por exemplo, a síndrome metabólica, diabetes tipo 2, tolerância à glicose prejudicada (IGT), glicose de jejum prejudicada (IFG), dislipidemia, obesidade, hipertensão, complicações de diabetes tardia, doenças cardiovasculares, arteriosclerose, aterosclerose, miopatia, debilitação muscular, osteoporose, distúrbios neurodegenerativos e psiquiátricos e efeitos adversos de tratamento ou terapia com agonis-

tas do receptor glicocorticóide.

Um objeto da presente invenção é fornecer compostos, composições farmacêuticas e uso dos compostos que modulam a atividade de 11 β HSD1.

DEFINIÇÕES

5 O termo “radical monovalente” deve significar um grupo químico ligado por uma ligação simples.

O termo “halogênio” ou “halo” significa flúor, cloro, bromo ou iodo.

O termo “hidróxi” significa o radical –OH.

O termo “carbóxi” significa o radical –(C=O)OH.

10 O termo “alquil C₁-C₆”, conforme aqui utilizado, representa um grupo hidrocarboneto saturado, ramificado ou linear com de 1 a 6 átomos de carbono, por exemplo, alquil C₁-C₂, alquil C₁-C₃, alquil C₁-C₄, alquil C₁-C₆, alquil C₂-C₆, alquil C₃-C₆ e semelhantes. Exemplos representativos são metil, etil, propil (por exemplo, prop-1-il, prop-2-il (ou *iso*-propil)), butil (por exemplo, 2-metilprop-2-il (ou *terc*-butil), but-1-il, but-2-il), pentil (por exemplo, pent-1-il, pent-2-il, pent-3-il), 2-metilbut-1-il, 3-metilbut-1-il, hexil (por exemplo, hex-1-il), e semelhantes. O termo “alquil C₁-C₄” conforme aqui utilizado representa um grupo de hidrocarboneto saturado ramificado ou linear com de 1 a 4 átomos de carbono, por exemplo, alquil C₁-C₂, alquil C₁-C₃, alquil C₁-C₄ e semelhantes. Exemplos representativos são metil, etil, propil (por exemplo prop-1-il, prop-2-il (ou *iso*-propil)), butil (por exemplo, 2-metilprop-2-il (ou *terc*-butil), but-1-il, but-2-il) e semelhantes.

20 O termo “ponte”, conforme aqui utilizado, representa uma conexão no anel saturado ou parcialmente saturado entre dois átomos de tal anel que não são vizinhos por uma cadeia de 1 a 3 átomos selecionados de carbono, nitrogênio, oxigênio e enxofre. Exemplos representativos de tais cadeias em conexão são –CH₂–, –CH₂CH₂–, –CH₂NHCH₂–, –CH₂CH₂CH₂–, –CH₂OCH₂– e semelhantes. Em uma modalidade de acordo com a invenção, a cadeia conectora é selecionada do grupo consistindo de –CH₂–, –CH₂CH₂–, ou –CH₂OCH₂–.

25 O termo “átomo espiro” conforme aqui utilizado representa um átomo de carbono em um anel saturado ou parcialmente saturado que conecta ambas as extremidades de uma cadeia de 3 a 7 átomos selecionados de carbono, nitrogênio, oxigênio e enxofre. Exemplos representativos são –(CH₂)₅–, –(CH₂)₃–, –(CH₂)₄–, –CH₂NHCH₂CH₂–, –CH₂CH₂NHCH₂CH₂–, –CH₂NHCH₂CH₂CH₂–, –CH₂CH₂OCH₂–, –OCH₂CH₂O– e semelhantes.

30 O termo “cicloalquil C₃-C₁₀”, conforme aqui utilizado, representa um anel carbocíclico monocíclico saturado com de 3 a 10 átomos de carbono, por exemplo, alquil C₃₋₆, alquil C₃₋₈, alquil C₃₋₁₀ e semelhantes. São exemplos representativos ciclopropil, ciclobutil, ciclo-
35 pentil, cicloexil, cicloeptil, ciclooctil, e semelhantes. Cicloalquil C₃-C₁₀ também é tencionado a representar um anel carbocíclico bicíclico saturado com de 4 a 10 átomos de carbono. São exemplos representativos decaidronaftalenil, biciclo[3.3.0]octanil e semelhantes. Cicloalquil

C_3-C_{10} é também tencionado a representar um anel carbocíclico saturado com de 3 a 10 átomos de carbono e contendo uma ou duas pontes de carbono. São exemplos representativos adamantil, norbornanil, nortrícilil, biciclo[3.2.1]octanil, biciclo[2.2.2]octanil, triciclo[5.2.1.0/2,6]decanil, biciclo[2.2.1]heptil e semelhantes. Cicloalquil C_3-C_{10} também é tencionado a representar um anel carbocíclico saturado com de 3 a 10 átomos de carbono e contendo um ou mais espiroátomos. São exemplos representativos espiro[2.5]octanil, espiro[4.5]decanil e semelhantes.

O termo “aril”, conforme aqui utilizado, é tencionado a incluir anéis carbocíclicos monocíclicos, bicíclicos ou policíclicos aromáticos. São exemplos representativos fenil, naftil (por exemplo, naft-1-il, naft-2-il), antril (por exemplo, antr-1-il, antr-9-il), fenantril (por exemplo, fenantr-1-il, fenantr-9-il), e semelhantes. Aril também é tencionado a incluir anéis aromáticos monocíclicos, bicíclicos ou policíclicos carbocíclicos substituídos com anéis carbocíclicos aromáticos. São exemplos representativos bifenil (por exemplo, bifenil-2-il, bifenil-3-il, bifenil-4-il), fenilnaftil (por exemplo, 1-fenilnaft-2-il, 2-fenilnaft-1-il) e semelhantes. Aril é também tencionado a incluir anéis bicíclicos ou policíclicos parcialmente saturados, com pelo menos uma porção insaturada (por exemplo, uma porção benzo). São exemplos representativos indanil (por exemplo, indan-1-il, indan-5-il), indenil (por exemplo, inden-1-il, inden-5-il), 1,2,3,4-tetraidronaftil (por exemplo, 1,2,3,4-tetraidronaft-1-il, 1,2,3,4-tetraidronaft-2-il, 1,2,3,4-tetraidronaft-6-il), 1,2-diidronaftil (por exemplo, 1,2-diidronaft-1-il, 1,2-diidronaft-4-il, 1,2-diidronaft-6-il), fluorenil (por exemplo, fluoren-1-il, fluoren-4-il, fluoren-9-il) e semelhantes. Aril também é tencionado a incluir anéis aromáticos carbocíclicos bicíclicos ou policíclicos parcialmente saturados contendo uma ou duas pontes. São exemplos representativos benzonorbornil (por exemplo, benzonorborn-3-il, benzonorborn-6-il), 1,4-etano-1,2,3,4-tetraidronaptil (por exemplo, 1,4-etano-1,2,3,4-tetraidronapt-2-il, 1,4-etano-1,2,3,4-tetraidronapt-10-il) e semelhantes. Aril também é tencionado a incluir anéis aromáticos carbocíclicos bicíclicos ou policíclicos parcialmente saturados contendo um ou mais átomos espiro. São exemplos representativos espiro[ciclopentano-1,1'-indano]-4-il, espiro[ciclopentano-1,1'-indeno]-4-il, espiro[piperidino-4,1'-indano]-1-il, espiro[piperidino-3,2'-indano]-1-il, espiro[piperidino-4,2'-indano]-1-il, espiro[piperidino-4,1'-indano]-3'-il, espiro[pirrolidino-3,2'-indano]-1-il, espiro[pirrolidino-3,1'-(3',4'-diidronaftaleno)]-1-il, espiro[piperidino-3,1'-(3',4'-diidronaftaleno)]-1-il, espiro[piperidino-4,1'-(3',4'-diidronaftaleno)]-1-il, espiro[imidazolidino-4,2'-indano]-1-il, espiro[piperidino-4,1'-indeno]-1-il e semelhantes.

O termo “hetrociclil C_3-C_{10} ”, conforme aqui utilizado, representa um anel monocíclico de 3 a 10 membros contendo um ou mais heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio, enxofre, S(=O) e S(=O)₂. São exemplos representativos aziridinil (por exemplo, aziridin-1-il), azetidinil (por exemplo, azetidin-1-il, azetidin-3-il), oxetanil, pirrolidinil (por exemplo, pirrolidin-1-il, pirrolidin-2-il, pirrolidin-3-il), imidazolidinil (por exemplo, imidazolidin-1-il, imida-

zolidin-2-il, imidazolidin-4-il), oxazolidinil (por exemplo, oxazolidin-2-il, oxazolidin-3-il, oxazolidin-4-il), tiazolidinil (por exemplo, tiazolidin-2-il, tiazolidin-3-il, tiazolidin-4-il), isotiazolidinil, piperidinil (por exemplo, piperidin-1-il, piperidin-2-il, piperidin-3-il, piperidin-4-il), homopiperidinil (por exemplo, homopiperidin-1-il, homopiperidin-2-il, homopiperidin-3-il, homopiperidin-4-il), piperazinil (por exemplo, piperazin-1-il, piperazin-2-il), morfolinil (por exemplo, morfolin-2-il, morfolin-3-il, morfolin-4-il), tiomorfolinil (por exemplo, tiomorfolin-2-il, tiomorfolin-3-il, tiomorfolin-4-il), 1-oxo-tiomorfolinil, 1,1-dioxo-tiomorfolinil, tetraidrofuranil (por exemplo, tetraidrofuran-2-il, tetraidrofuran-3-il), tetraidrotienil, tetraidro-1,1-dioxotienil, tetraidropiranil (por exemplo, 2-tetraidropiranil), tetraidrotiopiranil (por exemplo, 2-tetraidrotiopiranil), 1,4-dioxanil, 1,3-dioxanil e semelhantes. Heterociclil C_3-C_{10} também é tencionado a representar um anel bicíclico de 6 a 10 membros saturado contendo um ou mais heteroátomos selecionado de nitrogênio, oxigênio, enxofre, $S(=O)$ e $S(=O)_2$. São exemplos representativos octaidroindolil (por exemplo, octaidroindol-1-il, octaidroindol-2-il, octaidroindol-3-il, octaidroindol-5-il), decaidroquinolinil (por exemplo, decaidroquinolin-1-il, decaidroquinolin-2-il, decaidroquinolin-3-il, decaidroquinolin-4-il, decaidroquinolin-6-il), decaidroquinoxalinil (por exemplo, decaidroquinoxalin-1-il, decaidroquinoxalin-2-il, decaidroquinoxalin-6-il) e semelhantes. Heterociclil C_3-C_{10} também é tencionado a representar um anel de 6 a 10 membros saturado contendo um ou mais heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio, enxofre, $S(=O)$ e $S(=O)_2$ e com uma ou duas pontes. São exemplos representativos 3-azabíciclo[3.2.2]nonil, 2-azabíciclo[2.2.1]heptil, 3-azabíciclo[3.1.0]hexil, 2,5-diazabíciclo[2.2.1]heptil, atropinil, tropinil, quinuclidinil, 1,4-diazabíciclo[2.2.2]octanil e semelhantes. Heterociclil C_3-C_{10} é também tencionado a representar um anel saturado de 6 a 10 membros contendo um ou mais heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio, enxofre, $S(=O)$ e $S(=O)_2$ e contendo um ou mais átomos espiro. São exemplos representativos 1,4-dioxaspiro[4.5]decanil (por exemplo, 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il, 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-7-il), 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decanil (por exemplo, 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-2-il, 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il), 8-azaspiro[4.5]decanil (por exemplo, 8-azaspiro[4.5]decan-1-il, 8-azaspiro[4.5]decan-8-il), 2-azaspiro[5.5]undecanil (por exemplo, 2-azaspiro[5.5]undecan-2-il), 2,8-diazaspiro[4.5]decanil (por exemplo, 2,8-diazaspiro[4.5]decan-2-il, 2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il), 2,8-diazaspiro[5.5]undecanil (por exemplo, 2,8-diazaspiro[5.5]undecan-2-il), 1,3,8-triazaspiro[4.5]decanil (por exemplo, 1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-1-il, 1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-3-il, 1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-8-il) e semelhantes.

O termo heteroaril, conforme aqui utilizado, é tencionado a incluir anéis aromáticos hetrocíclicos monocíclicos contendo um ou mais heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio, enxofre, SO e $S(=O)_2$. São exemplos representativos pirrolil (por exemplo, pirrol-1-il, pirrol-2-il, pirrol-3-il), furanil (por exemplo, furan-2-il, furan-3-il), tienil (por exemplo, tien-2-il, tien-3-il), oxazolil (por exemplo, oxazol-2-il, oxazol-4-il, oxazol-5-il), tiazolil (por exemplo,

tiazol-2-il, tiazol-4-il, tiazol-5-il), imidazolil (por exemplo, imidazol-2-il, imidazol-4-il, imidazol-5-il), pirazolil (por exemplo, pirazol-1-il, pirazol-3-il, pirazol-5-il), isoxazolil (por exemplo, isoxazol-3-il, isoxazol-4-il, isoxazol-5-il), isotiazolil (por exemplo, isotiazol-3-il, isotiazol-4-il, isotiazol-5-il), 1,2,3-triazolil (por exemplo, 1,2,3-triazol-1-il, 1,2,3-triazol-4-il, 1,2,3-triazol-5-il), 1,2,4-triazolil (por exemplo, 1,2,4-triazol-1-il, 1,2,4-triazol-3-il, 1,2,4-triazol-5-il), 1,2,3-oxadiazolil (por exemplo, 1,2,3-oxadiazol-4-il, 1,2,3-oxadiazol-5-il), 1,2,4-oxadiazolil (por exemplo, 1,2,4-oxadiazol-3-il, 1,2,4-oxadiazol-5-il), 1,2,5-oxadiazolil (por exemplo, 1,2,5-oxadiazol-3-il, 1,2,5-oxadiazol-4-il), 1,3,4-oxadiazolil (por exemplo, 1,3,4-oxadiazol-2-il, 1,3,4-oxadiazol-5-il), 1,2,3-tiadiazolil (por exemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-il, 1,2,3-tiadiazol-5-il), 1,2,4-tiadiazolil (por exemplo, 1,2,4-tiadiazol-3-il, 1,2,4-tiadiazol-5-il), 1,2,5-tiadiazolil (por exemplo, 1,2,5-tiadiazol-3-il, 1,2,5-tiadiazol-4-il), 1,3,4-tiadiazolil (por exemplo, 1,3,4-tiadiazol-2-il, 1,3,4-tiadiazol-5-il), tetrazolil (por exemplo, tetrazol-1-il, tetrazol-5-il), piranil (por exemplo, piran-2-il), piridinil (por exemplo, piridina-2-il, piridina-3-il, piridina-4-il), piridazinil (por exemplo, piridazin-2-il, piridazin-3-il), pirimidinil (por exemplo, pirimidin-2-il, pirimidin-4-il, pirimidin-5-il), pirazinil, 1,2,3-triazinil, 1,2,4-triazinil, 1,3,5-triazinil, tiadiazinil, azepinil, azecinil e semelhantes. Heteroaril também é tencionado a incluir anéis aromáticos heterocíclicos contendo um ou mais heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio, enxofre, S(=O) e S(=O)₂. São exemplos representativos indolil (por exemplo, indol-1-il, indol-2-il, indol-3-il, indol-5-il), isoindolil, benzofuranil (por exemplo, benzo[b]furan-2-il, benzo[b]furan-3-il, benzo[b]furan-5-il, benzo[c]furan-2-il, benzo[c]furan-3-il, benzo[c]furan-5-il), benztienil (por exemplo, benzo[b]tien-2-il, benzo[b]tien-3-il, benzo[b]tien-5-il, benzo[c]tien-2-il, benzo[c]tien-3-il, benzo[c]tien-5-il), indazolil (por exemplo, indazol-1-il, indazol-3-il, indazol-5-il), indolizinil (por exemplo, indolizin-1-il, indolizin-3-il), benzopiranil (por exemplo, benzo[b]piran-3-il, benzo[b]piran-6-il, benzo[c]piran-1-il, benzo[c]piran-7-il), benzimidazolil (por exemplo, benzimidazol-1-il, benzimidazol-2-il, benzimidazol-5-il), benzotiazolil (por exemplo, benzotiazol-2-il, benzotiazol-5-il), benzisotiazolil, benzoxazolil, benzisoxazolil, benzoxazinil, benzotriazolil, naftiridinil (por exemplo, 1,8-naftiridin-2-il, 1,7-naftiridin-2-il, 1,6-naftiridin-2-il), ftalazinil (por exemplo, ftalazin-1-il, ftalazin-5-il), pteridinil, purinil (por exemplo, purin-2-il, purin-6-il, purin-7-il, purin-8-il, purin-9-il), quinazolinil (por exemplo, quinazolin-2-il, quinazolin-4-il, quinazolin-6-il), cinnolinil, quinolini (por exemplo, quinolin-2-il, quinolin-3-il, quinolin-4-il, quinolin-6-il), isoquinolinil (por exemplo, isoquinolin-1-il, isoquinolin-3-il, isoquinolin-4-il), quinoxalinil (por exemplo, quinoxalin-2-il, quinoxalin-5-il), pirrolopiridinil (por exemplo, pirrolo[2,3-b]piridinil, pirrolo[2,3-c]piridinil, pirrolo[3,2-c]piridinil), furopiridinil (por exemplo, furo[2,3-b]piridinil, furo[2,3-c]piridinil, furo[3,2-c]piridinil), tienopiridinil (por exemplo, tieno[2,3-b]piridinil, tieno[2,3-c]piridinil, tieno[3,2-c]piridinil), imidazopiridinil (por exemplo, imidazo[4,5-b]piridinil, imidazo[4,5-c]piridinil, imidazo[1,5-a]piridinil, imidazo[1,2-a]piridinil), imidazopirimidinil (por exemplo, imidazo[1,2-a]pirimidinil, imidazo[3,4-a]pirimidinil), pirazolopiridinil (por exemplo, pirazolo[3,4-b]piridinil, pirazolo[3,4-c]piridinil, pi-

razolo[1,5-a]piridinil), pirazolopirimidinil (por exemplo, pirazolo[1,5-a]pirimidinil, pirazolo[3,4-d]pirimidinil), tiazolopiridinil (por exemplo, tiazolo[3,2-d]piridinil), tiazolopirimidinil (por exemplo, tiazolo[5,4-d]pirimidinil), imdazotiazolil (por exemplo, imidazo[2,1-b]tiazolil), triazolopiridinil (por exemplo, triazolo[4,5-b]piridinil), triazolopirimidinil (por exemplo, 8-azapurinil) e semelhantes. Heteroaril também é tencionado a incluir anéis aromáticos policíclicos heterocíclicos contendo um ou mais heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio, enxofre, S(=O) e S(=O)₂. São exemplos representativos carbazolil (por exemplo, carbazol-2-il, carbazol-3-il, carbazol-9-il), fenoxazinil (por exemplo, fenoxazin-10-il), fenazinil (por exemplo, fenazin-5-il), acridinil (por exemplo, acridin-9-il, acridin-10-il), fenotiazinil (por exemplo, fenotiazin-10-il), carbolinil (por exemplo, pirido[3,4-b]indol-1-il, pirido[3,4-b]indol-3-il), fenantrolinil (por exemplo, fenantrolin-5-il), e semelhantes. Heteroaril é também tencionado a incluir anéis heterocíclicos monocíclicos, bicíclicos ou policíclicos parcialmente saturados contendo um ou mais heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio, enxofre, S(=O) e S(=O)₂. São exemplos representativos pirrolinil, pirazolinil, imidazolinil (por exemplo, 4,5-diidroimidazol-2-il, 4,5-diidroimidazol-1-il), indolinil (por exemplo, 2,3-diidroindol-1-il, 2,3-diidroindol-5-il), diidrobenzofuranil (por exemplo, 2,3-diidrobenzo[b]furan-2-il, 2,3-diidrobenzo[b]furan-4-il), diidrobenzotienil (por exemplo, 2,3-diidrobenzo[b]tien-2-il, 2,3-diidrobenzo[b]tien-5-il), 4,5,6,7-tetraidrobenzo[b]furan-5-il), diidrobenzopiranil (por exemplo, 3,4-diidrobenzo[b]piran-3-il, 3,4-diidrobenzo[b]piran-6-il, 3,4-diidrobenzo[c]piran-1-il, diidrobenzo[c]piran-7-il), oxazolinil (por exemplo, 4,5-diidrooxazol-2-il, 4,5-diidrooxazol-4-il, 4,5-diidrooxazol-5-il), isoxazolinil, oxazepinil, tetraidroindazolil (por exemplo, 4,5,6,7-tetraidroindazol-1-il, 4,5,6,7-tetraidroindazol-3-il, 4,5,6,7-tetraidroindazol-4-il, 4,5,6,7-tetraidroindazol-6-il), tetraidrobenzimidazolil (por exemplo, 4,5,6,7-tetraidrobenzimidazol-1-il, 4,5,6,7-tetraidrobenzimidazol-5-il), tetraidroimidazo[4,5-c]piridil (por exemplo, 4,5,6,7-tetraidroimidazo[4,5-c]pirid-1-il, 4,5,6,7-tetraidroimidazo[4,5-c]pirid-5-il, 4,5,6,7-tetraidroimidazo[4,5-c]pirid-6-il), tetraidroquinolinil (por exemplo, 1,2,3,4-tetraidroquinolinil, 5,6,7,8-tetraidroquinolinil), tetraidroisoquinolinil (por exemplo, 1,2,3,4-tetraidroisoquinolinil, 5,6,7,8-tetraidroisoquinolinil), tetraidroquinoxalinil (por exemplo, 1,2,3,4-tetraidroquinoxalinil, 5,6,7,8-tetraidroquinoxalinil) e semelhantes. Heteroaril também é tencionado a incluir anéis heterocíclicos bicíclicos ou policíclicos parcialmente saturados contendo um ou mais átomos espiro. São exemplos representativos espiro[isoquinolino-3,1'-cicloexan]-1-il, espiro[piperidino-4,1'-benzo[c]tiofen]-1-il, espiro[piperidino-4,1'-benzo[c]furan]-1-il, espiro[piperidino-4,3'-benzo[b]furan]-1-il, espiro[piperidino-4,3'-cumarin]-1-il, e semelhantes.

O termo “heteroaril monocíclico”, conforme aqui utilizado, é tencionado a incluir anéis aromáticos heterocíclicos conforme definido acima.

O termo “heteroaril bicíclico”, conforme aqui utilizado, é tencionado a incluir anéis aromáticos heterocíclicos bicíclicos conforme definido acima.

O termo “anel de 4 a 6 membros”, conforme aqui utilizado, representa um anel monocíclico saturado de 3 a 6 membros contendo um nitrogênio e podendo conter outro heteroátomo selecionado de oxigênio, enxofre, S(=O) e S(=O)₂ e é tencionado a incluir pirrolidinil (por exemplo, pirrolidin-1-il, pirrolidin-2-il, pirrolidin-3-il), piperidinil (por exemplo, piperidin-1-il, piperidin-2-il, piperidin-3-il, piperidin-4-il), morfolinil (por exemplo, morfolin-2-il, morfolin-3-il, morfolin-4-il), tiomorfolinil (por exemplo, tiomorfolin-2-il, tiomorfolin-3-il, tiomorfolin-4-il), 1-oxo-tiomorfolinil, 1,1-dioxo-tiomorfolinil, aziridinil (por exemplo, aziridin-1-il), azetidilil (por exemplo, azetidil-1-il, azetidil-3-il), azetidina e semelhantes.

O termo alquilcarbonil C₁-C₄ conforme aqui utilizado se refere ao radical alquil C₁-C₄-C(=O).

Alguns dos termos definidos mais de uma vez nas fórmulas estruturais, e em tal ocorrência cada termo deve ser definido independentemente do outro.

Alguns dos termos definidos podem ocorrer em combinações, e é para ser entendido que o primeiro radical mencionado é um substituinte do radical subsequentemente mencionado, onde o ponto de substituição, isto é, o ponto de ligação à outra parte da molécula, é um dos últimos mencionados dos radicais.

O termo “tratamento” é definido como o gerenciamento e cuidado de um paciente com o propósito de combater ou aliviar a doença, condição ou distúrbio, e o termo inclui a administração do composto ativo para prevenir o início dos sintomas ou complicações, ou alívio dos sintomas ou complicações, ou eliminação da doença, condição ou distúrbio.

O termo “farmaceuticamente aceitável” é definido como sendo adequado para a administração aos humanos sem eventos adversos.

O termo “promedicamento” é definido como uma forma quimicamente modificada do fármaco ativo, o referido promedicamento sendo administrado ao paciente e subsequentemente sendo convertido no fármaco ativo. Técnicas para o desenvolvimento dos promedicamentos são bem conhecidas na técnica.

RESUMO DA INVENÇÃO

Em um aspecto da invenção, inibidores à base de benzamida substituída que modulam a atividade de 11 β HSD1 levando às concentrações intracelulares alteradas de glicocorticóide ativo são fornecidos. Mais especificamente, os presentes compostos inibem a atividade de 11 β HSD1 levando às concentrações intracelulares reduzidas do glicocorticóide ativo. Deste modo, os presentes compostos podem ser usados para tratar distúrbios onde um nível reduzido de glicocorticóide intracelular ativo é desejável, tal como, por exemplo, a síndrome metabólica, a diabetes tipo 2, a tolerância à glicose prejudicada (IGT), a glicose de jejum prejudicada (IFG), dislipidemia, obesidade, hipertensão, complicações tardias diabéticas, doenças cardiovasculares, arteriosclerose, aterosclerose, miopatia, enfraquecimento muscular, osteoporose, distúrbios neurodegenerativos e psiquiátricos e efeitos adversos do

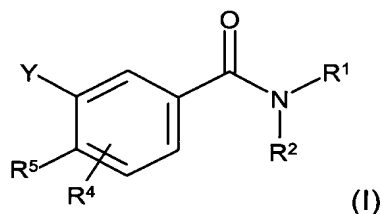
tratamento ou terapia com agonistas do receptor de glicocorticóides.

Um objeto da presente invenção é fornecer compostos, composições farmacêuticas e uso dos compostos que modulam a atividade de 11 β HSD1.

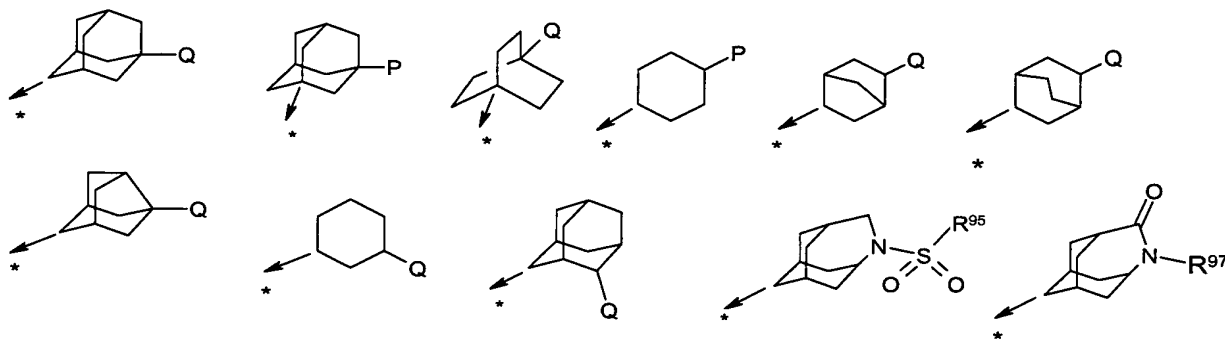
A presente invenção ainda se refere ao uso na terapia dos compostos de acordo com a invenção, às composições farmacêuticas compreendendo os compostos, ao uso dos referidos compostos na produção dos medicamentos e aos métodos terapêuticos compreendendo a administração dos referidos compostos.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

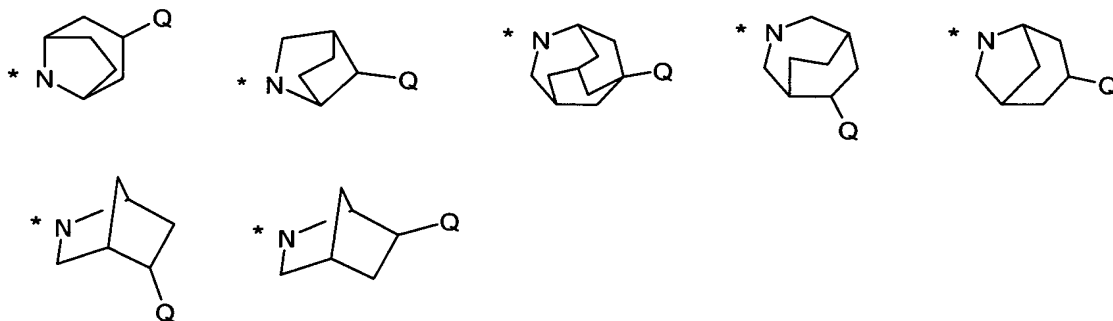
A invenção fornece um composto de fórmula geral (I):



em que R¹ é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, etil, isopropil e ciclopropil e R² é selecionado do grupo consistindo de um radical monovalente com uma das seguintes fórmulas, em que o símbolo * denota o ponto de ligação:



ou R¹ e R² juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados é selecionado do grupo consistindo de uma das seguintes fórmulas, em que o símbolo * denota o ponto de ligação:



Q é selecionado do grupo consistindo de hidróxi, carbóxi, -S(=O)₂R⁶, e S(=O)₂NH₂;

P é selecionado do grupo consistindo de -S(=O)₂R⁶, carbóxi e -S(=O)₂NH₂;

R⁶ é selecionado do grupo consistindo de alquil C₁-C₄, fenil, piridina e cicloalquil C₃-

C₁₀, em que referido alquil C₁-C₄, fenil, piridina e cicloalquil C₃-C₁₀ são opcionalmente substituídos com um ou dois independentemente selecionados de R⁷;

R⁷ é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, etil, ciclopropil, -O-CH₃-, -O-ciclopropil, -O-isopropilo, hidróxi e halogênio, em que o referido metil, etil, ciclopropil, -O-CH₃, -O-ciclopropil e -O-isopropil é opcionalmente substituído com um substituinte selecionado do grupo consistindo de hidróxi e halogênio;

R⁴ é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, alquil C₁-C₄ substituído com R¹² e R¹³, -O-(alquil C₁-C₄) substituído com R¹² e R¹³, trifluormetil, -CN, halogênio, -S(=O)₂metil, -S(=O)₂etil, -S(=O)₂ciclopropil, -S(=O)₂NR¹⁰R¹¹ e -C(=O)NR¹⁰R¹¹;

R⁹⁵ é selecionado do grupo consistindo de alquil C₁-C₆, fenil, piridina, pirimidina, ciclopropil, ciclobutil e cicloexil, em que o referido alquil C₁-C₆, fenil, piridina, pirimidina, ciclopropil, ciclobutil e cicloexil são opcionalmente substituídos com um ou dois R⁹⁶ independentemente selecionados;

R⁹⁶ é selecionado do grupo consistindo de halogênio, hidróxi, oxo, trifluormetil, alquil C₁-C₆ e -S(=O)₂metil;

R⁹⁷ é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio e alquil C₁-C₆;

R¹² e R¹³ são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, -O-(alquil C₁-C₄), halogênio, carbóxi e hidróxi;

R⁵ é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, alquil C₁-C₄ substituído com R¹⁶, trifluormetil, -CN, halogênio, alquilcarbonil C₁-C₄ substituído com R¹⁸, -S(=O)₂R¹⁷, -S(=O)₂NR¹⁴R¹⁵ e -S-R¹⁷;

R¹⁰ e R¹¹ são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, e alquil C₁-C₄; ou R¹⁰ e R¹¹, juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel de 4 a 6 membros, em que o referido alquil C₁-C₄ e cada átomo de carbono no referido anel de 4 a 6 membros é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de hidróxi e halogênio;

R¹⁴ e R¹⁵ são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, e alquil C₁-C₄; ou R¹⁴ e R¹⁵ juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel de 4 a 6 membros, em que o referido alquil C₁-C₄ e cada átomo de carbono em cada anel de 4 a 6 membros é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionado do grupo consistindo de hidróxi e halogênio;

R¹⁶ e R¹⁸ são cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, -O-metil, metil, ciclopropil, halogênio, -S(=O)₂-metil, -S(=O)₂-etil, -C(=O)NH₂, -C(=O)N-CH₃CH₃, carbóxi, e hidróxi;

R¹⁷ é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio e alquil C₁-C₆, em que o referido alquil C₁-C₆ é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes selecionados do grupo consistindo de hidróxi e halogênio;

Y é selecionado do grupo consistindo de $-X^1-X^2-X^3-R^3$, $-X^{10}$, $-CR^{72}R^{73}-O-CR^{70}R^{71}-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-S-CR^{70}R^{71}-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-S(=O)_2-CR^{70}R^{71}-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-NR^{25}-S(=O)_2-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-CR^{70}R^{71}-S(=O)_2-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-CR^{70}R^{71}-O-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-CR^{70}R^{71}-S-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-CR^{70}R^{71}-NR^{25}-R^3$, $-O-CR^{44}R^{45}-S(=O)_2-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-O-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-S-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-S(=O)_2-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-NR^{25}-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-S(=O)_2-R^3$, $-O-R^{103}$, $-O-CR^{44}R^{45}$, $-O-CR^{44}R^{45}-R^{103}$, $-CR^{72}R^{73}-CR^{44}R^{45}-R^{103}$, $-O-CR^{44}R^{45}-CR^{70}R^{71}-R^{103}$, $-CR^{72}R^{73}-CR^{44}R^{45}-CR^{70}R^{71}-R^{103}$ e $-CH_2-R^{103}$;

X^1 é selecionado do grupo consistindo de $-S-$, $-S(=O)-$ e $-S(=O)_2-$;

X^2 é ausente ou é selecionado do grupo consistindo de $-O-$, $-CR^{44}R^{45}-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$ e $-NR^{25}-$;

10 X^3 é ausente ou é selecionado do grupo consistindo de $-O-$, $-CR^{70}R^{71}-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$ e $-NR^{125}-$;

X^{10} é selecionado do grupo consistindo de cicloalquil C_3-C_{10} substituído com R^{19} e fenil substituído com R^{22} ;

15 cada R^{19} é independentemente selecionado do grupo consistindo de $-CN$, $-C(=O)R^{46}$, $-CH(OH)-R^{47}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-C(=O)-NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-OR^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-SR^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-S(=O)_2R^{50}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-S(=O)_2NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}S(=O)_2R^{50}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}C(=O)-NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-C=C-R^{51}R^{52}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-C\equiv C-R^{53}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-$, cicloalquil C_3-C_{10} substituído com R^{55} , e $-(CR^{44}R^{45})_m$ -aril substituído com R^{56} e R^{57} .

20 cada R^{22} é independentemente selecionado do grupo consistindo de halogênio, $-CN$, hidróxi, $-C(=O)OH$, $-C(=O)R^{46}$, $-CH(OH)-R^{47}$, hidróxi, $-(CR^{44}R^{45})_m-C(=O)-NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}C(=O)R^{46}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-OR^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-SR^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-S(=O)_2R^{50}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-S(=O)_2NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}S(=O)_2R^{50}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}C(=O)-NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-C=C-R^{51}R^{52}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-C\equiv C-R^{53}$, $-(CR^{44}R^{45})_m$ -heterociclil C_3-C_{10} substituído com R^{54} , $-(CR^{44}R^{45})_m$ -cicloalquil C_3-C_{10} substituído com R^{55} , $-(CR^{44}R^{45})_m$ -aril substituído com R^{56} e R^{57} e $-(CR^{44}R^{45})_m$ -heteroaril substituído com R^{56} e R^{57} ;

R^{24} é selecionado do grupo consistindo de $-C(=O)-R^{26}$, $-S(=O)_2-R^{27}$, heteroaril substituído com R^{28} e aril substituído com R^{29} ;

R^{25} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, etil, isobutil, isopropil e ciclopropil;

30 R^{125} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, etil, isobutil, isopropil e ciclopropil;

R^3 é selecionado do grupo consistindo de heterociclil C_3-C_{10} substituído com R^{30} e R^{31} , cicloalquil C_3-C_{10} substituído com R^{90} e R^{91} , aril substituído com R^{30} e R^{31} , heteroaril substituído com R^{90} e R^{91} , $-C(=O)R^{32}$, $-CH(OH)-R^{33}$, $-(CR^{44}R^{45})_n-C(=O)-NR^{34}R^{35}$, $-(CR^{44}R^{45})_n-NR^{36}C(=O)R^{37}$, $-(CR^{44}R^{45})_n-OR^{38}$, $-(CR^{44}R^{45})_n-SR^{38}$, $-(CR^{44}R^{45})_n-S(=O)_2R^{39}$, $-(CR^{44}R^{45})_n-S(=O)_2NR^{34}R^{35}$, $-(CR^{44}R^{45})_n-NR^{34}S(=O)_2-R^{40}$, $-(CR^{44}R^{45})_n-NR^{34}R^{35}$, $-(CR^{44}R^{45})_n-NR^{34}C(=O)-NR^{34}R^{35}$, $-(CR^{44}R^{45})_n-C=C-R^{41}R^{42}$ e $-(CR^{44}R^{45})_n-C\equiv C-R^{43}$.

n é selecionado do grupo consistindo de 0, 1 e 2;

R^{44} e R^{45} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, alquil C_1-C_6 e cicloalquil C_3-C_{10} , em que o referido alquil C_1-C_6 e cicloalquil C_3-C_{10} são opcionalmente substituídos com um ou dois substituintes selecionados independentemente do grupo consistindo de halogênio, hidróxi e oxo; ou R^{44} e R^{45} juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um anel ciclopropil ou ciclobutil, em que o referido anel é opcionalmente substituído com hidróxi ou halogênio;

R^{70} e R^{71} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, alquil C_1-C_6 e cicloalquil C_3-C_{10} , em que o referido alquil C_1-C_6 e cicloalquil C_3-C_{10} são opcionalmente substituídos com um ou dois substituintes selecionados independentemente do grupo consistindo de halogênio, hidróxi e oxo; ou R^{44} e R^{45} , juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um anel ciclopropil ou ciclobutil, em que o referido anel é opcionalmente substituído com hidróxi ou halogênio;

R^{72} e R^{73} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, alquil C_1-C_6 e cicloalquil C_3-C_{10} , em que o referido alquil C_1-C_6 e cicloalquil C_3-C_{10} são opcionalmente substituídos com um ou dois substituintes selecionados independentemente do grupo consistindo de halogênio, hidróxi e oxo; ou R^{44} e R^{45} , juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um anel ciclopropil ou ciclobutil, em que o referido anel é opcionalmente substituído com hidróxi ou halogênio;

R^{30} , R^{31} , R^{42} e R^{43} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, -CN, -C(=O)OH, -C(=O) R^{46} , -C(OH)- R^{47} , trifluormetil, hidróxi, -($CR^{44}R^{45}$)_m-C(=O)-NR⁴⁸ R^{49} , -($CR^{44}R^{45}$)_m-NR⁴⁸C(=O) R^{46} , -($CR^{44}R^{45}$)_m-OR⁴⁹, -($CR^{44}R^{45}$)_m-SR⁴⁹, -($CR^{44}R^{45}$)_m-S(=O)₂ R^{50} , -($CR^{44}R^{45}$)_m-S(=O)₂NR⁴⁸ R^{49} , -($CR^{44}R^{45}$)_m-NR⁴⁸S(=O)₂ R^{50} , -($CR^{44}R^{45}$)_m-NR⁴⁸ R^{49} , -($CR^{44}R^{45}$)_m-NR⁴⁸C(=O)-NR⁴⁸ R^{49} , -($CR^{44}R^{45}$)_m-C=CR⁵¹ R^{52} , -($CR^{44}R^{45}$)_m-C≡C- R^{53} , -($CR^{44}R^{45}$)_m-heterociclil C_3-C_{10} substituído com R^{54} , -($CR^{44}R^{45}$)_m-cicloalquil C_3-C_{10} substituído com R^{55} , -($CR^{44}R^{45}$)_m-aril substituído com R^{56} e R^{57} e -($CR^{44}R^{45}$)_m-heteroaril substituído com R^{56} e R^{57} ;

R^{90} e R^{91} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, =O, -CN, -C(=O)OH, -C(=O) R^{46} , -C(OH)- R^{47} , hidróxi, trifluormetil, -($CR^{44}R^{45}$)_m-C(=O)-NR⁴⁸ R^{49} , -($CR^{44}R^{45}$)_m-NR⁴⁸C(=O) R^{46} , -($CR^{44}R^{45}$)_m-OR⁴⁹, -($CR^{44}R^{45}$)_m-SR⁴⁹, -($CR^{44}R^{45}$)_m-S(=O)₂ R^{50} , -($CR^{44}R^{45}$)_m-S(=O)₂NR⁴⁸ R^{49} , -($CR^{44}R^{45}$)_m-NR⁴⁸S(=O)₂ R^{50} , -($CR^{44}R^{45}$)_m-NR⁴⁸ R^{49} , -($CR^{44}R^{45}$)_m-NR⁴⁸C(=O)-NR⁴⁸ R^{49} , -($CR^{44}R^{45}$)_m-C=CR⁵¹ R^{52} , -($CR^{44}R^{45}$)_m-C≡C- R^{53} , -($CR^{44}R^{45}$)_m-heterociclil C_3-C_{10} substituído com R^{54} , -($CR^{44}R^{45}$)_m-cicloalquil C_3-C_{10} substituído com R^{55} , -($CR^{44}R^{45}$)_m-aril substituído com R^{56} e R^{57} e -($CR^{44}R^{45}$)_m-heteroaril substituído com R^{56} e R^{57} ;

m é 0 ou 1;

R^{32} , R^{33} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} e R^{41} são cada um independentemente selecionado do

grupo consistindo de hidrogênio, alquil C₁-C₆, hetrociclil C₃-C₁₀, cicloalquil C₃C₁₀, aril e heteroaril, em que os referidos alquil C₁-C₆, hetrociclil C₃-C₁₀, cicloalquil C₃C₁₀, aril e heteroaril são opcionalmente substituídos com um, dois ou três R⁵⁸ independentemente selecionados;

R³⁴, R³⁵ e R³⁶ são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, alquil C₁-C₆, cicloalquil C₃-C₁₀ e heteroaril, em que o referido alquil C₁-C₆, cicloalquil C₃-C₁₀ e heteroaril são opcionalmente substituídos com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio, metil, etil e hidróxi; ou R³⁴ e R³⁵ juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel de 4 a 6 membros, em que o referido anel de 4 a 6 membros é opcionalmente substituído com de um a dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de hidróxi ou halogênio;

R²⁶, R²⁷, R⁴⁶, R⁴⁷, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵² e R⁵³ são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, alquil C₁-C₆, heteroaril e cicloalquil C₃-C₁₀, em que o referido alquil C₁-C₆, heteroaril e cicloalquil C₃-C₁₀ são opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio, metil, etil, metil, Hitachi, -OCH₂CH₂OH, carbóxi e hidróxi;

R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶ e R⁵⁷ é cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, -CN, trifluormetil, -OCH₂CH₂OH, hidróxi, alquil C₁-C₆, heteroaril e cicloalquil C₃-C₁₀, em que o referido alquil C₁-C₆, heteroaril e cicloalquil C₃-C₁₀ é opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio, metil, etil, metóxi, etóxi, -OCH₂CH₂OH, carbóxi e hidróxi;

R⁴⁸ e R⁴⁹ são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, alquil C₁-C₆, tetraidropirano, cicloexil e ciclopentil, em que o referido alquil C₁-C₆, tetraidropirano, cicloexil e ciclopentil são opcionalmente substituído com de um a dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio e hidroxila; ou R⁴⁸ e R⁴⁹, juntamente co o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel de 4 a 6 membros, em que o referido anel de 4 a 6 membros é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de hidróxi e halogênio;

R⁵⁸ são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio, -CN, hidróxi, oxo, -C(=O)OH, -S(=O)₂R⁵⁹, -S-NR⁶⁰R⁶¹, S(=O)₂NR⁶⁰R⁶¹, ciclopropil, -OR⁵⁹, -SR⁵⁹, alquil-C₁-C₆, -C(=O)NR⁶⁰R⁶¹, -NR⁶⁰C(=O)NR⁶¹R⁶⁰, -NR⁶⁰S(=O)₂R⁵⁹ e -NC(=O)R⁵⁹;

R⁵⁹ é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, alquil C₁-C₆, cicloalquil C₃-C₁₀, aril e heteroaril, em que o referido alquil C₁-C₆, cicloalquil C₃-C₁₀, aril e heteroaril são opcionalmente substituídos com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio, metil, etil, metóxi, etóxi, trifluormetil, -CN e hidróxi;

R^{60} e R^{61} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, alquil C_1-C_6 , heterociclil C_3-C_{10} , cicloalquil C_3-C_{10} e heteroaril, em que o referido alquil C_1-C_6 , heterociclil C_3-C_{10} , cicloalquil C_3-C_{10} e heteroaril são opcionalmente substituídos com de um a dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio e hidróxi; ou R^{60} e R^{61} , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel de 4 a 6 membros, em que o referido anel de 4 a 6 membros é substituído com de um a dois substituintes independentemente selecionado do grupo consistindo de hidróxi e halogênio;

R^{103} é selecionado do grupo consistindo de heterociclil C_3-C_{10} substituído com dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de R^{62} e R^{63} , cicloalquil C_3-C_{10} substituído com R^{30} e R^{31} , aril substituído com R^{30} e R^{31} , heteroaril substituído com dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de R^{62} e R^{63} , -C(=O) R^{93} , -CH(OH)- R^{33} , -C(=O)- $NR^{94}R^{95}$, - $NR^{36}C(=O)R^{37}$, -OR³⁸, -SR³⁸, -S(=O)₂ R^{39} , -S(=O)₂ $NR^{34}R^{35}$, - $NR^{34}S(=O)_2R^{40}$, - $NR^{24}R^{25}$, - $NR^{34}C(=O)-NR^{34}R^{35}$, -C=C substituído com R^{41} e R^{42} , W e -C≡C substituído com R^{43} ;

W é selecionado do grupo consistindo de pirrolidinona, tetraidropirano, 1,4-dioxano, aziridinona, azetidinona, piperidinona, tiazol, imidazol, tetraidrofurano e oxepano;

R^{93} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, heterociclil C_3-C_{10} , cicloalquil C_3-C_{10} , aril e heteroaril, em que os referidos heterociclil C_3-C_{10} , cicloalquil C_3-C_{10} , aril e heteroaril são opcionalmente substituídos com um, dos ou três R^{58} independentemente selecionados;

R^{94} e R^{95} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, cicloalquil C_3-C_{10} e heteroaril, em que os referidos cicloalquil C_3-C_{10} e heteroaril são opcionalmente substituídos com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio, metil, etil e hidróxi; ou R^{94} e R^{95} juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel de 4 a 6 membros, em que o referido anel de 4 a 6 membros é opcionalmente substituído com de um a dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de hidróxi ou halogênio;

R^{62} é selecionado do grupo consistindo de halogênio, alquil C_1-C_6 -C(=O)OH, -CH(OH)- R^{47} , -C(=O)- $NR^{48}R^{49}$, - $NR^{48}C(=O)R^{46}$, -SR⁴⁹, -S(=O)₂ R^{50} , -S(=O)₂ $NR^{48}R^{49}$, - $NR^{48}S(=O)_2R^{50}$, - $NR^{48}C(=O)-NR^{48}R^{49}$, -C=C- $R^{51}R^{52}$, -C≡C- R^{53} , CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OH, heterociclil C_3-C_{10} substituído com R^{54} , cicloalquil C_3-C_{10} substituído com R^{55} , aril substituído com R^{56} e R^{57} e heteroaril substituído com R^{56} e R^{57} ;

R^{63} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, =O, halogênio, hidróxi, trifluormetil, -CN, oxo, -C(=O)OH, -S(=O)₂ R^{59} , -S(=O)₂ $NR^{60}R^{61}$, -S(=O) $NR^{60}R^{61}$ ciclopropil, -OR⁵⁹, -SR⁵⁹, alquil- C_1-C_6 , -C(=O) $NR^{60}R^{61}$, - $NR^{60}C(=O)NR^{61}R^{60}$, - $NR^{60}S(=O)_2R^{59}$, e -N(C=O) R^{59} ;

um sal seu com um ácido ou base farmaceuticamente aceitável, o qualquer isômero

ótico ou mistura de isômeros óticos, incluindo uma mistura racêmica, ou quaisquer formas tautoméricas.

Os aspectos a seguir se referem aos compostos que estão dentro do escopo da Fórmula I:

5 Em um aspecto, Y é $-X^1-X^2-X^3-R^3$.

Em um aspecto X^1 é selecionado do grupo consistindo de $-S-$ e $-S(=O)_2-$.

Em um aspecto, X^1 é $-S(=O)_2-$.

Em um aspecto, X^2 é ausente ou é selecionado do grupo consistindo de $CR^{44}R^{45}-$ e $-NR^{25}-$.

10 Em um aspecto, X^2 é ausente ou é $-CR^{44}R^{45}$.

Em um aspecto, X^3 é ausente ou é $-CR^{70}R^{71}-$.

Em um aspecto, $-X^1-X^2-X^3-R^3$ é selecionado do grupo consistindo de $-S-R^3$, $-S(=O)_2-R^3$, $-S(=O)_2-NR^{25}R^3$, $-S(=O)_2-CR^{44}R^{45}-R^3$.

15 Em um aspecto, $-X^1-X^2-X^3-R^3$ é selecionado do grupo consistindo de $-S-R^3$, $-S(=O)_2-R^3$.

Em um aspecto, $-X^1-X^2-X^3-R^3$ é selecionado do grupo consistindo de $-S(=O)_2-NR^{25}R^3$, $-S(=O)_2-CR^{44}R^{45}-R^3$.

20 Em um aspecto, Y é selecionado do grupo consistindo de $-CR^{72}R^{73}-O-CR^{70}R^{71}-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-S-CR^{70}R^{71}-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-S(=O)_2-CR^{70}R^{71}-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-NR^{25}-S(=O)_2-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-CR^{70}R^{71}-S(=O)_2-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-CR^{70}R^{71}-O-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-CR^{70}R^{71}-S-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-CR^{70}R^{71}-NR^{25}-R^3$, $-O-CR^{44}R^{45}-S(=O)_2-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-O-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-S-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-S(=O)_2-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-NR^{25}-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-S(=O)_2-R^3$, $-O-R^{103}$, $-O-CR^{44}R^{45}$, $-O-CR^{44}R^{45}-R^{103}$, $-CR^{72}R^{73}-CR^{44}R^{45}-R^{103}$, $-O-CR^{44}R^{45}-CR^{70}R^{71}-R^{103}$, $-CR^{72}R^{73}-CR^{44}R^{45}-CR^{70}R^{71}-R^{103}$ e $-CR^{72}R^{73}-R^{103}$.

25 Em um aspecto, Y é selecionado do grupo consistindo de $-CR^{72}R^{73}-O-CR^{70}R^{71}-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-S-CR^{70}R^{71}-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-S(=O)_2-CR^{70}R^{71}-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-NR^{25}-S(=O)_2-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-CR^{70}R^{71}-S(=O)_2-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-CR^{70}R^{71}-O-R^3$ e $-CR^{72}R^{73}-CR^{70}R^{71}-NR^{25}-R^3$.

Em um aspecto, Y é selecionado do grupo consistindo de $-CR^{72}R^{73}-O-CR^{70}R^{71}-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-S-CR^{70}R^{71}-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-CR^{70}R^{71}-O-R^3$ e $-CR^{72}R^{73}-CR^{70}R^{71}-NR^{25}-R^3$.

30 Em um aspecto, Y é selecionado do grupo consistindo de $-CR^{72}R^{73}-S(=O)_2-CR^{70}R^{71}-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-CR^{70}R^{71}-S(=O)_2-R^3$ e $-CR^{72}R^{73}-NR^{25}-S(=O)_2-R^3$.

Em um aspecto, Y é selecionado do grupo consistindo de $-CR^{72}R^{73}-O-CR^{70}R^{71}-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-CR^{70}R^{71}-O-R^3$ e $-CR^{72}R^{73}-CR^{70}R^{71}-NR^{25}-R^3$.

Em um aspecto, Y é selecionado do grupo consistindo de cicloalquil C_3-C_{10} substituído com R^{19} e fenil substituído com R^{22} .

35 Em um aspecto, Y é cicloalquil C_3-C_{10} substituído com R^{19} .

Em um aspecto, Y é fenil substituído com R^{22} .

Em um aspecto, R^3 é selecionado do grupo consistindo de heterociclil C_3-C_{10} substituído.

tuído com R^{30} e R^{31} , ciclolquil C_3 - C_{10} substituído com R^{90} e R^{91} , aril substituído com R^{30} e R^{31} , hetroaril substituído com R^{90} e R^{91} .

Em um aspecto, R^3 é selecionado do grupo consistindo de $-C(=O)R^{32}$, $-CH(OH)-R^{33}$, $-(CR^{44}R^{45})_n-C(=O)-NR^{34}R^{35}$, $-(CR^{44}R^{45})_n-NR^{36}C(=O)R^{37}$, $-(CR^{44}R^{45})_n-OR^{38}$, $-(CR^{44}R^{45})_n-SR^{38}$,
 5 $-(CR^{44}R^{45})_n-S(=O)_2R^{39}$, $-(CR^{44}R^{45})_n-S(=O)_2NR^{34}R^{35}$, $-(CR^{44}R^{45})_n-NR^{34}S(=O)_2-R^{40}$, $-(CR^{44}R^{45})_n-NR^{34}R^{35}$, $-(CR^{44}R^{45})_n-NR^{34}C(=O)-NR^{34}R^{35}$, $-(CR^{44}R^{45})_n-C=C-R^{41}R^{42}$ e $-(CR^{44}R^{45})_n-C\equiv C-R^{43}$.

Em um aspecto, R^3 é selecionado do grupo consistindo de heterociclil C_3 - C_{10} substituído com R^{30} , cicloalquil C_3 - C_{10} substituído com R^{90} , aril substituído com R^{30} , heteroaril
 10 substituído com R^{90} , $-(CR^{44}R^{45})_n-C(=O)-NR^{34}R^{35}$, $-(CR^{44}R^{45})_n-NR^{36}C(=O)R^{37}$, $-(CR^{44}R^{45})_n-OR^{38}$, $-(CR^{44}R^{45})_n-S(=O)_2R^{39}$, $-(CR^{44}R^{45})_n-S(=O)_2NR^{34}R^{35}$, $-(CR^{44}R^{45})_n-NR^{34}S(=O)_2-R^{40}$, $-(CR^{44}R^{45})_n-NR^{34}C(=O)-NR^{34}R^{35}$, $-(CR^{44}R^{45})_n-C=C-R^{41}R^{42}$ e $-(CR^{44}R^{45})_n-C\equiv C-R^{43}$.

Em um aspecto, R^3 é selecionado do grupo consistindo de heterociclil C_3 - C_{10} substituído com R^{30} , cicloalquil C_3 - C_{10} substituído com R^{90} , aril substituído com R^{30} , heteroaril
 15 substituído com R^{90} , $-C(=O)-NR^{34}R^{35}$, $-NR^{36}C(=O)R^{37}$, $-OR^{38}$, $-S(=O)_2R^{39}$, $-S(=O)_2NR^{34}R^{35}$, $-NR^{34}S(=O)_2-R^{40}$, $-NR^{34}C(=O)-NR^{34}R^{35}$, $-C=C-R^{41}R^{42}$ e $-C\equiv C-R^{43}$.

Em um aspecto, R^3 é selecionado do grupo consistindo de heterociclil C_3 - C_{10} substituído com R^{30} , cicloalquil C_3 - C_{10} substituído com R^{90} , heteroaril substituído com R^{30} , $-C(=O)-NR^{34}R^{35}$, $-NR^{36}C(=O)R^{37}$, $-OR^{38}$, $-S(=O)_2R^{39}$, $-S(=O)_2NR^{34}R^{35}$, $-NR^{34}S(=O)_2-R^{40}$, $-NR^{34}C(=O)-NR^{34}R^{35}$, $-C=C-R^{41}R^{42}$ e $-C\equiv C-R^{43}$.
 20

Em um aspecto, R^3 é selecionado do grupo consistindo de piperidina substituída com R^{30} , pirrolidina substituída com R^{30} , morfolina substituída com R^{30} , tetraidropiranil substituído com R^{30} , cicloexil substituído com R^{30} , ciclopropil substituído com R^{30} , ciclobutil substituído com R^{30} , ciclopentil substituído com R^{30} , fenil substituído com R^{30} ; piridazinil substituído com R^{30} , pirazinil substituído com R^{30} , piridina substituído com R^{30} , imidazolil substituído com R^{30} , pirazolil substituído com R^{30} e pirimidinil substituído com R^{30} , isoxazolil substituído com R^{30} , piridinil substituído com R^{30} , $-C(=O)-NR^{34}R^{35}$, $-NR^{36}C(=O)R^{37}$, $-OR^{38}$, $-S(=O)_2R^{39}$, $-S(=O)_2NR^{34}R^{35}$, $-NR^{34}S(=O)_2-R^{40}$, $-NR^{34}C(=O)-NR^{34}R^{35}$ e $-C\equiv C-R^{43}$.
 25

Em um aspecto, R^3 é selecionado do grupo consistindo de piperidina substituída com R^{30} , pirrolidina substituída com R^{30} , morfolina substituída com R^{30} , tetraidropiranil substituído com R^{30} , cicloexil substituído com R^{30} , ciclopropil substituído com R^{30} , ciclobutil substituído com R^{30} , ciclopentil substituído com R^{30} , fenil substituído com R^{30} , piridazinil substituído com R^{30} , pirazinil substituído com R^{30} , piridina substituída com R^{30} , imidazolil substituído com R^{30} , prazolil substituído com R^{30} e pirimidinil substituído com R^{30} , isoxazolil substituído com R^{30} , piridinil substituído com R^{30} .
 30
 35

Em um aspecto, R^3 é selecionado do grupo consistindo de $-NR^{36}C(=O)R^{37}$, $-NR^{34}S(=O)_2-R^{40}$ e $-NR^{34}C(=O)-NR^{34}R^{35}$.

Em um aspecto, R^3 é selecionado do grupo consistindo de $-C(=O)-NR^{34}R^{35}$, $-OR^{38}$, $-S(=O)_2R^{39}$, $-S(=O)_2NR^{34}R^{35}$ e $-C\equiv C-R^{43}$.

Em um aspecto, n é selecionado do grupo consistindo de 0 ou 1.

Em um aspecto, n é 0.

5 Em um aspecto, R^{103} é selecionado do grupo consistindo de $-C(=O)R^{93}$, $-CH(OH)-R^{33}$, $-C(=O)-NR^{94}R^{95}$, $-NR^{36}C(=O)R^{37}$, $-OR^{38}$, $-SR^{38}$, $-S(=O)_2R^{39}$, $-S(=O)_2NR^{34}R^{35}$, $-NR^{34}S(=O)_2-R^{40}$, $-NR^{24}R^{25}$, $-NR^{34}C(=O)-NR^{34}R^{35}$, $-C=C$ substituído com R^{41} e R^{42} , W e $-C\equiv C$ substituído com R^{43} .

10 Em um aspecto, R^{103} é selecionado do grupo consistindo de heterociclil C_3-C_{10} substituído com duas substituições independentemente selecionadas do grupo consistindo de R^{62} e R^{63} , cicloalquil C_3-C_{10} substituído com R^{30} e R^{31} , aril substituído com R^{30} e R^{31} , heteroaril substituído com duas substituições independentemente selecionadas do grupo consistindo de R^{62} e R^{63} .

15 Em um aspecto, R^{103} é selecionado do grupo consistindo de C_3-C_{10} substituído com de uma a duas substituições independentemente selecionadas do grupo consistindo de R^{62} e R^{63} e heteroaril substituído com duas substituições independentemente selecionadas do grupo consistindo de R^{62} e R^{63} .

20 Em um aspecto, R^{103} é selecionado do grupo consistindo de ciclopropil, ciclobutil, cicloexil e ciclopentil substituído com R^{30} e R^{31} e fenil substituído com R^{30} e R^{31} , tetraidropirranil, piperidinil, pirrolidinil e morfolinil substituído com duas substituições independentemente selecionadas do grupo consistindo de R^{62} e R^{63} e imidazolil, pirazolil, isoxazolil, piridazinil, pirazinil pirimidinil e piridinil substituído com duas substituições independentemente selecionadas do grupo consistindo de R^{62} e R^{63} .

25 Em um aspecto, R^{103} é selecionado do grupo consistindo de tetraidropirranil, piperidinil, pirrolidinil e morfolinil substituído com duas substituições independentemente selecionadas do grupo consistindo de R^{62} e R^{63} e imidazolil, pirazolil, isoxazolil, piridazinil, pirazinil pirimidinil e piridinil substituído com duas substituições independentemente selecionadas do grupo consistindo de R^{62} e R^{63} .

Em um aspecto R^{103} compreende pelo menos um grupo R^{62} .

30 Em um aspecto R^{103} é selecionado do grupo consistindo de cicloalquil C_3-C_{10} substituído com R^{30} e R^{31} e aril substituído com R^{30} e R^{31} ;

Em um aspecto R^{103} é selecionado do grupo consistindo de ciclopropil, ciclobutil, cicloexil, fenil e ciclopentil substituído com R^{30} e R^{31} ;

35 Em um aspecto R^{103} é selecionado do grupo consistindo de $-C(=O)-NR^{94}R^{95}$, $-NR^{36}C(=O)R^{37}$, $-OR^{38}$, $-SR^{38}$, $-S(=O)_2R^{39}$, $-S(=O)_2NR^{34}R^{35}$, $-NR^{34}S(=O)_2-R^{40}$, $-NR^{34}C(=O)-NR^{34}R^{35}$, W e $-C\equiv C$ substituído com R^{43} .

Em um aspecto R^{103} é selecionado do grupo consistindo de $-C(=O)-NR^{94}R^{95}$, -

$\text{NR}^{36}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{37}$, $-\text{OR}^{38}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{39}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$, $-\text{NR}^{34}\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{40}$, $-\text{NR}^{34}\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ e W.

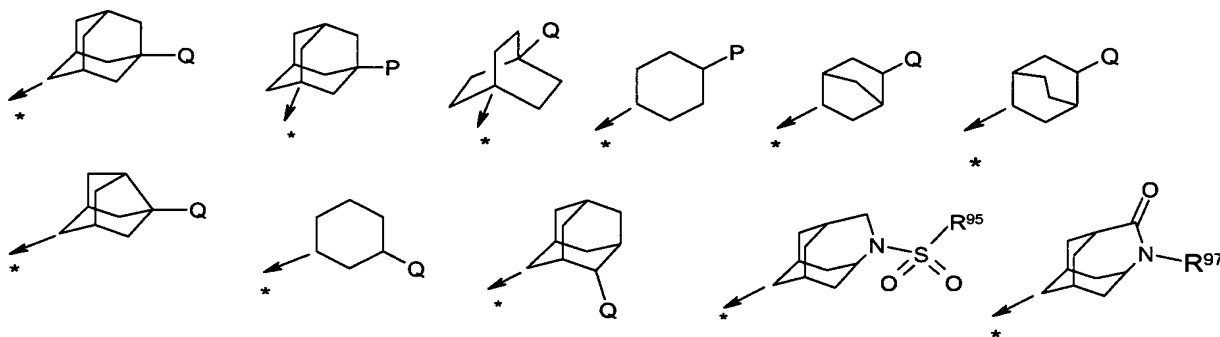
Em um aspecto R^{103} é selecionado do grupo consistindo de $-\text{NR}^{36}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{37}$, $-\text{NR}^{34}\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{40}$ e $-\text{NR}^{34}\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$.

5 Em um aspecto R^{103} é selecionado do grupo consistindo de $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{94}\text{R}^{95}$, $-\text{OR}^{38}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{39}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ e W.

Em um aspecto R^{103} é W selecionado do grupo consistindo de pirrolidinona, tetrahydropirano, 1,4-dioxano, piperidinona, tiazol, imidazol e tetrahydrofurano.

10 Em um aspecto R^{103} é W selecionado do grupo consistindo de pirrolidinona, tetrahydropirano, piperidinona e imidazol.

Em um aspecto, R^1 é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, etil, isopropil e ciclopropil e R^2 é selecionado do grupo consistindo de um radical monovalente com uma das seguintes fórmulas, em que o símbolo * denota o ponto de ligação:

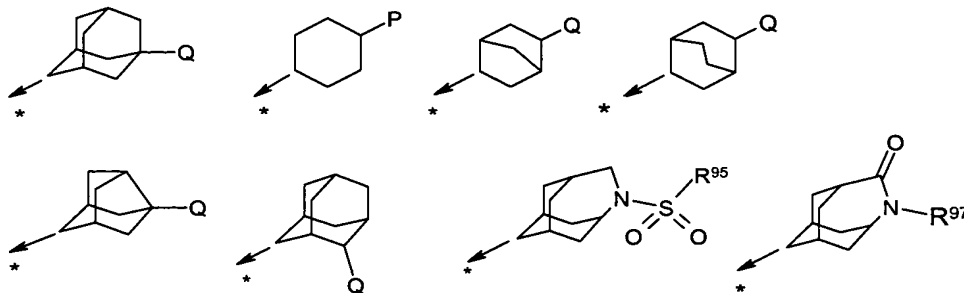


Em um aspecto, R^1 é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio e metil.

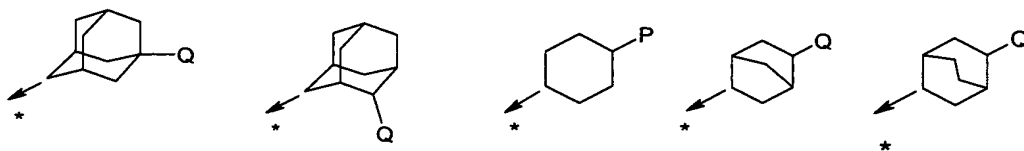
Em um aspecto, R^1 é hidrogênio.

15 Em um aspecto, R^1 é metil.

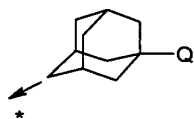
Em um aspecto, R^2 é selecionado do grupo consistindo de:



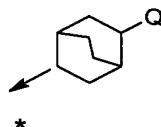
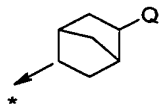
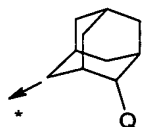
Em um aspecto, R^2 é selecionado do grupo consistindo de:



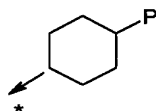
Em um aspecto, R^2 é



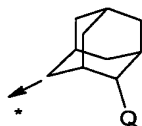
Em um aspecto, R^2 é



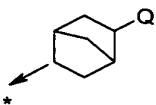
Em um aspecto, R^2 é



Em um aspecto, R^2 é

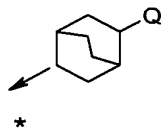


Em um aspecto, R^2 é

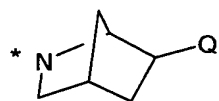
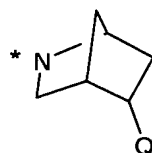
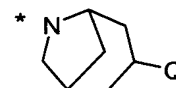
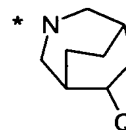
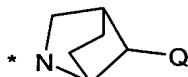
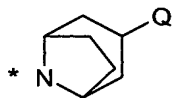


5

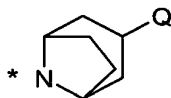
Em um aspecto, R^2 é



Em um aspecto, R^1 e R^2 juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados é selecionado do grupo consistindo de:



Em um aspecto, R^1 e R^2 juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados é



Em um aspecto, Q é um grupo hidroxil.

Em um aspecto, Q é um grupo carbóxi.

Em um aspecto, Q é um grupo $-S(=O)_2R^6$.

Em um aspecto, Q é um selecionado de um grupo $-S(=O)_2NH_2$.

5 Em um aspecto, P é um grupo $-S(=O)_2R^6$.

Em um aspecto, P é um grupo carbóxi.

Em um aspecto, P é um grupo $-S(=O)_2NH_2$.

Em um aspecto, R^6 é selecionado do grupo consistindo de metil, isopropil, etil, fenil, piridina, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil e ciclopentil, em que o referido metil, isopropil, etil, fenil, piridina, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil e ciclopentil são opcionalmente substituídos com um ou dois R^7 independentemente selecionados.

Em um aspecto, R^6 é selecionado do grupo consistindo de metil, etil, isopropil, fenil, piridina, ciclopropil e cicloexil, em que o referido metil, isopropil, fenil, piridina, ciclopropil e cicloexil são opcionalmente substituídos com R^7 .

15 Em um aspecto, R^7 é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, ciclopropil, $-O-CH_3$, $-O$ -ciclopropil, $-O$ -isopropil, hidróxi, fluoreto e cloreto, em que o referido metil, etil, ciclopropil, $-O-CH_3$, $-O$ -isopropil e $-O$ -ciclopropil é opcionalmente substituído com um substituinte selecionado do grupo consistindo de hidróxi e halogênio.

Em um aspecto, R^7 é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, ciclopropil, $-O$ -ciclopropil, $-O$ -isopropil, hidróxi, fluoreto e cloreto, em que o referido etil, ciclopropil e $-O$ -ciclopropil é opcionalmente substituído com um substituinte selecionado do grupo consistindo de hidróxi e halogênio.

Em um aspecto, R^4 é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, isopropil, etil, $-O$ -metil, $-O$ -isopropil, $-O$ -etil, em que o referido metil, isopropil, etil, $-O$ -metil, $-O$ -isopropil, $-O$ -etil são substituídos com R^{12} e R^{13} , trifluormetil, CN, flúor, cloro, $-S(=O)_2$ metil, $-S(=O)_2$ etil, $-S(=O)_2$ ciclopropil, $-S(=O)_2NHR^{11}$ e $-C(=O)NHR^{10}$.

Em um aspecto, R^4 é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, isopropil, etil, $-O$ -metil, $-O$ -isopropil, $-O$ -etil, em que o referido metil, isopropil, etil, $-O$ -metil, $-O$ -isopropil, $-O$ -etil são substituídos com R^{12} , trifluormetil, flúor, cloro, $-S(=O)_2$ metil)₂, $-S(=O)_2$ metil, $-S(=O)_2$ etil, $-S(=O)_2$ ciclopropil, $-S(=O)_2N$ metil, $-S(=O)_2N$ isopropil, $-C(=O)N$ isopropil, $-C(=O)N$ (metil)₂ e $-C(=O)N$ metil.

Em um aspecto, R^4 é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, isopropil, $-O$ -metil, $-O$ -isopropil, $-O$ -etil, trifluormetil, flúor, cloro, $-S(=O)_2$ metil, $-S(=O)_2$ etil, $-S(=O)_2$ ciclopropil, $-S(=O)_2N$ metil, $-S(=O)_2N$ isopropil, $-C(=O)N$ isopropil e $-C(=O)N$ metil.

35 Em um aspecto, R^4 está na posição orto.

Em um aspecto, R^4 está na posição meta.

Em um aspecto R^{95} é selecionado do grupo consistindo de metil, isopropil, etil, fenil, piridina, pirimidina, ciclopropil, ciclobutil e cicloexil, em que o referido etil, fenil, piridina, pirimidina, ciclopropil, ciclobutil e cicloexil são opcionalmente substituídos com um ou dois R^{96} independentemente selecionados.

Em um aspecto R^{95} é selecionado do grupo consistindo de metil, isopropil, fenil, piridino, pirimidino, ciclopropil e cicloexil, em que o referido etil, fenil, piridina, pirimidina, ciclopropil e cicloexil são opcionalmente substituídos com um R^{96} .

Em um aspecto, R^{96} é selecionado do grupo consistindo de flúor, cloro, hidróxi, oxo, trifluormetil, metil, isopropil, etil e $-S(O)_2$ metil.

Em um aspecto, R^{96} é selecionado do grupo consistindo de flúor, cloro, hidróxi, trifluormetil, metil, isopropil e $-S(=O)_2$ metil.

Em um aspecto, R^{97} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, isopropil e etil.

Em um aspecto, R^{97} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil e isopropil.

Em um aspecto, R^{12} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, $-O$ -(metil, isopropil, etil), flúor, cloro, carbóxi e hidróxi.

Em um aspecto, R^{12} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, $-O$ -metil, $-O$ -isopropil, flúor e hidróxi.

Em um aspecto, R^{13} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, $-O$ -(metil, isopropil, etil), flúor, cloro, carbóxi e hidróxi.

Em um aspecto, R^{13} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, $-O$ -metil, $-O$ -isopropil, flúor e hidróxi.

Em um aspecto, R^5 é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, isopropil, etil, trifluormetil, CN, flúor, cloro, acetil, etil, carbonil, $-S(=O)_2R^{17}$, $S(=O)_2NR^{14}R^{15}$, S-metil, S-isopropil e S-etil; em que o referido metil, isopropil, etil são substituídos com R^{16} e; em que o referido etil e carbonil são substituídos com R^{18} .

Em um aspecto, R^5 é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, isopropil, etil, trifluormetil, flúor, cloro, acetil, $-S(=O)_2$ metil, $-S(=O)_2$ isopropil, $S(=O)_2NH_2$, $S(=O)_2N(C_3)_2$, S-metil, S-isopropil, e S-etil; em que o referido metil, isopropil, e etil são opcionalmente substituídos com flúor ou hidroxila.

Em um aspecto, R^5 é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, isopropil, trifluormetil, flúor, cloro, acetil, $-S(=O)_2$ metil e $-S(=O)_2$ isopropil.

Em um aspecto, R^{10} e R^{11} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio e alquil C_1 - C_4 .

Em um aspecto, R^{10} e R^{11} são cada um independentemente selecionados do grupo

consistindo de hidrogênio, metil, etil e isopropil.

Em um aspecto, R^{10} e R^{11} juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel piperidinil, pirrolidinil e morfolinil, em que o referido anel é opcionalmente substituído com de um a dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de hidróxi e flúor.

Em um aspecto, R^{10} e R^{11} juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel piperidinil, em que o referido anel é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de hidróxi e flúor.

Em um aspecto, R^{14} e R^{15} são cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio e alquil C_1 - C_4 .

Em um aspecto, R^{14} e R^{15} são cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, etil e isopropil.

Em um aspecto, R^{14} e R^{15} juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel piperidinil, pirrolidinil e morfolinil em que o referido anel é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes selecionados independentemente do grupo consistindo de hidróxi e fluoreto.

Em um aspecto, R^{14} e R^{15} juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, forma um anel piperidinil, em que o referido anel é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes selecionados independentemente do grupo consistindo de hidróxi e fluoreto.

Em um aspecto, R^{16} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, -O-metil, metil, ciclopropil, flúor, cloro, $-S(=O)_2$ -metil, $-S(=O)_2$ -etil, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N-CH_3CH_3$, carboxí e hidróxi.

Em um aspecto, R^{16} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, ciclopropil, flúor, $-S(=O)_2$ metil, $-C(=O)N-(CH_3)_2$ e hidróxi.

Em um aspecto, R^{18} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, -O-metil, metil, ciclopropil, flúor, cloro, $-S(=O)_2$ -metil, $-S(=O)_2$ -etil, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N-CH_3CH_3$, carboxí e hidróxi.

Em um aspecto, R^{18} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, ciclopropil, fluoreto, $-S(=O)_2$ -metil, $-C(=O)N-(CH_3)_2$ e hidróxi.

Em um aspecto, R^{17} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, etil e isopropil, em que o referido etil e isopropil é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes selecionados do grupo consistindo de hidroxil, flúor e cloro.

Em um aspecto, R^{17} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, etil e isopropil, em que o referido etil é opcionalmente substituído com um substituinte selecionado do grupo consistindo de hidróxi e flúor.

Em um aspecto, R^{19} é selecionado do grupo consistindo de halogênio, -CN, -

$C(=O)R^{46}$, $-CH(OH)-R^{47}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-C(=O)-NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-OR^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-SR^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-S(=O)_2R^{50}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-S(=O)_2NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}S(=O)_2R^{50}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}C(=O)-NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-C=C-R^{51}R^{52}$, e $-(CR^{44}R^{45})_m-C\equiv C-R^{53}$.

Em um aspecto, R^{19} é selecionado do grupo consistindo de $-(CR^{44}R^{45})_m$ -cicloalquil C_3 - C_{10} substituído com R^{55} , e $-(CR^{44}R^{45})_m$ -aril substituído com R^{56} e R^{57} .

Em um aspecto, R^{19} é selecionado do grupo consistindo de $-CN$, $-(CR^{44}R^{45})_m-C(=O)-NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-OR^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-S(=O)_2R^{50}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-S(=O)_2NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}S(=O)_2R^{50}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}C(=O)-NR^{48}R^{49}$.

Em um aspecto, R^{19} é selecionado do grupo consistindo de cicloalquil C_3 - C_{10} substituído com R^{55} , e fenil substituído com R^{56} .

Em um aspecto, R^{19} é selecionado do grupo consistindo de $-CN$, $-C(=O)-NR^{48}R^{49}$, $-NR^{48}C(=O)R^{46}$, $-OR^{49}$, $-S(=O)_2R^{50}$, $-S(=O)_2NR^{48}R^{49}$, $-NR^{48}S(=O)_2R^{50}$, $-NR^{48}C(=O)-NR^{48}R^{49}$.

Em um aspecto, R^{22} é selecionado do grupo consistindo de halogênio, $-CN$, hidróxi, $-C(=O)OH$, $-C(=O)R^{46}$, $-CH(OH)-R^{47}$, hidróxi, $-(CR^{44}R^{45})_m-C(=O)-NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}C(=O)R^{46}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-OR^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-SR^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-S(=O)_2R^{50}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-S(=O)_2NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}S(=O)_2R^{50}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}C(=O)-NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-C=C-R^{51}R^{52}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-C\equiv C-R^{53}$.

Em um aspecto, R^{22} é selecionado do grupo consistindo de $-(CR^{44}R^{45})_m$ -heterociclil C_3 - C_{10} substituído com R^{54} , $-(CR^{44}R^{45})_m$ -cicloalquil C_3 - C_{10} substituído com R^{55} , $-(CR^{44}R^{45})_m$ -aril substituído com R^{56} e R^{57} e $-(CR^{44}R^{45})_m$ -heteroaril substituído com R^{56} e R^{57} .

Em um aspecto, R^{22} é selecionado do grupo consistindo de flúor, cloro, $-CN$, hidróxido, $C(=O)OH$, $-(CR^{44}R^{45})_m-C(=O)-NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}C(=O)R^{46}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-OR^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-S(=O)_2R^{50}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-S(=O)_2NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}S(=O)_2R^{50}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}C(=O)-NR^{48}R^{49}$.

Em um aspecto, R^{22} é selecionado do grupo consistindo de heterociclil C_3 - C_{10} substituído com R^{54} , cicloalquil C_3 - C_{10} substituído com R^{55} , fenil substituído com R^{56} e heteroaril substituído com R^{56} .

Em um aspecto, R^{22} é selecionado do grupo consistindo de flúor, cloro, $-CN$, hidróxi, $C(=O)OH$, $-C(=O)-NR^{48}R^{49}$, $-NR^{48}C(=O)R^{46}$, $-OR^{49}$, $-S(=O)_2R^{50}$, $-S(=O)_2NR^{48}R^{49}$, $-NR^{48}S(=O)_2R^{50}$, $-NR^{48}C(=O)-NR^{48}R^{49}$.

Em um aspecto, R^{22} é selecionado do grupo consistindo de tetraidropiranil, piperidinil, pirrolidinil e morfolinil substituído com R^{54} , ciclopropil, ciclobutil, cicloexil e ciclopentil substituído com R^{55} , -fenil substituído com R^{56} e imidazolil, pirazolil, isoxazolil, piridazinil, pirazinil, pirimidinil e piridinil substituído com R^{56} .

Em um aspecto, R^{22} é selecionado do grupo consistindo de tetraidropiranil, piperidinil e morfolinil substituído com R^{54} , ciclopropil, ciclobutil, cicloexil e ciclopentil substituído com R^{55} , fenil substituído com R^{56} e piridazinil, pirazinil, pirimidinil e piridinil substituído com

R⁵⁶.

Em um aspecto, R²² é selecionado do grupo consistindo de C=C-R⁵¹R⁵², -C≡C-R⁵³ e -CH₂CH₂OH.

Em um aspecto, R²⁴ é selecionado do grupo consistindo de -C(=O)-R²⁶, -S(=O)₂-R²⁷, imidazolil, pirazolil, isoxazolil, piridazinil, pirazinil, pirimidinil e piridinil substituído com R²⁸, e fenil substituído com R²⁹.

Em um aspecto, R²⁴ é selecionado do grupo consistindo de -C(=O)-R²⁶, -S(=O)₂-R²⁷, piridazinil, pirazinil, pirimidinil e piridinil substituído com R²⁸, e fenil substituído com R²⁹.

Em um aspecto, R²⁵ é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, etil, isopropil e ciclopropil.

Em um aspecto, R²⁵ é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, isopropil e ciclopropil.

Em um aspecto, R¹²⁵ é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, etil, isopropil e ciclopropil.

Em um aspecto, R¹²⁵ é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, isopropil e ciclopropil.

Em um aspecto, R⁴⁴ e R⁴⁵ são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, flúor, cloro, metil, etil, isopropil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil e ciclopentil, em que o referido etil, isopropil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil e ciclopentil são opcionalmente substituídos com um substituinte independentemente selecionado do grupo consistindo de flúor, cloro, hidróxi e oxo.

Em um aspecto, R⁴⁴ e R⁴⁵ é cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, flúor, cloro, metil, etil, isopropil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil e ciclopentil, em que o referido etil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil e ciclopentil são opcionalmente substituídos com um substituinte independentemente selecionado do grupo consistindo de flúor e hidroxila.

Em um aspecto, R⁴⁴ e R⁴⁵ juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um anel ciclopropil, em que o referido anel é opcionalmente substituído com hidróxi ou flúor.

Em um aspecto, R⁴⁴ e R⁴⁵ juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um anel ciclobutil, em que o referido anel é opcionalmente substituído com hidróxi ou flúor.

Em um aspecto, R⁷⁰ e R⁷¹ é cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, flúor, cloro, metil, etil, isopropil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil e ciclopentil, em que os referidos etil, isopropil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil e ciclopentil são opcionalmente substituídos com um substituinte selecionado do grupo consistindo de flúor, cloro, hidróxi e oxo.

Em um aspecto, R^{70} e R^{71} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, flúor, cloro, metil, etil, isopropil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil e ciclopentil, em que o referido etil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil e ciclopentil são opcionalmente substituídos com um substituinte selecionado do grupo consistindo de flúor e hidroxila.

Em um aspecto, R^{70} e R^{71} juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um anel ciclopropil, em que o referido anel é opcionalmente substituído com hidróxi ou flúor.

Em um aspecto, R^{70} e R^{71} juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um anel ciclobutil, em que o referido anel é opcionalmente substituído com hidróxi ou flúor.

Em um aspecto, R^{72} e R^{73} é cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, flúor, cloro, metil, etil, isopropil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil e ciclopentil, em que o referido etil, isopropil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil e ciclopentil são opcionalmente substituídos com um substituinte selecionado independentemente do grupo consistindo de flúor, cloro, hidróxi e oxo.

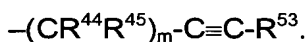
Em um aspecto, R^{72} e R^{73} é cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, flúor, cloro, metil, etil, isopropil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil e ciclopentil, em que o referido etil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil e ciclopentil são opcionalmente substituídos com um substituinte selecionado independentemente do grupo consistindo de flúor e hidroxila.

Em um aspecto, R^{72} e R^{73} juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um anel ciclopropil, em que o referido anel é opcionalmente substituído com hidróxi ou flúor.

Em um aspecto, R^{72} e R^{73} juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um anel ciclobutil, em que o referido anel é opcionalmente substituído com hidróxi ou flúor.

Em um aspecto, R^{30} e R^{31} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, CN, $-C(=O)OH$, $-C(=O)R^{46}$, $-CH(OH)-R^{47}$, hidróxi, $-(CR^{44}R^{45})_m-C(=O)-NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}C(=O)R^{46}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-OR^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-SR^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-S(=O)_2R^{50}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-S(=O)_2NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}S(=O)_2R^{50}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}C(=O)-NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-C=C-R^{51}R^{52}$ e $-(CR^{44}R^{45})_m-C\equiv C-R^{53}$.

Em um aspecto, R^{30} e R^{31} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, CN, $-C(=O)OH$, hidroxila, $-(CR^{44}R^{45})_m-C(=O)-NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}C(=O)R^{46}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-OR^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-SR^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-S(=O)_2R^{50}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-S(=O)_2NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}S(=O)_2R^{50}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}C(=O)-NR^{48}R^{49}$, e



Em um aspecto, R^{30} e R^{31} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, CN, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, hidróxi, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{48}\text{R}^{49}$, $-\text{NR}^{48}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{46}$, $-\text{OR}^{49}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{50}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{48}\text{R}^{49}$, $-\text{NR}^{48}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{50}$, $-\text{NR}^{48}\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{48}\text{R}^{49}$ e $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^{53}$.

Em um aspecto, R^{30} e R^{31} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, CN, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, hidróxi, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{48}\text{R}^{49}$, $-\text{NR}^{48}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{46}$, $-\text{OR}^{49}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{50}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{48}\text{R}^{49}$, $-\text{NR}^{48}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{50}$, $-\text{NR}^{48}\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{48}\text{R}^{49}$ e $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^{53}$.

Em um aspecto, R^{30} e R^{31} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, CN, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, hidróxi, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{48}\text{R}^{49}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{50}$ e $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{48}\text{R}^{49}$.

Em um aspecto, R^{30} e R^{31} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, CN, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, hidróxi, $-\text{NR}^{48}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{46}$, $-\text{OR}^{49}$, $-\text{NR}^{48}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{50}$ e $-\text{NR}^{48}\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{48}\text{R}^{49}$.

Em um aspecto, R^{30} e R^{31} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, cloro, flúor, CN, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, hidróxi, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{alquil}-\text{C}_{1-4}$, $-\text{O}-\text{alquil}-\text{C}_{1-4}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{alquil}-\text{C}_{1-4}$ e $-\text{NHC}(=\text{O})-\text{N}(\text{alquil}-\text{C}_{1-4})_2$.

Em um aspecto, R^{30} , R^{31} , R^{42} e R^{43} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_m$ -heterociclil $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ substituído com R^{54} , $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_m$ -cicloalquil $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ substituído com R^{55} , $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_m$ -aril substituído com R^{56} e R^{57} e $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_m$ -heteroaril substituído com R^{56} e R^{57} .

Em um aspecto, R^{30} , R^{31} , R^{42} e R^{43} é cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de heterociclil $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ substituído com R^{54} , cicloalquil $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ substituído com R^{55} , fenil substituído com R^{56} e R^{57} e heteroaril substituído com R^{56} e R^{57} .

Em um aspecto, R^{30} , R^{31} , R^{42} e R^{43} é cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de tetraidropiranil, piperidinil, pirrolidinil e morfolinil substituído com R^{54} , ciclopropil, ciclobutil, cicloexil e ciclopentil substituído com R^{55} , fenil substituído com R^{56} e R^{57} e imidazolil, pirazolil, isoxazolil, piridazinil, pirazinil, pirimidinil e piridinil substituído com R^{56} e R^{57} .

Em um aspecto, R^{30} , R^{31} , R^{42} e R^{43} é cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de tetraidropiranil, piperidinil, pirrolidinil e morfolinil substituído com R^{54} , ciclopropil, ciclobutil e cicloexil substituído com R^{55} , fenil substituído com R^{56} e R^{57} e piridazinil, pirazinil, pirimidinil e piridinil substituído com R^{56} e R^{57} .

Em um aspecto, R^{90} e R^{91} é cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, $=\text{O}$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{46}$, $-\text{CH}(\text{OH})-\text{R}^{47}$, hidróxi, trifluormetil, $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_m-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{48}\text{R}^{49}$, $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_m-\text{NR}^{48}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{46}$, $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_m-\text{OR}^{49}$, $-($

$\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_m\text{-SR}^{49}$, $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_m\text{-S(=O)}_2\text{R}^{50}$, $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_m\text{-S(=O)}_2\text{NR}^{48}\text{R}^{49}$, $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_m\text{-NR}^{48}\text{S(=O)}_2\text{R}^{50}$, $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_m\text{-NR}^{48}\text{R}^{49}$, $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_m\text{-NR}^{48}\text{C(=O)-NR}^{48}\text{R}^{49}$, $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_m\text{-C=CR}^{51}\text{R}^{52}$, e $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_m\text{-C}\equiv\text{C-R}^{53}$.

5 Em um aspecto, R^{90} e R^{91} é cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio flúor, cloro, =O , -CN , -C(=O)OH , hidróxi, $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_m\text{-C(=O)-NR}^{48}\text{R}^{49}$, $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_m\text{-NR}^{48}\text{C(=O)R}^{46}$, $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_m\text{-OR}^{49}$, $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_m\text{-SR}^{49}$, $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_m\text{-S(=O)}_2\text{R}^{50}$, $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_m\text{-S(=O)}_2\text{NR}^{48}\text{R}^{49}$, $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_m\text{-NR}^{48}\text{S(=O)}_2\text{R}^{50}$, $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_m\text{-NR}^{48}\text{C(=O)-NR}^{48}\text{R}^{49}$, $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_m\text{-C=CR}^{51}\text{R}^{52}$, e $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_m\text{-C}\equiv\text{C-R}^{53}$.

10 Em um aspecto, R^{90} e R^{91} é cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio flúor, cloro, -CN , -C(=O)OH , $\text{-NR}^{48}\text{C(=O)R}^{46}$, $\text{-NR}^{48}\text{S(=O)}_2\text{R}^{50}$ e $\text{-NR}^{48}\text{C(=O)-NR}^{48}\text{R}^{49}$.

Em um aspecto, R^{90} e R^{91} é cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, flúor, cloro, =O , -CN , -C(=O)OH , $\text{-C(=O)-NR}^{48}\text{R}^{49}$, -OR^{49} , -SR^{49} , $\text{-S(=O)}_2\text{R}^{50}$, $\text{-S(=O)}_2\text{NR}^{48}\text{R}^{49}$, $\text{-C=CR}^{51}\text{R}^{52}$ e $\text{-C}\equiv\text{C-R}^{53}$.

15 Em um aspecto, R^{90} e R^{91} é cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_m\text{-heterociclil C}_3\text{-C}_{10}$ substituído com R^{54} , $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_m\text{-cicloalquil C}_3\text{-C}_{10}$ substituído com R^{55} , $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_m\text{-aril}$ substituído com R^{56} e R^{57} e $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_m\text{-heteroaril}$ substituído com R^{56} e R^{57} .

20 Em um aspecto, R^{90} e R^{91} é cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, tetraidropiranil, piperidinil, pirrolidinil e morfolinil substituído com R^{54} , ciclopropil, ciclobutil, cicloexil e ciclopentil substituído com R^{55} , fenil substituído com R^{56} e R^{57} e imidazolil, pirazolil, isoxazolil, piridazinil, pirazinil, pirimidinil e piridinil substituído com R^{56} e R^{57} .

25 Em um aspecto, R^{90} e R^{91} é cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, tetraidropiranil, piperidinil e morfolinil substituído com R^{54} , ciclopropil, ciclobutil e cicloexil substituído com R^{55} , fenil substituído com R^{56} e R^{57} e piridazinil, pirazinil, pirimidinil e piridinil substituído com R^{56} e R^{57} .

Em um aspecto, m é 0.

Em um aspecto, m é 1.

30 Em um aspecto, R^{32} , R^{33} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} e R^{41} é cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ e cicloalquil $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, em que o referido alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ e o cicloalquil $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ são opcionalmente substituídos com um ou dois R^{58} independentemente selecionados.

35 Em um aspecto, R^{32} , R^{33} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} e R^{41} é cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ e cicloalquil $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, em que o referido alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ e o cicloalquil $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ são opcionalmente substituídos com um R^{58} .

Em um aspecto, R^{32} , R^{33} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} e R^{41} é cada um independentemente se-

lecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, etil e isopropil, trifluormetil e ciclopropil, ciclobutil, cicloexil e ciclopentil em que o referido metil, etil e isopropil, trifluormetil e ciclopropil, ciclobutil, cicloexil e ciclopentil são opcionalmente substituídos com um R^{58} .

Em um aspecto, R^{32} , R^{33} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} e R^{41} é cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, heterociclil C_3-C_{10} , aril e heteroaril, em que o referido heterociclil C_3-C_{10} , aril e heteroaril são opcionalmente substituídos com um ou dois R^{58} independentemente selecionados.

Em um aspecto, R^{32} , R^{33} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} e R^{41} é cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, heterociclil C_3-C_{10} , aril e heteroaril, em que o referido heterociclil C_3-C_{10} , aril e heteroaril são opcionalmente substituídos com um ou dois R^{58} independentemente selecionados.

Em um aspecto, R^{32} , R^{33} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} e R^{41} é cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, tetraidropiranil, piperidinil, pirrolidinil, morfolinil, fenil, imidazolil, pirazolil, isoxazolil, piridazinil, pirazinil, pirimidinil e piridinil, em que o referido tetraidropiranil, piperidinil, pirrolidinil, morfolinil, fenil, imidazolil, pirazolil, isoxazolil, piridazinil, pirazinil, pirimidinil e piridinil são opcionalmente substituídos com um ou dois R^{58} independentemente selecionados.

Em um aspecto, R^{32} , R^{33} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} e R^{41} é cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, tetraidropiranil, piperidinil, morfolinil, fenil, piridazinil, pirazinil, pirimidinil e piridinil em que o referido tetraidropiranil, piperidinil, morfolinil, fenil, piridazinil, pirazinil, pirimidinil e piridinil são opcionalmente substituídos com um R^{58} .

Em um aspecto, R^{34} , R^{35} e R^{36} é cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, alquil C_1-C_6 , cicloalquil C_3-C_{10} e heteroaril, em que o referido alquil C_1-C_6 , cicloalquil C_3-C_{10} e heteroaril são opcionalmente substituídos com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio, metil, etil e hidroxil.

Em um aspecto, R^{34} e R^{35} juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligado formam um anel piperidinil, pirrolidinil e morfolinil, em que o referido anel é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de hidróxi ou flúor.

Em um aspecto, R^{34} , R^{35} e R^{36} é cada um independentemente selecionado do grupo consistido de hidrogênio, metil, etil, isopropil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil, ciclopentil, imidazolil, pirazolil, isoxazolil, piridazinil, pirazinil, pirimidinil e piridinil, em que o referido metil, etil, isopropil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil, ciclopentil, imidazolil, pirazolil, isoxazolil, piridazinil, pirazinil, pirimidinil e piridinil são opcionalmente substituídos com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de flúor, metil, etil e hidroxil.

Em um aspecto, R^{34} , R^{35} e R^{36} é cada um independentemente selecionado do grupo

consistido de hidrogênio, metil, etil, isopropil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil, ciclopentil, imidazolil, pirazolil, isoxazolil, piridazinil, pirazinil, pirimidinil e piridinil, em que o referido metil, etil, isopropil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil, ciclopentil, imidazolil, pirazolil, isoxazolil, piridazinil, pirazinil, pirimidinil e piridinil são opcionalmente substituídos com um substituinte independentemente selecionado do grupo consistindo de flúor, metil, etil e hidróxi.

Em um aspecto, R^{26} , R^{27} , R^{46} , R^{47} , R^{49} , R^{50} , R^{51} , R^{53} e R^{52} é cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, alquil C_1 - C_6 , heteroaril e cicloalquil C_3 - C_{10} , em que o referido alquil C_1 - C_6 , heteroaril e cicloalquil C_3 - C_{10} é opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio, metil, etil, metóxi, etóxi, $-OCH_2CH_2OH$, carbóxi e hidróxi.

Em um aspecto R^{54} , R^{55} , R^{56} e R^{57} é cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, alquil C_1 - C_6 , heteroaril e cicloalquil C_3 - C_{10} , em que o referido alquil C_1 - C_6 , heteroaril e cicloalquil C_3 - C_{10} são opcionalmente substituídos com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio, metil, etil, metóxi, etóxi, $-OCH_2CH_2OH$, carbóxi e hidróxi.

Em um aspecto, R^{26} , R^{27} , R^{46} , R^{47} , R^{49} , R^{50} , R^{51} , R^{53} e R^{52} é cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, etil, isopropil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil, ciclopentil, imidazolil, pirazolil, isoxazolil, piridazinil, pirazinil, pirimidinil e piridinil, em que o referido metil, etil, isopropil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil, ciclopentil, imidazolil, pirazolil, isoxazolil, piridazinil, pirazinil, pirimidinil e piridinil são opcionalmente substituídos com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de flúor, cloro, metil, etil, metóxi, etóxi, $-OCH_2CH_2OH$, carbóxi e hidróxi.

Em um aspecto, R^{54} , R^{55} , R^{56} e R^{57} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, $-CN$, trifluormetil, $-OCH_2CH_2OH$ e hidroxila.

Em um aspecto, R^{54} , R^{55} , R^{56} e R^{57} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, metil, etil, isopropil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil, ciclopentil, imidazolil, pirazolil, isoxazolil, piridazinil, pirazinil, pirimidinil e piridinil, em que o referido metil, etil, isopropil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil, ciclopentil, imidazolil, pirazolil, isoxazolil, piridazinil, pirazinil, pirimidinil e piridinil são opcionalmente substituídos com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de flúor, cloro, metil, etil, metóxi, etóxi, $-OCH_2CH_2OH$, carbóxi e hidróxi.

Em um aspecto, R^{48} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, etil e isopropil, tetraidropirano, cicloexil e ciclopentil em que o referido metil, etil e isopropil, tetraidropirano, cicloexil e ciclopentil são opcionalmente substituídos com um ou dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de flúor e hidróxi.

Em um aspecto, R^{49} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, etil e isopropil, tetraidropirano, cicloexil e ciclopentil em que o referido metil, etil e isopropil, tetrai-

dropirano, cicloexil e ciclopentil são opcionalmente substituídos com um ou dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de flúor e hidróxi.

Em um aspecto, R^{49} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, etil e isopropil, tetraidropirano, cicloexil e ciclopentil em que o referido metil, etil e isopropil, tetraidropirano, cicloexil e ciclopentil são opcionalmente substituídos com um ou dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de flúor e hidróxi.

Em um aspecto, R^{48} é H e R^{49} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, etil e isopropil, tetraidropirano, cicloexil e ciclopentil, em que o referido metil, etil e isopropil, tetraidropirano, cicloexil e ciclopentil são opcionalmente substituídos com um ou dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de flúor e hidróxi.

Em um aspecto, R^{48} e R^{49} , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel piperidinil, pirrolidinil e morfolinil, em que o referido anel é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de hidróxi e fluoreto.

Em um aspecto, R^{58} são independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio, -CN, hidróxi, oxo, $-C(=O)OH$, $-S(=O)_2R^{59}$, $-S-NR^{60}R^{61}$, $S(=O)_2NR^{60}R^{61}$, ciclopropil, $-OR^{59}$, $-SR^{59}$, C_1-C_6 alquil, $-C(=O)NR^{60}R^{61}$, $-NR^{60}C(=O)NR^{61}R^{60}$, $-NR^{60}S(=O)_2R^{59}$ e $-NC(=O)R^{59}$.

Em um aspecto, R^{58} é selecionado do grupo consistindo de flúor, cloro, -CN, hidróxi, oxo, $-C(=O)OH$, $-S(=O)_2R^{59}$, $-S-NR^{60}R^{61}$, $S(=O)_2NR^{60}R^{61}$, ciclopropil, $-OR^{59}$, $-SR^{59}$, alquil C_1-C_6 , $-C(=O)NR^{60}R^{61}$, $-NR^{60}C(=O)NR^{61}R^{60}$, $-NR^{60}S(=O)_2R^{59}$ e $-NC(=O)R^{59}$.

Em um aspecto, R^{58} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de flúor, cloro, -CN, hidróxi, oxo, $-C(=O)OH$, $-S(=O)_2R^{59}$, ciclopropil, $-OR^{59}$, $-SR^{59}$, metil, etil, isopropil e $-C(=O)NR^{60}R^{61}$.

Em um aspecto, R^{58} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de $S(=O)_2NR^{60}R^{61}$, $-SR^{59}$, $-NR^{60}C(=O)NR^{61}R^{60}$, $-NR^{60}S(=O)_2R^{59}$ e $-NC(=O)R^{59}$.

Em um aspecto, R^{59} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, alquil C_1-C_6 e cicloalquil C_3-C_{10} , em que o referido alquil C_6 , cicloalquil C_3-C_{10} são opcionalmente substituídos com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio, metil, etil, metóxi, etóxi trifluormetil e hidróxi.

Em um aspecto, R^{59} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, fenil e heteroaril, em que o referido fenil e heteroaril são opcionalmente substituídos com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio, metil, etil, metóxi, etóxi e hidróxi.

Em um aspecto R^{59} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, etil e isopropil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil, ciclopentil, fenil, imidazolil, pirazolil, isoxazolil, piridazinil, pirazinil, pirimidinil e piridinil, em que o referido metil, etil e isopropil, ciclopropil, ci-

clobutil, cicloexil, ciclopentil, fenil, imidazolil, pirazolil, isoxazolil, piridazinil, pirazinil, pirimidinil e piridinil são opcionalmente substituídos com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio, metil, etil, metóxi, etóxi e hidróxi.

Em um aspecto, R^{60} é cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, etil, isopropil, tetraidropiranil, piperidinil, pirrolidinil, morfolinil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil, ciclopentil, e heteroaril, em que o referido metil, etil, isopropil, tetraidropiranil, piperidinil, pirrolidinil, morfolinil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil, ciclopentil, e heteroaril são opcionalmente substituídos com um ou dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de flúor, cloro e hidróxi.

Em um aspecto cada R^{60} é um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, etil, isopropil, ciclopropil, em que o referido metil, etil, isopropil e ciclopropil é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionado do grupo consistindo de flúor, cloro e hidróxi.

Em um aspecto, cada R^{61} é independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, alquil C_1-C_6 , heterociclil C_3-C_{10} , cicloalquil C_3-C_{10} e heteroaril, em que o referido alquil C_1-C_6 , heterociclil C_3-C_{10} , cicloalquil C_3-C_{10} e heteroaril são opcionalmente substituídos com um ou dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio e hidróxi.

Em um aspecto, cada R^{61} é independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, etil, isopropil, tetraidropiranil, piperidinil, pirrolidinil, morfolinil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil, ciclopentil, e heteroaril, em que o referido metil, etil, isopropil, tetraidropiranil, piperidinil, pirrolidinil, morfolinil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil, ciclopentil, e heteroaril são opcionalmente substituídos com um ou dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de flúor, cloro e hidróxi,

Em um aspecto, R^{93} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, etil, isopropil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil, ciclopentil, tetraidropiranil, piperidinil, pirrolidinil, morfolinil, fenil, imidazolil, pirazolil, isoxazolil, piridazinil, pirazinil, pirimidinil e piridinil, em que o referido metil, etil, isopropil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil, ciclopentil, tetraidropiranil, piperidinil, pirrolidinil, morfolinil, fenil, imidazolil, pirazolil, isoxazolil, piridazinil, pirazinil, pirimidinil e piridinil são opcionalmente substituídos com um, dois ou três R^{58} independentemente substituídos.

Em um aspecto, R^{93} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, etil, isopropil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil, ciclopentil, tetraidropiranil, piperidinil, morfolinil, fenil, pirimidinil e piridinil, em que o referido metil, etil, isopropil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil, ciclopentil, tetraidropiranil, piperidinil, morfolinil, fenil, pirimidinil e piridinil são opcionalmente substituídos com um, dois ou três R^{58} independentemente selecionados.

Em um aspecto, R^{94} e R^{95} são cada um independentemente selecionados do grupo

consistindo de hidrogênio, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil, ciclopentil, imidazolil, pirazolil, isoxazolil, piridazinil, pirazinil, pirimidinil e piridinil, em que o referido ciclopropil, ciclobutil, cicloexil, ciclopentil, imidazolil, pirazolil, isoxazolil, piridazinil, pirazinil, pirimidinil e piridinil são opcionalmente substituídos com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de flúor, cloro, metil, etil e hidróxi.

Em um aspecto, R^{94} é hidrogênio e R^{95} são selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil, ciclopentil, imidazolil, pirazolil, isoxazolil, piridazinil, pirazinil, pirimidinil e piridinil, em que o referido ciclopropil, ciclobutil, cicloexil, ciclopentil, imidazolil, pirazolil, isoxazolil, piridazinil, pirazinil, pirimidinil e piridinil são opcionalmente substituídos com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de flúor, cloro, metil, etil e hidróxi.

Em um aspecto, R^{94} e R^{95} juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel piperidinil, pirrolidinil e morfolinil, em que o referido anel é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de hidróxi ou flúor.

Em um aspecto, R^{94} e R^{95} juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel piperidinil e pirrolidinil, em que o referido anel é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de hidróxi ou flúor.

Em um aspecto, R^{62} é selecionado do grupo consistindo de fluoreto, cloreto, metil, $C(=O)OH$, $-CH(OH)-R^{47}$, $-C(=O)-NR^{48}R^{49}$, $-NR^{48}C(=O)R^{46}$, $-SR^{49}$, $-S(=O)_2R^{50}$, $-S(=O)_2NR^{48}R^{49}$, $-NR^{48}S(=O)_2R^{50}$, $-NR^{48}C(=O)-NR^{48}R^{49}$, $-C=C-R^{51}R^{52}$, $-C\equiv C-R^{53}$, e CH_2CH_2OH , $-CH_2CH_2OH$.

Em um aspecto, R^{62} é selecionado do grupo consistindo de hetrociclil C_3-C_{10} substituído com R^{54} , cicloalquil C_3-C_{10} substituído com R^{55} , aril substituído com R^{56} e R^{57} e heteroaril substituído com R^{56} e R^{57} .

Em um aspecto, R^{62} é selecionado do grupo consistindo de flúor, cloro, metil, $CH(OH)$ -ciclopropil, $-C(=O)-NR^{48}R^{49}$, $-NR^{48}C(=O)R^{46}$, $-S(=O)_2R^{50}$, $-S(=O)_2NR^{48}R^{49}$, $-NR^{48}S(=O)_2R^{50}$, $-NR^{48}C(=O)-NR^{48}R^{49}$, CH_2CH_2OH , $-CH_2CH_2OH$.

Em um aspecto, R^{62} é selecionado do grupo consistindo de tetraidropiranil, piperidinil, pirrolidinil, morfolinil substituído com R^{54} , ciclopropil, ciclobutil, cicloexil, ciclopentil substituído com R^{55} , fenil substituído com R^{56} e R^{57} e imidazolil, pirazolil, isoxazolil, piridazinil, pirazinil, pirimidinil e piridinil substituído com R^{56} e R^{57} .

Em um aspecto, R^{63} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, fluoreto, cloreto, hidróxi, oxo, $-S(=O)_2R^{59}$, $-S(=O)_2NR^{60}R^{61}$, $-S(=O)NR^{60}R^{61}$ ciclopropil, $-OR^{59}$, metil, etil, isopropil, $-C(=O)NR^{60}R^{61}$, $-NR^{60}C(=O)NR^{61}R^{60}$, $-NR^{60}S(=O)_2R^{59}$, e $-N(C=O)R^{59}$.

Em um aspecto, R^{63} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, fluoreto, clo-

reto, hidróxi, oxo, $-S(=O)_2R^{59}$, $-S(=O)_2NR^{60}R^{61}$, $-S(=O)NR^{60}R^{61}$ ciclopropil, $-OR^{59}$, metil, etil, isopropil e $-C(=O)NR^{60}R^{61}$.

Em um aspecto, R^{63} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, fluoreto, cloreto, trifluormetil, hidróxi, oxo, $-S(=O)_2$ ciclopropil, $-S(=O)_2$ metil, ciclopropil, $-OR^{59}$, metil, etil e isopropil.

Em um aspecto, o composto da invenção é selecionado do grupo consistido de N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-N-metil-3-fenotiloxibenzamida, N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-3-fenotiloxibenzamida, 3-Cicloexilmetóxi-N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-N-metil-benzamida, N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-N-metil-3-(1-metilbutóxi)-benzamida, N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-3-metóxi-N-metilbenzamida, N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-N-metil-3-(2-piridin-2-iletóxi)-benzamida, N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-3-(2-piridin-2-il-etóxi)-benzamida, 3-Benzilóxi-N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-benzamida, N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-3-(2-morfolin-4-il-etóxi)-benzamida, isoproplamida do ácido 4-{2-[3-(5-hidroxiadamantan-2-ilcarbamoil)-fenóxi]-etil}-piperidino-1-carboxílico, 3-[2-(1-ciclopropanossulfonilpiperidin-4-il)-etóxi]-N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-benzamida, 3-(6-cloropiridin-3-ilmetóxi)-N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-benzamida, N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-3-(tetraidropiran-4-ilmetóxi)-benzamida, N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-3-[2-(tetraidropiran-4-il)-etóxi]-benzamida, N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-3-[2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etóxi]-benzamida, N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-N-metil-3-(tetraidropiran-4-ilóxi)-benzamida, (3-hidróxi-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-[3-(tetraidropiran-4-ilmetóxi)-fenil]-metanona, (3-hidróxi-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-[3-[2-(tetraidropiran-4-il)-etóxi]-fenil]-metanona, (3-hidróxi-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-[3-(4-hidroxicicloexilmetóxi)-fenil]-metanona.

Em uma modalidade o composto da invenção é um agente útil para o tratamento prevenção e/ou profilaxia de quaisquer condições, distúrbios e doenças em que uma modulação ou uma inibição da atividade de 11 β HSD1 é benéfica.

Em uma modalidade o composto da invenção é um agente útil para o tratamento, prevenção e/ou profilaxia de quaisquer condições, distúrbios e doenças que sejam influenciadas por níveis de glicocorticoide intracelulares.

Em uma modalidade o composto da invenção é um agente útil para o tratamento, prevenção e/ou profilaxia de condições, distúrbio ou doenças selecionadas do grupo consistindo da síndrome metabólica, resistência à insulina, dislipidemia, hipertensão e obesidade.

Em uma modalidade o composto da invenção é um agente útil para o tratamento, prevenção e/ou profilaxia de diabetes tipo 2, tolerância à glicose prejudicada (IGT), glicose de jejum prejudicada (IFG).

Em uma modalidade o composto da invenção é um agente útil para retardar ou prevenir a progressão de IGT na diabetes tipo 2.

Em uma modalidade o composto da invenção é um agente útil para retardar ou pre-

venir a progressão da síndrome metabólica na diabetes tipo 2.

Em uma modalidade o composto da invenção é um agente útil para o tratamento, prevenção e/ou profilaxia dos efeitos adversos da terapia ou tratamento do agonista receptor de glicocorticóide.

5 Em um aspecto da invenção, os compostos de acordo com a invenção têm um valor de IC_{50} conforme testado conforme descrito sob o cabeçalho "MÉTODOS FARMACOLÓGICOS" abaixo de 1000 nM, em outro aspecto abaixo de 500 nM, ainda em outro aspecto abaixo de 300 nM e ainda em outro aspecto abaixo de 200 nM.

10 Os compostos da presente invenção têm centros assimétricos e podem ocorrer como racematos, misturas de racematos e como enantiômeros ou diastereoisômeros individuais, com todas as formas isoméricas sendo incluídas na presente invenção, assim como as suas misturas.

A presente invenção também engloba sais farmaceuticamente aceitáveis dos presentes compostos. Tais sais incluem sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis, 15 sais de adição de base farmaceuticamente aceitáveis, sais de metais farmaceuticamente aceitáveis, sais de amônio alquilado e amônia. Sais de adição de ácido incluem sais de ácidos inorgânicos, assim como ácidos orgânicos. Exemplos representativos de ácidos inorgânicos adequados incluem os ácidos clorídrico, bromídrico, iodídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico e semelhantes. Exemplos representativos de ácidos orgânicos adequados incluem os 20 ácidos fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiônico, benzóico, cinâmico, cítrico, fumárico, glicólico, láctico, maleico, málico, malônico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metanossulfônico, etanossulfônico, tartárico, ascórbico, pamóico, bismetilenossalicílico, etanodissulfônico, glucônico, citracônico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzóico, glutâmico, benzenossulfônico, p-toluenossulfônico, sulfatos, 25 nitratos, fosfatos, percloratos, boratos, acetatos, benzoatos, hidroxilnaftotos glicerofosfatos, cetoglutaratos e semelhantes. Outros exemplos de sais de adição de ácido inorgânico ou orgânico farmaceuticamente aceitáveis incluem os sais farmaceuticamente aceitáveis listados em J. Pharm. Sci., 66, 2 (1977), o qual é aqui incorporado por referência. Exemplos de sais metálicos incluem sais de lítio, sódio, potássio, bário, cálcio, magnésio, zinco, cálcio e 30 semelhantes. Exemplos de amina e amina orgânicas incluem amônio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, butilamina, tetrametilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, meglumina, etilenodiamina, colina, N,N'-dibenziletilenodiamina, N-benzilfeniletilamina, N-metil-D-glucamina, guanidina e semelhantes. Exemplos de aminoácidos catiônicos incluem lisina, arginina, histidina e semelhantes.

35 Além disso, alguns dos compostos da presente invenção podem formar solvatos com água ou solventes orgânicos comuns. Tais solvatos são englobados no escopo da invenção. Os sais farmaceuticamente aceitáveis são preparados pela reação de um composto

da presente invenção com de 1 a 4 equivalentes de uma base tal como hidróxido de sódio, metóxido de sódio, hidreto de sódio, terc-butoxido de potássio, hidróxido de cálcio, hidróxido de magnésio e semelhantes, em solventes como éter, THF, metanol, *terc*-butanol, dioxano, isopropanol, etanol, etc. Misturas de solventes podem ser usadas. Bases orgânicas como lisina, arginina, dietanolamina, colina, guandina e seus derivados, etc. podem ser usadas. Alternativamente, sais de adição de ácido, onde quer que seja aplicável, são preparados pelo tratamento com ácidos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido p-toluenossulfônico, ácido metanossulfônico, ácido acético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido salicílico, ácido hidroxinaftóico, ácido ascórbico, ácido palmítico, ácido succínico, ácido benzóico, ácido benzenossulfônico, ácido tartárico e semelhantes em solventes como acetato de etila, éter, alcoois, acetona, THF, dioxano, etc. A mistura dos solventes também pode ser usada.

Os estereoisômeros dos compostos formando parte dessa invenção podem ser preparados pelo uso dos reagentes nas suas formas enantioméricas individuais no processo, sempre que possível ou efetuando a reação na presença de reagentes ou catalisadores nas suas formas enantioméricas individuais ou pela resolução da mistura de estereoisômeros pelos métodos convencionais. Alguns dos métodos preferidos incluem o uso de resolução microbiana, resolução enzimática, resolução dos sais diastereoisoméricos formados com ácidos quirais, tais como ácido mandélico, ácido canforssulfônico, ácido tartárico, ácido láctico e semelhantes, sempre que for aplicável ou bases quirais, tais como brucina (R)- ou (S)-feniletilamina, alcalóides da chinchona e seus derivados e semelhantes. Métodos comumente usados estão reunidos em Jaques et al. em "Enantiomers, Racemates and Resolution" (Wiley Interscience, 1981). Mais especificamente, o composto da presente invenção pode ser convertido em uma mistura 1:1 das amidas diastereoisoméricas pelo tratamento com as aminas quirais, aminoácidos, aminoalcoóis derivados dos aminoácidos; condições reacionais convencionais podem ser empregadas para converter ácido em uma amida; os diastereoisômeros podem ser separados ou por cristalização fracionada ou por cromatografia e os estereoisômeros do composto de fórmula I podem ser preparados pela hidrólise da amida diastereoisomérica pura.

Vários polimorfos dos compostos formando parte dessa invenção podem ser preparados pela cristalização dos referidos compostos sob diferentes condições. Por exemplo, usando diferentes solventes comumente usados ou suas misturas para recristalização; cristalizações em diferentes temperaturas; vários modos de esfriamento, variando desde esfriamentos muito rápidos até muito lentos durante as cristalizações. Os polimorfos também podem ser obtidos por aquecimento ou fusão do composto seguido por esfriamento gradual ou rápido. A presença de polimorfos pode ser determinada por espectroscopia de RMN em sonda sólida, espectroscopia IV, calorimetria de varredura diferencial, difração em pó de

raio-X ou tais outras técnicas.

A invenção também engloba promedicamentos do presentes compostos, os quais na administração sofrem conversão química por processos metabólicos antes de se tornarem substâncias farmacológicas ativas. Em geral, tais promedicamentos serão derivados
5 funcionais dos presentes compostos, os quais são prontamente conversíveis *in vivo* no composto requerido da presente invenção. Procedimentos convencionais para a seleção e preparo de derivados de promedicamentos adequados são descritos, por exemplo, em “Design of Prodrugs”, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

É um problema bem conhecido na descoberta de fármacos que o compostos, tais
10 como inibidores enzimáticos, podem ser muito potentes e seletivos em análises bioquímicas, e ainda serem inativos *in vivo*. Essa falta da chamada biodisponibilidade pode ser designada a uma variedade de diferentes fatores tais como falta de ou fraca absorção no intestino, metabolismo de primeira passagem no fígado e/ou fraca absorção nas células. Embora os fatores determinantes da biodisponibilidade não sejam totalmente compreendidos, existem vá-
15 rios exemplos na literatura científica – bem conhecidos pelas pessoas versadas na técnica – de como modificar compostos, os quais são potentes e seletivos nos ensaios bioquímicos, porém apresentam baixa ou ausência de atividade *in vivo*, em fármacos que sejam biologicamente ativos.

Está dentro do escopo da invenção a modificação dos compostos da presente invenção, nomeado de “composto original”, pela ligação de grupos químicos que irão melhorar
20 a biodisponibilidade dos referidos compostos de tal forma que a absorção nas células ou mamíferos seja facilitada.

Exemplos das referidas modificações, as quais não são tencionadas de modo algum a limitar o escopo da invenção, incluem alteração de um ou mais grupos carbóxi em
25 ésteres (por exemplo, ésteres metílicos, ésteres etílicos, terc-butil, acetoximetil, ésteres de pivaloiloximetil ou outros ésteres aciloximetílicos). Os compostos da invenção, compostos originais, modificados pela ligação de grupos químicos são chamados de “compostos modificados”.

A invenção também engloba metabólitos ativos dos presentes compostos.

30 Os compostos de acordo com a invenção alteram, e mais especificamente, reduzem o nível de glicocorticóide intracelular ativo e são concordantemente úteis para o tratamento, prevenção e/ou profilaxia dos distúrbios e doenças nos quais tal modulação ou redução é benéfica.

Concordantemente, os presentes compostos podem ser aplicáveis para o tratamento,
35 to, prevenção e/ou profilaxia da síndrome metabólica, resistência à insulina, dislipidemia, hipertensão, obesidade, diabetes tipo 2, tolerância à glicose prejudicada (IGT), glicose em jejum prejudicada (IFG), diabetes autoimune latente em adultos (LADA), diabetes tipo 1,

complicações tardias diabéticas incluindo doenças cardiovasculares, distúrbios cardiovasculares, distúrbios do metabolismo lipídico, distúrbios neurodegenerativos e psiquiátricos, desregulação da pressão intraocular incluindo glaucoma, distúrbios imunes, respostas imunes inapropriadas, distúrbios do músculo esquelético, distúrbios gastrintestinais, síndrome do ovário policístico (pcos), crescimento de pêlos reduzido ou outras doenças, distúrbios ou condições que sejam influenciadas pelos níveis de glicocorticóide intracelular, efeitos adversos dos níveis sanguíneos elevados de glicocorticóides endógenos ou exógenos ativos e qualquer combinação desses, efeitos adversos dos níveis plasmáticos aumentados do glicocorticóide ativo endógeno, doença de Cushing, síndrome de Cushing, efeitos adversos do tratamento com agonista do receptor glicocorticóide de doenças autoimunes, efeitos adversos do tratamento com agonista do receptor glicocorticóide das doenças inflamatórias, efeitos adversos do tratamento com agonista do receptor glicocorticóide das doenças com um componente inflamatório, efeitos adversos do tratamento com agonista do receptor glicocorticóide como uma parte da quimioterapia contra o câncer, efeitos adversos do tratamento com agonista do receptor glicocorticóide para cirurgia/pós-cirurgia ou outros traumas, efeitos adversos da terapia do agonista do receptor glicocorticóide no contexto de transplante de órgãos ou tecidos ou efeitos adversos de tratamento com agonista do receptor glicocorticóide em outras doenças, distúrbios ou condições onde os agonistas do receptor glicocorticóide fornecem efeitos clinicamente benéficos.

Mais especificamente, os presentes compostos podem ser aplicáveis para o tratamento, prevenção e/ou profilaxia da síndrome metabólica, diabetes tipo 2, diabetes como uma consequência da obesidade, resistência à insulina, hiperglicemia, hiperglicemia prandial, hiperinsulinemia, secreção de insulina inapropriadamente baixa, tolerância à glicose prejudicada (IGT), glicose de jejum prejudicada (IFG), produção de glicose hepática aumentada, diabetes tipo 1, LADA, diabetes pediátrica, dislipidemia, dislipidemia diabética, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hiperlipoproteinemia, hipercolesterolemia, colesterol HDL reduzido, proporção de LDL/HDL dificultada, outros distúrbios do metabolismo lipídico, obesidade, obesidade visceral, obesidade como uma consequência da diabetes, ingestão de alimentos aumentada, hipertensão, complicações tardias diabéticas, micro/macroalbuminúria, nefropatia, retinopatia, neuropatia, úlceras diabéticas, doenças cardiovasculares, arteriosclerose, aterosclerose, doença arterial coronariana, hipertrofia cardíaca, isquemia do miocárdio, insuficiência cardíaca, falência cardíaca congestiva, apoplexia, enfarte do miocárdio, arritmia, fluxo sanguíneo reduzido, disfunção erétil (macho ou fêmea), miopatia, perda de tecido muscular, enfraquecimento muscular, catabolismo muscular, osteoporose, crescimento linear reduzido, distúrbios neurodegenerativos e psiquiátricos, doença de Alzheimer, morte neuronal, função cognitiva prejudicada, depressão, ansiedade, distúrbios de alimentação, regulação do apetite, enxaqueca, vício às substâncias químicas, distúrbios da pressão intraocu-

lar, glaucoma, síndrome do ovário policístico (PCOS), respostas imunes inapropriadas, polarização T-helper 1/T-helper 2 inapropriada, infecções bacterianas, infecções microbacterianas, infecções fúngicas, infecções virais, infestações parasitárias, respostas subótimas às imunizações, disfunção imune, calvície completa ou parcial ou outras doenças, distúrbios ou

5 condições que sejam influenciadas pelos níveis de glicocorticóide intracelulares e qualquer combinação desses, efeitos adversos do tratamento com agonista do receptor glicocorticóide de doenças inflamatórias alérgicas tais como asma e dermatite atópica, efeitos adversos do tratamento com agonista do receptor glicocorticóide dos distúrbios do sistema respiratório, por exemplo, asma, fibrose cística, enfizema, bronquite, hipersensibilidade, pneumo-

10 nite, pneumonias eosinofílicas, fibrose pulmonar, efeitos adversos do tratamento com agonista do receptor glicocorticóide da doença do intestino inflamatória tal como doença de Crohn e colite ulcerativa; efeitos adversos do tratamento com agonista do receptor glicocorticóide dos distúrbios do sistema imune, tecido conjuntivo e juntas, por exemplo, artrite reativa, artrite reumatóide, síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico, nefrite lúpus, púr-

15 pura Henoch-Schönlein, granulomatose de Wegener, arterite temporal, esclerose sistêmica, vasculite, sarcoidose, dermatomiose-polimiose, pênfigo vulgar; efeitos adversos do tratamento com agonista do receptor glicocorticóide das doenças endocrinológicas, tais como hipertireoidismo, hipoaldosteronismo, hipopituitarismo; efeitos adversos do tratamento com agonista do receptor glicocorticóide das doenças hematológicas, por exemplo, anemia he-

20 molítica, trombocitopenia, hemoglobinúria noturna paroxísmica; efeitos adversos do tratamento com agonista do receptor glicocorticóide do câncer, tais como doenças da medula espinal, compressão neoplásica da medula espinal, tumores cerebrais, leucemia linfoblástica aguda, doença de Hodgkin, náusea induzida por quimioterapia, efeitos adversos do tratamento com agonista do receptor glicocorticóide de doenças musculares e na junta neuro-

25 muscular, por exemplo, miastenia gravis e miopatias hereditárias (por exemplo, distrofia muscular de Duchenne), efeitos adversos do tratamento com agonista do receptor glicocorticóide no contexto cirúrgico & de transplante, por exemplo, trauma, estresse pós-cirúrgico, estresse cirúrgico, transplante renal, transplante de fígado, transplante de pulmão, transplante da ilhota pancreática, transplantes de células tronco sanguíneas, transplante de me-

30 dula óssea, transplante de coração, transplante da glândula adrenal, transplante de traquéia, transplante intestinal, transplante de córnea, enxerto de pele, queratoplastia, implante de lentes e outros procedimentos onde a imunossupressão com agonistas do receptor glicocorticóide é benéfica; efeitos adversos do tratamento com agonista do receptor glicocorticóide de abscesso cerebral, náusea/vômito, infecções, hipercalcemia, hiperplasia adrenal, hepatite

35 autoimune, doenças da medula espinal, aneurisma sacular ou efeitos adversos do tratamento com agonista do receptor glicocorticóide em outras doenças, distúrbios e condições onde os agonistas do receptor de glicocorticóide proporcionam efeitos clinicamente benéficos.

Concordantemente, em outro aspecto da invenção se refere a um composto de acordo com a invenção para uso como uma composição farmacêutica.

5 A invenção também se refere às composições farmacêuticas compreendendo, como um ingrediente ativo, pelo menos um composto de acordo com a invenção, juntamente com um ou mais veículos ou diluentes farmaceuticamente aceitáveis.

A composição farmacêutica está preferivelmente na forma de dosagem unitária, compreendendo de cerca de 0,05 mg/dia até cerca de 2000 mg/dia, preferivelmente de cerca de 1 mg/dia até cerca de 500 mg/dia de um composto de acordo com a invenção.

10 Em outra modalidade, o paciente é tratado com um composto de acordo com a invenção por pelo menos cerca de 1 semana, por pelo menos cerca de 2 semanas, por pelo menos cerca de 4 semanas, por pelo menos cerca de 2 meses ou por pelo menos cerca de 4 meses.

Em ainda outra modalidade, a composição farmacêutica é para administração oral, nasal, transdérmica, pulmonar ou parenteral.

15 Além disso, a invenção se refere ao uso de um composto de acordo com a invenção para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento, prevenção e/ou profilaxia dos distúrbios e doenças em que uma modulação ou uma inibição da atividade de 11 β HSD1 é benéfica.

20 A invenção também se refere a um método para o tratamento, prevenção e/ou profilaxia dos distúrbios e doenças em que uma modulação ou inibição da atividade de 11 β HSD1 é benéfica, o método compreendendo a administração a um indivíduo necessitado de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a invenção.

25 Em uma modalidade preferida da invenção, os presentes compostos são usados para a preparação de um medicamento para o tratamento, prevenção e/ou profilaxia de quaisquer doenças ou condições que sejam influenciadas por níveis de glicocorticóide intracelulares conforme mencionado acima.

30 Deste modo, em uma modalidade preferida da invenção os presentes compostos são usados para a preparação de um medicamento para o tratamento, prevenção e/ou profilaxia das condições e distúrbios onde um nível reduzido de glicocorticóide intracelular ativo é desejável, tais como as condições e doenças mencionadas acima.

Em uma modalidade ainda mais preferida da invenção os presentes compostos são usados para a preparação de um medicamento para o tratamento, prevenção e/ou profilaxia da síndrome metabólica incluindo resistência à insulina, dislipidemia, hipertensão e obesidade.

35 Em ainda outra modalidade preferida da invenção, os presentes compostos são usados para a preparação de um medicamento para o tratamento, prevenção e/ou profilaxia da diabetes tipo 2, tolerância à glicose prejudicada (IGT), glicose de jejum prejudicada (IFG).

Em ainda outra modalidade preferida da invenção, os presentes compostos são usados para a preparação de uma composição farmacêutica para o retardo ou prevenção da progressão de IGT para a diabetes tipo 2.

5 Em ainda outra modalidade preferida da invenção, os presentes compostos são usados para a preparação de uma composição farmacêutica para o retardo ou prevenção da progressão da síndrome metabólica em diabetes tipo 2.

10 Em ainda outra modalidade preferida da invenção, os presentes compostos são usados para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento, prevenção e/ou profilaxia de complicações tardias diabéticas incluindo doenças cardiovasculares arteriosclerose; aterosclerose.

Em outra modalidade preferida da invenção, os presentes compostos são usados para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento, prevenção e/ou profilaxia de distúrbios neurodegenerativos e psiquiátricos.

15 Em ainda outra modalidade preferida da invenção, os presentes compostos são usados para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento, prevenção e/ou profilaxia de efeitos adversos do tratamento ou terapia do agonista do receptor glicocorticóide.

20 Em outra modalidade da presente invenção, a via de administração pode ser qualquer via a qual transporte efetivamente um composto de acordo com a invenção no sítio apropriado ou desejado de ação, tal com o oral, nasal, bucal, transdérmico, pulmonar ou parenteral.

25 Em ainda outro aspecto da invenção, os presentes compostos são administrados juntamente com uma ou mais outras substâncias ativas em quaisquer proporções adequadas. Tais substâncias ativas adicionais podem, por exemplo, ser selecionadas a partir de agentes antiobesidade, antidiabéticos, agentes modificadores do metabolismo lipídico, agentes antihipertensivos, agonistas do receptor glicocorticóide, agentes para o tratamento e/ou prevenção de complicações resultantes de ou associadas com diabetes e agentes para o tratamento e/ou prevenção de complicações e distúrbios resultantes de ou associados com a obesidade.

30 Deste modo, um outro aspecto da invenção os presentes compostos podem ser administrados juntamente com um ou mais agentes antiobesidade ou agentes reguladores do apetite.

35 Tais agentes podem ser selecionados do grupo consistindo de agonistas CART (transcrito regulado por cocaína anfetamina), antagonistas NPY (neuropeptídeo Y), agonistas da MC4 (melanocortina 4), antagonistas da orexina, agonistas TNF (fator de necrose tumoral), agonistas CRF (fator de liberação da corticotropina), antagonistas de CRF BP (proteína de ligação do fator de liberação da corticotropina), agonistas da urocortina, agonistas

β 3, agonistas MSH (hormônio estimulante de melanócitos), antagonistas do MCH (hormônio concentradores de melanócito), agonistas CCK (colecistoquinina), inibidores da recaptação de serotonina, inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina, compostos noadrenérgicos e de serotonina misturados, agonistas 5HT (serotonina), agonistas da bombesina, antagonistas da galanina, hormônio do crescimento, compostos de liberação do hormônio do crescimento, agonistas de TRH (hormônio liberador da tireotropina), moduladores da UCP 2 ou 3 (proteína desacopladora 2 ou 3), agonistas da leptina, agonistas DA (bromocriptina, doprexina), inibidores da lipase/amilase, moduladores PPAR (receptor ativado proliferador de peroxissoma), moduladores RXR (retinóide x receptor), agonistas TR β , inibidores AGRP (proteína relacionada com Agouti), antagonistas da histamina H3, antagonistas opióides (tal como naltrexona), exendina-4, GLP-1 e fator neurotrófico ciliar.

Em uma modalidade da invenção o agente antiobesidade é a leptina; desanfetamina ou anfetamina; fenfluramina ou dexfenfluramina; sibutramina; orlistat; mazindol ou fen-termina.

15 Agentes antidiabéticos adequado incluem insulina, análogos da insulina e derivados, tais como aqueles descritos em EP 792 290 (Novo Nordisk A/S), por exemplo, insulina humana N^{cB29}-tetradecanoil des (B30), EP 214 826 e EP 705 275 (Novo Nordisk A/S), por exemplo, insulina humana Asp^{B28}, US 5.504.188 (Eli Lilly), por exemplo, insulina humana Lys^{B28} Pro^{B29}, EP 368 187 (Aventis), por exemplo, Lantus, os quais são todos aqui incorporados por referência, GLP-1 (peptídeo tipo glucagon 1) e derivados GLP-1, tais como aqueles derivados em WO 98/08871, de Novo Nordisk A/S, os quais são aqui incorporados por referência, assim com agentes hipoglicêmicos oralmente ativos.

25 Os agentes hipoglicêmicos oralmente ativos compreendem preferivelmente sulfonilurêias, biguanidas, meglitinidas, inibidores da glicosidase, antagonistas do glucagon tais como aqueles descritos em WO 99/01423 de Novo Nordisk A/S e Agouron Pharmaceuticals, Inc., agonistas GLP-1, abridores do canal de potássio tais como aqueles descritos em WO 97/26265 e WO 99/03861 de Novo Nordisk A/S, os quais são aqui incorporados por referência, inibidores da DPP-IV (dipeptidilpeptidase-IV), inibidores das enzimas hepáticas envolvidas na estimulação da gliconeogênese e/ou da glicogenólise, moduladores da captação da glicose, compostos modificadores do metabolismo lipídico, tais como agentes antiiperlipidêmicos e agentes antilipidêmicos como moduladores PPAR α , moduladores PPAR δ , inibidores de absorção de colesterol, inibidores da HSL (lipase sensível a hormônio) e inibidores da HMG CoA (estatinas), ácido nicotínico, fibratos, trocadores aniônicos, compostos redutores da ingestão de alimentos, resinas do ácido biliar, agonistas RXR e agentes que atuam no canal dependente de potássio dependente de ATP das células β .

Em uma modalidade, os presentes compostos são administrados juntamente com insulina ou um análogo ou derivado da insulina, tal como a insulina humana N^{cB29}-tetra-

decanoil des (B30), a insulina humana Asp^{B28}, a insulina humana Lys^{B28} Pro^{B29}, Lantus® ou uma mistura de preparação compreendendo uma ou mais dessas.

Em outra modalidade os presentes compostos são administrados juntamente com uma sulfoniluréia, por exemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipizida ou glicazida.

5 Em outra modalidade, os presentes compostos são administrados juntamente com uma biguanida, por exemplo, metformina.

Em ainda outra modalidade os presentes compostos são administrados juntamente com uma meglitinida, por exemplo, repaglinida ou senaglinida.

10 Em ainda outra modalidade os presentes compostos são administrados juntamente com uma tiazolidinediona, por exemplo, troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona ou compostos revelados em WO 97/41097 tal como 5-[[4-[3-metil-4-oxo-3,4-diidro-2-quinazolinil]metóxi]fenilmetil]tiazolidino-2,4-diona ou um sal farmaceuticamente aceitável seu, preferivelmente o sal de potássio.

15 Em ainda outra modalidade os presentes compostos podem ser administrados juntamente com os sensibilizadores de insulina revelados em WO 99/19313 tal como ácido (-) 3-[4-[2-Fenoxazin-10-il)etóxi]fenil]-2-etoxipropanóico ou sais farmaceuticamente aceitáveis seus preferivelmente o sal de arginina.

Em outra modalidade os presentes compostos são administrados juntamente com um inibidor da α -glicosidase, por exemplo, miglitol ou acarbose.

20 Em outra modalidade os presentes compostos são administrados juntamente com um agente atuando no canal de potássio dependente de ATP das células β , por exemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipizida, glicazida ou repglinida.

Além disso, os presentes compostos podem ser administrados juntamente com natglinida.

25 Em ainda outra modalidade os presentes compostos são administrados juntamente com um agente antiiperlipidêmico ou agente antilipidêmico, por exemplo, colestiramina, colestipol, clofibrato, gemfibrozil, fenofibrato, bezafibrato, tesaglitazar, EML-4156, LY-818, MK-767, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, simvastatina, acipimox, probucol, ezetimibe or dextrotiroxina.

30 Em uma outra modalidade, os presentes compostos são administrados juntamente com mais de um dos compostos acima mencionados, por exemplo, juntamente com uma sulfoniluréia ou metformina, uma sulfoniluréia e acarbose, repglidina e metformina, insulina e uasulfoniluréia, insulina e metformina, insulina, insulina e lovastatina, etc.

35 Além disso, os presentes compostos podem ser administrados juntamente com um ou mais agentes antiipertensivos Exemplos de agentes antiipertensivos são os β -bloqueadores, tais como alprenolol, atenolol, timolol, pindolol, propranolol, metoprolol, bisoprolol, fumerato, esmolol, acebutolol, metoprolol, acebutolol, betaxolol, celiprolol, nebivolol,

tertatolol, oxprenolol, amisolalul, carvedilol, labetalol, bloqueadores do receptor α_2 por exemplo S-atenolol, OPC-1085, inibidores da ACE (enzima conversora da angiotensina) como quinapril, lisinopril, enalapril, captopril, benazepril, perindopril, trandolapril, fosinopril, ramipril, cilazapril, delapril, imidapril, moexipril, spirapril, temocapril, zofenopril, S-5590, fasidotril, Hoechst-Marion Roussel: 100240 (EP 00481522), omapatrilat, gemopatrilat e GW-660511, bloqueadores do canal de cálcio tais como nifedipina, felodipina, nicardipina, isradipina, nimodipina, diltiazem, amlodipina, nitrendipina, verapamil, lacidipina, lercanidipina, aranidipina, cilnidipina, clevidipina, azelnidipina, barnidipina, efonodipina, iasidipina, iemildipina, iercanidipina, manidipina, nilvadipina, pranidipina, furnidipina, α -bloqueadores tais como doxazosin, urapidil, prazosin, terazosin, bunazosin e OPC-28326, diuréticos tais como tiazidas/sulfonamidas (por exemplo, bendroflumetazida, clorotalidona, hidroclorotiazida e clopramida), diuréticos de alça (por exemplo, bumetanida, furosemida and torasemida) e diuréticos dispensadores de potássio (por exemplo, amilorida, espironolactona), antagonistas da endotelina ET-A tal como ABT-546, ambrisetan, atrasentan, SB-234551, CI-1034, S-0139 e YM-598, antagonistas da endotelina, por exemplo, bosentan e J-104133, inibidores da renina tais como aliskireno, antagonistas da vasopressina V1, por exemplo, OPC-21268, antagonistas da vasopressina V2 antagonistas tal como tolvaptan, SR-121463 e OPC-31260, agonistas do peptídeo natriurético tipo B, por exemplo, Nesiritide, antagonistas da angiotensina II tais como irbesartan, candesartancilexetil, losartan, valsartan, telmisartan, eprosartan, candesartan, CL-329167, eprosartan, iosartan, olmesartan, prazosartan, TA-606, e YM-358, agonistas da 5-HT₂, por exemplo, fenoldopam e ketanserina, antagonistas da adenosina A1 tais como naftopidil, N-0861 e FK-352, antagonistas do tromboxano A2 tais como KT2-962, inibidores da endopeptidase, por exemplo, ecadotril, agonistas do óxido nítrico tais como LP-805, antagonistas da dopamina D1, por exemplo, MYD-37, agonistas da dopamina D2 tal como nolomirol, ácidos graxos n-3, por exemplo, omacor, agonistas da prostaciclina tais como treprostinil, beraprost, agonistas PGE₁, por exemplo, ecraprost, moduladores da Na⁺/K⁺ ATPase, por exemplo, PST-2238, ativadores do canal de potássio, por exemplo, KR-30450, vacinas tais como PMD-3117, Indapamidas, CGRP-unigene, estimulantes da guanilato ciclase, hidralazinas, metildopa, docarpamina, moxonidina, CoAprovel, MondoBio-tech-811.

Outras referências podem ser encontradas em Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª Edição, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

Além disso, os presentes compostos podem ser administrados juntamente com um ou mais agonistas do receptor de glicocorticóide. Exemplos de tais agonistas do receptor de glicocorticóides são betametasona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, beclometasona, butixicort, clobetasol, flunisolide, flucatisona (e análogos), mometasona, triamcinolonacetona, triamcinolonexacetona GW-685698, NXC-1015,

NXC-1020, NXC-1021, NS-126, P-4112, P-4114, RU-24858 e a série T-25.

Deve ser entendido que qualquer combinação adequada dos compostos de acordo com a invenção com um ou mais dos compostos acima mencionados e opcionalmente uma ou mais substâncias farmacologicamente ativas são consideradas como estando dentro do escopo da presente invenção.

COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

Os compostos da presente invenção podem ser administrados sozinhos ou em combinação com veículos ou excipientes farmaceuticamente aceitáveis, em doses individuais ou em múltiplas doses. As composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem ser formuladas com veículos ou diluentes farmaceuticamente aceitáveis, assim como outros adjuvantes e excipientes conhecidos de acordo com técnicas convencionais, tais como aquelas descritas em Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª Edição, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

As composições farmacêuticas podem ser especificamente formuladas para administração por qualquer via, tal como a via oral, retal, nasal, pulmonar, tópica (incluindo a bucal e a sublingual), transdérmica, intracisternal, intraperitoneal, vaginal e parenteral (incluindo a via subcutânea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica), a via oral sendo preferida. Será percebido que a via preferida irá depender da condição geral e da idade do indivíduo a ser tratado, da natureza da condição a ser tratada e do ingrediente ativo escolhido.

Composições farmacêuticas para administração oral incluem formas de dosagem sólidas tais com cápsulas macias ou duras, comprimidos, trociscos, drágeas, pílulas, pastilhas, pós e grânulos. Onde apropriado, elas podem ser preparadas com revestimentos tais como com revestimentos entéricos o elas podem ser formuladas de modo a proporcionar a liberação controlada do ingrediente ativo, tal como a liberação sustentada ou prolongada de acordo com os métodos bem conhecidos na técnica.

Formas de dosagem líquidas para administração oral incluem soluções, emulsões, suspensões, xaropes e elixires.

Composições farmacêuticas para administração parenteral incluem soluções, dispersões, suspensões ou emulsões aquosas e não-aquosas estéreis, assim como pós estéreis para serem reconstituídos em soluções ou dispersões injetáveis estéreis antes do uso. Formulações injetáveis de depósito também são contempladas como estando dentro do escopo da presente invenção.

Outras formas de administração adequadas incluem supositórios, sprays, unguentos, cremes, géis, inalantes, emplastros dérmicos, implantes, etc.

Uma dosagem oral típica está na faixa de cerca de 0,001 até cerca de 100 mg/Kg de peso corporal por dia, preferivelmente de cerca de 0,01 até cerca de 50 mg/Kg de peso

corporal por dia, e mais preferivelmente de cerca de 0,05 até cerca de 10 mg/Kg de peso corporal por dia administrado em uma ou mais dosagens, tais como de 1 a 3 dosagens. A dosagem exata irá depender da frequência e do modo de administração do sexo, da idade, do peso e da condição geral do indivíduo tratado, da natureza e severidade da condição tratada e de quaisquer doenças concomitantes a serem tratadas e de outros fatores evidentes para as pessoas versadas na técnica.

AS formulações podem ser convenientemente apresentadas na forma de dosagem unitária pelos métodos conhecidos pelas pessoas versadas na técnica. Uma forma de dosagem de unidade típica para administração oral uma ou mais vezes por dia, tal como de 1 a 3 vezes por dia, pode conter de 0,05 até cerca de 2000 mg, por exemplo, de cerca de 0,1 até cerca de 1000 mg, de cerca de 0,5 mg até cerca de 500 mg, de cerca de 1 mg até cerca de 200 mg, por exemplo, de cerca de 100 mg.

Para vias parenterais, tais como as vias intravenosa, intratecal, intramuscular e administração similares, doses típicas estão na ordem de aproximadamente a metade da dose empregada para administração oral.

Os compostos dessa invenção são geralmente usados como a substância livre ou como um sal farmacêuticamente aceitável seu. Exemplos são um sal de adição de ácido de um composto com a utilidade de uma base livre e um sal de adição de base de um composto com a utilidade de um ácido livre. O termo "sais farmacêuticamente aceitáveis" se refere a sais não-tóxicos dos compostos para uso de acordo com a presente invenção, os quais são geralmente preparados pela reação da base livre com um ácido inorgânico ou orgânico adequado, ou pela reação do ácido com uma base orgânica ou inorgânica adequada. Quando um composto para uso de acordo com a presente invenção contém uma base livre, tais sais são preparados de modo convencional pelo tratamento de uma solução ou suspensão do composto com um equivalente químico de um ácido farmacêuticamente aceitável. Quando compostos para uso de acordo com a presente invenção contém um ácido livre, tais sais são preparados de modo convencional pelo tratamento de uma solução ou suspensão do composto com um equivalente químico de uma base farmacêuticamente aceitável. Sais fisiologicamente aceitáveis de um composto com um grupo hidróxi incluem o ânion do referido composto juntamente com um cátion adequado, tal como o íon sódio ou amônio. Outros sais os quais não são farmacêuticamente aceitáveis podem ser úteis no preparo dos compostos para uso de acordo com a presente invenção e esses formam outro aspecto da presente invenção.

Para administração parenteral, soluções dos presentes compostos em solução aquosa estéril, propilenoglicol aquoso ou óleo de sésamo ou amendoim podem ser empregados. Tais soluções aquosas devem ser adequadamente tamponadas caso necessário e o diluente líquido deve ser primeiro tornado isotônico com salina ou glicose suficiente. As so-

luções aquosas são particularmente adequadas para administração intravenosa, intramuscular, subcutânea e intraperitoneal. Os meios aquosos estéreis empregados são todos prontamente disponíveis por técnicas padrões conhecidas pelas pessoas versadas na técnica.

Veículos farmacêuticos adequados incluem diluentes ou enchimentos inertes, soluções aquosas estéreis e vários solventes orgânicos. Exemplos de veículos adequados são água, soluções salinas, alcoois, polietilenoglicóis, óleo de castóreo poliidroxiatoxilado, óleo de oliva, xarope, fosfolipídeos, gelatina, lactose, terra Alba, sacarose, ciclodextrina, amilose, estearato de magnésio talco, gelatina, Agar, pectina, acácia, ácido esteárico ou ésteres alquílicos inferiores de celulose, ácido silícico, ácidos graxos, aminas de ácidos graxos, monoglicerídeos e diglicerídeos de ácidos graxos, ésteres do ácido graxo de pentaeritritol, polioxietileno, hidroximetilcelulose e polivinilpirrolidona. Semelhantemente, o veículo ou diluente pode incluir qualquer material de liberação sustentada conhecido na técnica, tal como monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila, sozinho ou misturado com uma cera. AS formulações também podem incluir agentes umidificantes, emulsificantes e agentes de suspensão, agentes conservantes, agentes adoçantes ou agentes flavorizantes.

As composições farmacêuticas formadas pela combinação dos compostos da invenção e os veículos farmaceuticamente aceitáveis são então prontamente administrados em uma variedade de formas de dosagem adequadas para as diferentes vias de administração. As formulações podem ser convenientemente apresentadas na forma de dosagem unitária pelos métodos conhecidos na técnica da farmácia.

Formulações da presente invenção adequadas para administração oral podem ser apresentadas como unidades discretas, tais como cápsulas ou comprimidos, cada uma contendo uma quantidade predeterminada do ingrediente ativo, e a qual pode incluir um excipiente adequado. Essas formulações podem estar na forma de pós ou grânulos, como uma solução ou suspensão em um líquido aquoso ou não-aquoso, ou como uma emulsão líquida óleo-em-água ou água-em-óleo.

Composições tencionadas para uso oral podem ser preparadas de acordo com qualquer método conhecido, e tais composições podem conter um ou mais agentes selecionados do grupo consistindo de agentes adoçantes, agentes flavorizantes, agentes corantes e agentes conservantes para fornecer preparações palatáveis e farmaceuticamente elegantes. Os comprimidos podem conter o ingrediente ativo misturado com excipientes farmaceuticamente aceitáveis não-tóxicos os quais sejam adequados para a produção de comprimidos. Esses excipientes podem ser, por exemplo, diluentes inertes, tais como carbonato de cálcio, carbonato de sódio, lactose, fosfato de cálcio ou fosfato de sódio; agentes de granulação e desintegração, por exemplo, amido de milho ou ácido algínico; agentes de ligação, por exemplo, amido; gelatina ou acácia; e agentes lubrificantes, por exemplo estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco. Os comprimidos podem ser não-revestidos ou eles po-

dem ser revestidos por técnicas conhecidas para retardar a desintegração e absorção no trato gastrointestinal e deste modo proporcionar uma ação sustentada por um período mais longo. Por exemplo, um material retardador de tempo tal como monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila pode ser empregado. Eles também podem ser revestidos pelas técnicas descritas nas Patentes Americanas Nos. 4.356.108; 4.166.452; e 4.265.874, aqui incorporadas por referência, para formar comprimidos terapêuticos osmóticos para liberação controlada.

Formulações para uso oral podem também ser apresentadas como cápsulas de gelatina dura onde o ingrediente ativo é misturado com um diluente sólido inerte, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caulim, ou uma cápsula de gelatina mole, em que o ingrediente ativo é misturado com água ou um meio oleoso, por exemplo, óleo de amendoim, parafina líquida ou óleo de oliva.

Suspensões aquosas podem conter os compostos ativos misturados com excipientes adequados para a produção das suspensões aquosas. Tais excipientes são agentes suspensores, por exemplo, carboximetilcelulose sódica, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, alginato de sódio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto e goma acácia; agentes dispersantes ou umidificantes podem ser um fosfatídeo de ocorrência natural, tal como lecitina, ou produtos de condensação de um óxido de alquilenos com ácidos graxos, por exemplo, estearato de polioxietileno, ou produtos de condensação de óxido de etileno com alcoóis alifáticos de cadeia longa, por exemplo, heptadecaetil-eneoxicetanol, ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e um hexitol tal como monooleato de polioxietileno sorbitol, ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e anidridos de hexitol, por exemplo, monooleato de polietileno sorbitan. As suspensões aquosas podem também conter um ou mais agentes corantes, um ou mais agentes flavorizantes e um ou mais agentes adoçantes, tais como sacarose ou sacarina.

Suspensões oleosas podem ser formuladas pela suspensão do ingrediente ativo em óleo vegetal, por exemplo, óleo de amendoim, óleo de oliva, óleo de sésamo ou óleo de coco, ou em um óleo mineral tal como parafina líquida. As suspensões oleosas podem conter um agente espessante, por exemplo, cera de abelha, parafina dura ou álcool cetílico. Agentes adoçantes tais como aqueles estabelecidos acima, e agentes flavorizantes podem ser adicionados para fornecer uma preparação oral palatável. Essas composições podem ser conservadas pela adição de um antioxidante, tal como ácido ascórbico.

Pós e grânulos dispersáveis adequados para a preparação de uma suspensão aquosa pela adição de água fornecem o composto ativo misturado com um agente dispersante ou umidificante, agente suspensor e um ou mais conservantes. Agentes dispersantes ou umidificantes adequados e agentes suspensores são exemplificados por aqueles já mencio-

nados acima. Excipientes adicionais, por exemplo, agentes adoçantes, flavorizantes e corantes também podem estar presentes.

As composições farmacêuticas compreendendo um composto para uso de acordo com a presente invenção podem também estar na forma de emulsões óleo-em-água. A fase oleosa pode ser um óleo vegetal, por exemplo, óleo de oliva ou óleo de araquis, ou um óleo mineral, por exemplo, parafina líquida, ou uma mistura desses. Agentes emulsificantes adequados podem ser gomas de ocorrência natural, por exemplo, goma acácia ou goma de tragacanto, fosfatídeos de ocorrência natural, por exemplo soja, lecitina e ésteres ou ésteres parciais derivados dos ácidos graxos e de anidridos de hexitol, por exemplo, monoleato de sorbitan, e produtos de condensação dos referido ésteres parciais com óxido de etileno, por exemplo, monoleato de polioxietilenossorbitan. As emulsões podem também conter agentes adoçantes e flavorizantes.

Xaropes e elixires podem ser formulados com agentes adoçantes, por exemplo glicerol, propilenoglicol, sorbitol ou sacarose. Tais formulações põem também conter um calmante, conservante e flavorizante e um agente corante. As composições farmacêuticas podem estar na forma de uma suspensão aquosa ou oleaginosa injetável estéril. Essa suspensão pode ser formulada de acordo com os métodos conhecidos usando agentes de dispersão ou umidificação adequados e os agentes de suspensão descritos acima. A preparação injetável estéril pode também ser uma solução ou suspensão injetável estéril em um diluente ou solvente parenteralmente aceitável não-tóxico, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Dentre os veículos aceitáveis e solventes que podem ser empregados estão a água, solução de Ringer e solução de cloreto de sódio isotônica. Além disso, óleos fixos estéreis são convenientemente empregado como solvente ou meio de suspensão. Para este propósito, qualquer óleo fixo suave pode ser empregado usando mono ou diglicerídeos sintéticos. Além disso, ácidos graxos tais como ácido oleico encontram uso na preparação dos injetáveis.

As composições podem também estar na forma de supositórios para administração retal dos compostos da presente invenção. Essas composições podem ser preparadas pela mistura do fármaco com um excipiente não-irritante adequado o qual é sólido em temperaturas normais, porém líquido na temperatura retal e irão, deste modo, fundir no reto para liberar o fármaco. Tais materiais incluem manteiga de cacau e polietilenoglicóis, por exemplo.

Para uso tópico, cremes, unguentos, geléias, soluções de suspensões, etc. contendo os compostos da presente invenção são contemplados. Para o propósito deste pedido, aplicações tópicas devem incluir enxágues bucais e gargarejos.

Os compostos para uso de acordo com a presente invenção podem também ser administrados na forma de sistemas de distribuição de lipossoma, tais como vesículas unilamelares pequenas, grandes vesículas unilamelares e vesículas multilamelares. Liposso-

mas podem ser formados a partir de uma variedade de fosfolípidos, tais como colesterol, estearilamina ou fosfatidilcolinas.

Além disso, alguns dos compostos para uso de acordo com a presente invenção podem formar solvatos com água ou solventes orgânicos comuns. Tais solvatos também
5 estão englobados no escopo da presente invenção.

Deste modo, em outra modalidade, é fornecida uma composição farmacêutica compreendendo um composto para uso de acordo com a presente invenção, ou um sal solvato ou promedicamento farmaceuticamente aceitável seu, e um ou mais dos veículos, excipientes ou diluentes farmaceuticamente aceitáveis.

10 Se um veículo sólido for usado para administração oral, a preparação pode ser comprimida, colocada em uma cápsula de gelatina dura em pó ou na forma de pélete ou ela pode estar na forma de um trocisco ou pastilha. A quantidade de veículo sólido irá variar amplamente, porém estará geralmente na faixa de cerca de 25 mg até cerca de 1 g. Se um veículo líquido é usado, a preparação pode estar na forma de um xarope, emulsão, cápsula
15 de gelatina mole ou líquido injetável estéril como uma suspensão ou solução líquida aquosa ou não-aquosa.

Um comprimido típico o qual pode ser preparado por técnicas de compressão convencionais pode conter:

Núcleo:

20 Composto ativo (como composto livre ou sal seu) 5,0 mg
Lactoum Farm. Eur. 67,8 mg
Celulose microcristalina (Avicel) 31,4 mg
Amberlite® IRP88* 1,0 mg
25 Magnesi stearas Farm. Eur. q. s.

Revestimento:

Hidroxipropilmetilcelulose aprox. 9 mg
Mywacet 9-40 T** aprox. 0,9 mg
*Poliacrilina de potássio NF, desintegrante de comprimido, Rohm and Haas.
30 **monoglicerídeo acilado usado como plastificante para revestimento de filme.

Os compostos da invenção podem ser administrados a um paciente o qual seja um mamífero, especialmente um humano necessitado disso. Tais mamíferos incluem também animais, tanto animais domésticos, por exemplo, animais de estimação, quanto animais não-domésticos, tais como os selvagens.

35 A presente invenção também se refere aos métodos abaixo de preparo dos compostos da invenção.

As características reveladas na descrição precedente podem, tanto separadamente

quanto em qualquer combinação delas, ser materiais para conceber a invenção nas suas diversas formas.

Todas as referências, incluindo publicações, pedidos de patente e patente citadas aqui são por meio disto incorporadas por referência até a mesma extensão que se cada referência fosse individualmente e especificamente indicada para ser incorporada por referência e foi estabelecida aqui na sua totalidade.

Todos os títulos e subtítulos são aqui usados somente por conveniência e não devem ser construídos como limitantes da invenção sob qualquer aspecto.

Qualquer combinação dos elementos acima descritos em todas as suas possíveis variações é englobada pela invenção, a não ser que seja indicado de outra forma aqui, ou de outro modo claramente contradito pelo contexto.

Os termos “um” e “uma” e “o” e referências similares conforme usadas no contexto da descrição da invenção são para serem construídos para cobrir tanto o singular quanto o plural, a não ser que seja indicado de outra forma ou claramente contradito pelo contexto.

A citação de faixas dos valores aqui são meramente tencionadas a servir como um método de estenografia de referência individual para cada valor separado caindo dentro de uma faixa, a não ser que seja indicado aqui de outra forma, e cada valor separado é incorporado na especificação como se ele fosse aqui individualmente citado. A não ser que seja estabelecido de outra forma, todos os valores exatos aqui fornecidos são representativos dos valores aproximados correspondentes (por exemplo, todos o valores exemplares exatos fornecidos em relação a um fator particular ou medição podem ser considerados como também proporcionar uma medição aproximada correspondente, modificada por “cerca de”, onde apropriado).

Todos os métodos aqui descritos podem ser efetuados em qualquer ordem adequada, a não ser que seja aqui indicado de outra forma ou, de outra forma, claramente contradito pelo contexto.

O uso de qualquer e de todos os exemplos, ou linguagem exemplar (por exemplo, “tal como”) aqui fornecido, é somente tencionada a melhor iluminar a invenção e não apresenta uma limitação no escopo da invenção, a não ser que seja indicado de outra forma. Nenhuma linguagem na especificação deve ser construída como indicando qualquer elemento como sendo essencial para a prática da invenção, a não ser que seja explicitamente estabelecido.

A citação e incorporação de documentos de patente aqui é feita somente por conveniência e não reflete qualquer visão da validade, patenteabilidade e/ou obrigatoriedade de tais documentos patente.

A descrição aqui de qualquer aspecto ou modalidade da invenção usando termos tais como “compreendendo”, “tendo”, “incluindo” ou “contendo” com referência a um elemen-

to ou elementos é tencionada a fornecer suporte para um aspecto similar ou modalidade da invenção que “consiste de”, “consiste essencialmente de” ou “compreende substancialmente” aquele elemento ou elementos particulares, a não ser que seja estabelecido de outra forma ou claramente contradito pelo contexto (por exemplo, uma formulação descrita aqui como compreendendo um elemento particular deve ser entendida como também descrevendo uma formulação consistindo daquele elemento, a não ser que seja estabelecido de outra forma ou claramente contradito pelo contexto).

Essa invenção inclui todas as modificações e equivalentes do assunto citado no aspectos ou reivindicações aqui apresentadas até a máxima extensão permitida pela lei aplicável.

A presente invenção é ainda ilustrada no seguintes exemplos representativos os quais são, entretanto, não tencionados a limitar o escopo da invenção sob qualquer forma. Os seguintes exemplos e procedimentos gerais se referem aos compostos intermediários e aos produtos finais de fórmula geral (I)

EXEMPLOS

Os seguintes exemplos e procedimento gerais se referem aos compostos intermediários e aos produtos finais para a fórmula geral (I) identificados na especificação e nos esquemas de síntese. A preparação dos compostos de fórmula geral (I) da presente invenção é descrita em detalhes usando os seguintes exemplos. Ocasionalmente, a reação pode não ser aplicável conforme descrita para cada composto incluído no escopo revelado da invenção. Os compostos para os quais isso ocorre serão prontamente reconhecidos pelas pessoas versadas na técnica. Nesses casos, as reações podem ser efetuadas com sucesso por modificações convencionais conhecidas pelas pessoas versadas na técnica, as quais são, por proteção apropriada dos grupos interferentes, pela alteração para os outro reagentes convencionais, ou por modificação rotineira das condições reacionais. Alternativamente, outras reações aqui reveladas ou de outro modo convencionais serão aplicáveis à preparação dos compostos correspondentes da invenção. Em todos os métodos preparativos, todos os materiais de partida são conhecidos ou podem ser facilmente preparados a partir de materiais de partida conhecidos. As estruturas dos compostos são confirmadas ou por análise elementar ou por ressonância magnética nuclear (RMN), onde os picos atribuídos aos prótons característicos nos compostos títulos são apresentados onde apropriado. Mudanças no RMN ^1H (δ_{H}) são dadas em partes por milhão (ppm) do tetrametilsilano como o padrão de referência interno; P. f.: é o ponto de fusão e é dado em $^{\circ}\text{C}$ e não está corrigido. A cromatografia em coluna foi efetuada usando a técnica descrita por W.C. Still *et al.*, *J. Org. Chem.* 43: 2923 (1978) em sílica gel Merck 60 (Art. 9385). As análises por HPLC foram efetuadas usando coluna C18 de 4 x 250 mm de 5 μm eluída com várias misturas de água e acetonitrila, fluxo = 1 mL/min, conforme descrito na seção experimental.

HPLC Preparativo: Coluna: Waters XTerra RP-18 1,9 x 15 cm: Tampão: gradiente linear de 5 a 95% de MeCN em água durante 15 min, TFA 0,1%, taxa de fluxo de 15 mL/min. As frações reunidas são ou evaporadas até a secura *in vacuo* ou evaporadas *in vacuo* até o MeCN ser removido, e a seguir congeladas e liofilizadas.

5 As abreviações conforme usadas nos exemplos têm os seguintes significados:

ADPP: 1,1'-(axodicarbonil)dipiperidina

CDCl_3 : clorofórmio deuterado

DCM: diclorometano

DEAD: azodicarboxilato de 1,1'-dietila

10 DIAD: azodicarboxilato de 1,1'-diisopropila

DIC: N,N'-diisopropilcarbodiimida

DMAP: 4-dimetilaminopridina

DMF: N,N-dimetilformamida

DMSO-d_6 : dimetilsulfóxido de hexadeutério

15 DMSO: dimetilsulfóxido

DIPEA: diisopropiletilamina

EDC: cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

EtOAc: acetato de etila

HOBT: 1-hidroxibenzotriazol

20 hrs: horas

MeCN: acetonitrila

min: minutos

NMP: N-metilpirrolidinona

TBAF: fluoreto de tetrabutilamônio

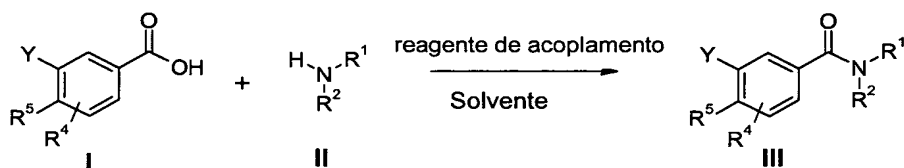
25 TEA: trietilamina

TFA: ácido trifluoracético

THF: tetraidrofurano

CCF: cromatografia em camada fina

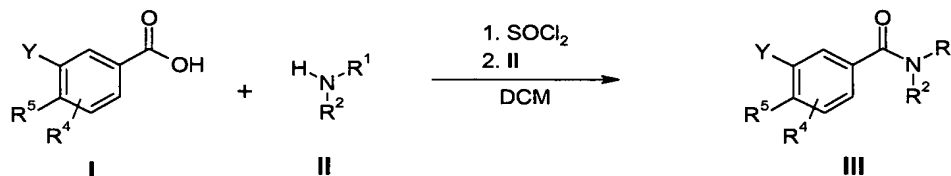
Método Geral A:



30 Ao permitir que um ácido (I), em que R^4 , R^5 e Y são definidos conforme acima seja acoplado com uma amina (II), em que R^1 e R^2 são definidos conforme acima sob condições de formação de ligação amida padrões usando um reagente de acoplamento (por exemplo,

HOBt, EDC e DIPEA em DMF seco) produzindo amida (III) em que R¹, R², R⁴, R⁵ e Y são definidos conforme acima. Aminas (II) são usadas como isômeros individuais ou como misturas de dois isômeros, consequentemente amidas (III) são isoladas como misturas de dois isômeros ou como isômeros individuais.

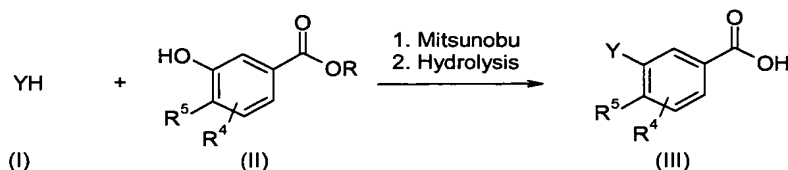
5 Método geral B:



Ao permitir que um ácido (I), em que R⁴, R⁵ e Y são definidos conforme acima formem o cloreto de ácido correspondente pela reação com cloreto de tionila, e a seguir reagindo o cloreto de ácido com uma amina (II), em que R¹ e R² são definidos como acima sob condições básicas (por exemplo, trietilamina, DIPEA, K₂CO₃ e semelhantes) em um solvente (DCM, DMF, THF, NMP e semelhantes) produzindo amida (III) em que R¹, R², R⁴, R⁵, e Y são conforme definido acima. Aminas (II) são usadas como isômeros individuais ou como misturas de dois isômeros, consequentemente amidas (III) são isoladas como misturas de dois isômeros ou como isômeros individuais.

Alternativamente, o cloreto de ácido correspondendo ao ácido (I) em que R⁴, R⁵ e Y são conforme definido acima podem ser usados diretamente para reagir com amina (II) em que R¹ e R² são definidos conforme acima sob condições básicas similares.

Método Geral C:



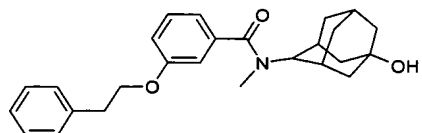
Ao permitir que um álcool (I), em que Y é definido como acima, seja acoplado com um éster do ácido benzóico (II), em que R é um alquil C₁-C₄ e R⁴ e R⁵ são conforme definido acima sob condições de Mitsunobu padrões usando um reagente de fosfina (por exemplo, trifetilfosfina ou tributilfosfina) juntamente ou um reagente de diazocarbonila (por exemplo, DEAD, DIAD, ADDP) em um solvente (por exemplo, THF, dioxano, DCM) seguido por hidrólise alcalina padrão (usando uma base forte tal como NaH, NaOH e semelhantes) produzindo ácido (III) em que R⁴, R⁵ e Y são definidos acima.

IUPAC

Molécula

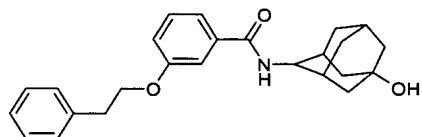
LC-MS (m/z)

N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-*N*-metil-3-fenotiloxibenzamida



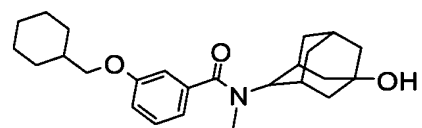
407 (M+1)

N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-3-fenotiloxibenzamida



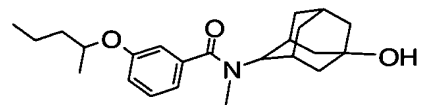
393 (M+1)

3-cicloexilmetóxi-*N*-(5-hidroxiadamantan-2-il)-*N*-metilbenzamida



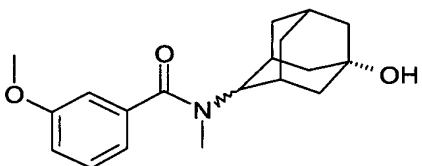
399 (M+1)

N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-*N*-metil-3-(1-metilbutóxi)-benzamida



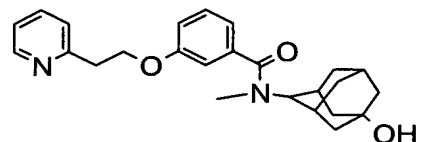
373 (M+1)

N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-3-metóxi-*N*-metilbenzamida



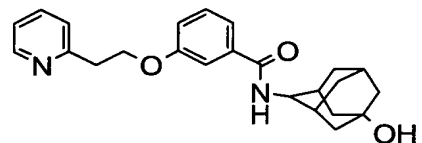
316 (M+1)

N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-*N*-metil-3-(2-piridin-2-iletóxi)-benzamida



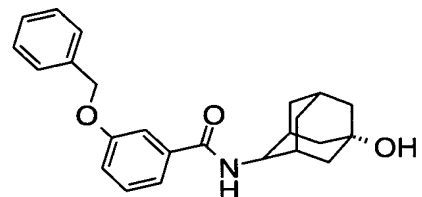
408 (M+1)

N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-3-(2-piridin-2-il-etóxi)-benzamida



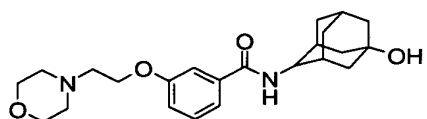
394 (M+1)

3-Benzilóxi-*N*-(5-hidroxiadamantan-2-il)-benzamida



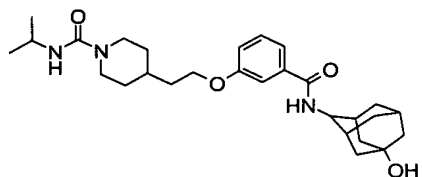
379 (M+1)

N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-3-(2-morfolin-4-il-etóxi)-benzamida



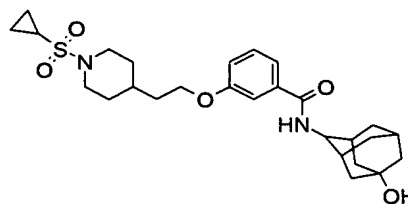
402 (M+1)

Isopropilamida do ácido 4-{2-[3-(5-hidroxiadamantan-2-ilcarbamoil)-fenóxi]-etil}-piperidino-1-carboxílico



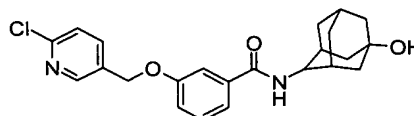
485 (M+1)

3-[2-(1-ciclopropanossulfonilpiperidin-4-il)-etóxi]-*N*-(5-hidroxiadamantan-2-il)-benzamida



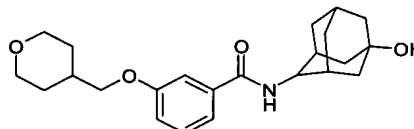
504 (M+1)

3-(6-cloropiridin-3-ilmetóxi)-*N*-(5-hidroxiadamantan-2-il)-benzamida



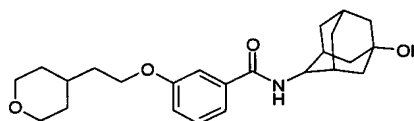
413 (M)

N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-3-(tetraidropiran-4-ilmetóxi)-benzamida



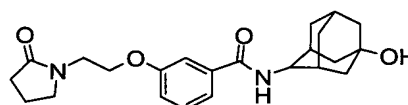
386 (M)

N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-3-[2-(tetraidropiran-4-il)-etóxi]-benzamida



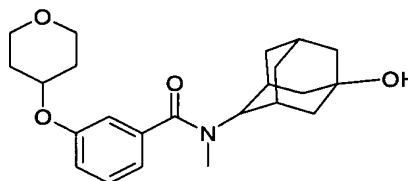
400 (M)

N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-3-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)-etóxi]-benzamida



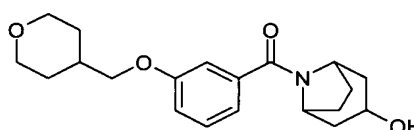
400 (M+1)

N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-*N*-metil-3-(tetraidropiran-4-ilóxi)-benzamida



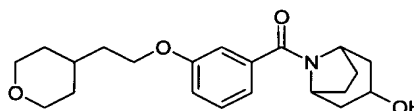
387 (M+1)

(3-hidróxi-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-[3-(tetraidropiran-4-ilmetóxi)-fenil]-metanona



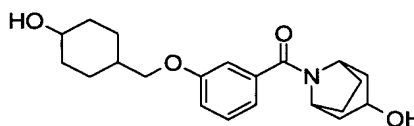
346 (M+1)

(3-hidróxi-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-{3-[2-(tetraidropiran-4-il)-etóxi]-fenil}-metanona



360(M)

(3-hidróxi-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-[3-(4-hidróxicicloexilmetóxi)-fenil]-metanona



360 (M+1)

Exemplo 1

3-cicloexilmetoxibenzoato de etila

Cicloexilmetanol (2,0 g, 17,5 mmol), 3-hidroxibenzoato de etila (2,6 g, 15,8 mmol), tri-*n*-butilfosfino (5,3 g, 26 mmol) w ADDP (6,6 g, 26 mmol) foram dissolvidos em THF seco (100 mL) e agitados de um dia para o outro a 20 °C sob N₂. Água (100 mL) é adicionada e a solução resultante é extraída com DCM (3 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (100 mL), secas (MgSO₄) e evaporadas. A mistura bruta foi purifi-

cada por HPLC preparativo para produzir 1,8 g do composto título. MC-MS (m/z): 264 (M+2).

Ácido 3-cicloexilmetoxibenzóico

Ácido etil-3-cicloexilmetoxibenzóico (1,8 g, 6,7 mmol) foi dissolvido em etanol (50 mL) e THF (50 mL), onde NaOH (4 N, 10 mL) forma adicionados, e a solução foi agitada de um dia para o outro a 20 °C. À mistura reacional foi adicionado HCl (2 N, 200 mL) e a solução resultante foi extraída com DCM (3 x 100 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavadas com água (100 mL), secos (MgSO₄) e evaporados para produzir 1,6 g do composto título. LC-MS (m/z): 236 (M+2).

Os compostos a seguir foram preparado por um método similar ao do Exemplo 1

Ácido 3-fenetiloxibenzóico

Preparado a partir de álcool 2-fenético e 3-hidroxibenzoato de etila LC-MS (m/z): 265 (M+22 (Na)).

Ácido 3-(tetraidropiran-4-ilmetóxi)-benzóico

Preparado a partir de tetraidro-2H-piran-4-ilmetanol e 3-hidroxibenzoato de etila

Ácido 3-[2-(tetraidropiran-4-il)-etóxi]-benzóico

Preparado a partir de tetraidro-2H-piran-4-ietanol e 3-hidroxibenzoato de etila.

Ácido 3-(tetaidropiran-4-ilóxi)-benzóico

Preparado a partir de 4-hidroxitetraidropirano e 3-hidroxibenzoato de etila. LC-MS (m/z): 245 (M-23 (Na)).

Exemplo 2

[4-(terc-butildimetilsilanilóxi)-cicloexil]-metanol

Cloreto de trc-butildimetilsilila (8,8 g, 58 mmol) foi adicionado à solução de 4-hidroxicicloexanocarboxilato de etila (10 g, 58 mmol) e imidazol (4,3 g, 64 mmol) em DCM (300 mL), e a mistura foi agitada de um dia para o outro a 20 °C. Depois de lavar com água (2 x 100 mL), a fase orgânica foi seca (MgSO₄) e evaporada até a secura. O resíduo foi dissolvido em THF seco (300 mL) e esfriado até -10 °C. Dibal-H (1,0 M em tolueno, 174 mL, 174 mmol) foi adicionado gota a gota por um período de 60 min, enquanto a temperatura foi mantida a -10 °C. Depois de agitar por 2 hrs, areação foi suprimida pela adição de uma solução de cloreto de amônio saturada (30 mL). A suspensão resultante foi filtrada, e o filtrado foi concentrado *in vacuo* para produzir 13 g do composto título como uma mistura de dois isômeros. LC-MS (m/z): 245 (M+1).

Ácido 3-[4-(terc-butildimetilsilanilóxi)-cicloexilmetóxi]-benzóico

Preparado a partir de [4-(terc-butildimetilsilanilóxi)-cicloexil]-metanol e 3-hidroxibenzoato de etila por um método semelhante ao Exemplo 1.

Exemplo 3

Éster etílico do ácido N-Boc-3-(2-piperidin-4-iletóxi)-benzóico

N-Boc-4-piperidinoetanol (15 g, 65 mmol) e 3-hidroxibenzoato de etila (11 g, 65

mmol) foram dissolvidos em THF seco (750 mL) sob N₂. A isso foi adicionado tri-*n*-butilfosfino (24 mL, 98 mmol) e ADDP (25 g, 98 mmol) resultando em uma suspensão, a qual foi agitada de um dia para o outro a 20 °C. A mistura foi concentrada *in vacuo* até ~ 100 mL, filtrada e o filtrado foi evaporado co sílica gel. Cromatografia flash (EtOAc/heptano 1:4) produziu 24 g do composto título. LC-MS (*m/z*): 401 (M+23).

3-(2-piperidin-4-iletóxi)-benzoato de etila

TFA (25 mL) foi adicionado a uma solução de éster etílico do ácido N-Boc-3-(2-piperidin-4-iletóxi)-benzóico (8,5 g, 22 mmol) em DCM (100 mL). A agitação de um dia para o outro seguido por evaporação dos solventes produziu 10 g do composto título como o sal de TFA. LC-MS (*m/z*): 279 (M+1).

3-[2-(1-isopropilcarbamoilpiperidin-4-il)-etóxi]-benzoato de etila

3-(2-piperidin-4-iletóxi)-benzoato de etila (1,0 g do sal de TFA, 2,6 mmol) foi dissolvido em DCM (10 mL), em que DIPEA (1,3 mL, 7,7 mmol) e isocianato de isopropila (0,33 g, 3,8 mmol) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada de um dia para o outro a 20 °C. Sílica gel (10 mL) foi adicionado, e o solvente foi removido *in vacuo*. Cromatografia flash (EtOAc/heptano 35:65 → 55:45) forneceu 0,67 g do composto título. LC-MS (*m/z*): 364 (M+2).

Ácido 3-[2-(1-isopropilcarbamoilpiperidin-4-il)-etóxi]-benzóico

3-[2-(1-isopropilcarbamoilpiperidin-4-il)-etóxi]-benzoato de etila (0,67 g, 1,8 mmol) foi dissolvido em etanol (25 mL) em que NaOH (1 N, 10 mL) foi adicionado, e a solução foi agitada de um dia para o outro a 20 °C. A mistura reacional foi concentrada *in vacuo*, dissolvida em HCl (1 N, 25 mL) e a solução resultante foi extraída com EtOAc (3 x 25 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos (MgSO₄) e evaporados para produzir 0,62 g do composto título. LC-MS (*m/z*): 336 (M+2).

O seguinte composto foi preparado por um método semelhante ao Exemplo 3 com a variação estabelecida.

Ácido 3-[2-(1-ciclopropanossulfonilpiperidin-4-il)-etóxi]-benzóico

Preparado a partir de N-Boc-4-piperidinoetanol e 3-hidroxibenzoato de etila, com exceção de que 3-(2-piperidin-4-il-etóxi)-benzoato de etila foi convertido em sua sulfonamida correspondente conforme descrito abaixo antes da hidrólise alcalina final para produzir o composto título. LC-MS (*m/z*): 377 (M+23 (Na)).

Formação de sulfonamida

DIPEA (1,3 mL, 7,7 mmol) foi adicionado a uma solução de 3-(2-piperidin-4-il-etóxi)-benzoato de etila (1,0 g do sal de TFA, 2,6 mmol) em DCM (10 mL). Depois de agitar por 5 min, cloreto de ciclopropanossulfonila (0,54 g, 3,8 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada de um dia para o outro a 20 °C. Depois da adição de sílica gel (10 mL) o solvente foi removido *in vacuo*, e cromatografia flash (EtOAc/heptano 30:70 → 50:50) produziu 0,71 g

da sulfonamida desejada.

Exemplo 4

Ácido 3-(6-cloropiridin-3-ilmetóxi)-benzóico

NaH (suspensão 55% em óleo mineral, 1,2 g, 28 mmol) foi lentamente adicionado a uma suspensão de 2-cloro-5-clorometilpiperidina (3,0 g, 19 mmol), 3-hidroxibenzoato de etila (3,1 g, 19 mmol) e iodeto de potássio (600 mg, 3,7 mmol) em DMF (20 mL). Depois de agitar por 2 dias a 20 °C, água (10 mL) e NaOH (32,5%, 2 mL) foram adicionados. A mistura escura foi agitada a 80 °C de um dia para o outro, em que ela foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por LC-MS preparativo para produzir 0,80 g do composto título. LC-MS (m/z): 264 (M + 1).

Os seguintes compostos foram preparados por um método similar ao Exemplo 4

Ácido 3-(5-cloropiridin-2-ilóxi)-benzóico

Preparado a partir de 2,5-dicloropiridina e 3-hidroxibenzoato de etila. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 13,17 (br, s, 1 H), 8,22 (d, 1 H), 8,00 (dd, 1 H), 7,81 (dd, 1 H), 7,60 - 7,64 (m, 1 H), 7,58 (t, 1 H), 7,43 (dd, 1 H), 7,18 (d, 1 H).

Ácido 3-(6-Bromopiridin-3-ilóxi)-benzóico

Preparado a partir de 2-bromo-5-fluorpiridina e 3-hidroxibenzoato de etila. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 13,12 (br, s, 1 H), 8,28 (d, 1 H), 7,78 (d, 1 H), 7,69 (d, 1 H), 7,56 (t, 1 H), 7,48 - 7,54 (m, 2 H), 7,39 (dd, 1 H).

Exemplo 5

4-amino-1-hidroxiadamantano

Preparado conforme descrito em Tetrahedron 1968, 24, 5369

Exemplo 6

Éster terc-butilíco do ácido (5-hidroxiadamantan-2-il)carbâmico

Formato de amônio (10 g, 0,15 mmol) foi adicionado a uma solução de 5-hidroxiadamantan-2-ona (4,5 g, 0,027 mmol, preparado conforme descrito em Tetrahedron 1968, 24, 5369) em MeOH (50 mL). A seguir 10% de Pd-C (500 mg) foi adicionado cuidadosamente e a solução foi aquecida sob refluxo por 1 h. Isto foi a seguir filtrado em celite e a esse filtrado a 0 °C foi adicionada trietilamina (11,2 mL, 0,081 mol) e anidrido Boc (7,06 g, 0,0324 mol). A solução foi agitada por 4 h a 20 °C e a seguir concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água e extraído com EtOAc. A camada orgânica foi seca e concentrada para produzir o éster terc-butilíco do ácido (5-hidroxiadamantan-2-il)carbâmico (7 g, 96%). LC-MS (m/z): 168 (M+1). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6,8 (d, 1H), 6,7 (brs, 1H), 3,45 (d, 1H), 2,0 (s, 1H), 1,75-1,95 (m, 4H), 1,5-1,7 (m, 6H), 1,35 (s, 9H), 1,25 (t, 2H).

1-hidróxi-4-metilaminoadamantano

Hidreto e lítio e alumínio (0,711 g, 0,018 mol) foi adicionado a uma solução de éster terc-butilíco do ácido (5-hidroxiadamantan-2-il)carbâmico (1 g, 0,0037 mol) em THF (50 mL)

a 0 °C sob uma atmosfera de nitrogênio. A pasta foi aquecida sob refluxo por 5 h. Ela foi a seguir esfriada até 0 °C e suprimida com solução de NaOH 30% (12 mL) e filtrada. O filtrado foi concentrado para produzir 2-metilaminoadamantan-5-ol como um sólido branco (0,6 g, 90%). LC-MS (m/z): 181,9 ($M+1$), RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 4,3 (s, 1H), 4,2 (s, 1H), 2,4 (s, 0,7H), 2,3 (s, 0,3H), 2,2 (s, 3H), 1,8-2,0 (m, 5H), 1,5-1,6 (m, 5H), 1,4-1,5 (m, 2H), 1,2 (m, 2H).

Exemplo 7

Éster terc-butilíco do ácido 3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

Nortropinona (10 g, 0,062 mol) foi dissolvido em DCM (100 mL) e trietilamina (13,5 mL, 0,13 mol) foi adicionada após anidrido Boc (21,8 g, 0,10 mol). A mistura reacional foi agitada a 20 °C por 3 h. Ela foi a seguir diluída com DCM (60 mL) e lavada com HCl 1 N, a seguir duas vezes com água e finalmente com salmoura. A camada orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro e foi concentrada sob vácuo para produzir 15 g (86%) de éster terc-butilíco do ácido 3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 4,2 (1H, s), 2,3 (2H, brs), 2,2 (2H, d), 2,0 (2H, brs), 1,6 (2H, d), 1,4 (9H, m).

Éster terc-butilíco do ácido 3-hidróxi-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

NaBH_4 (8,8 g, 0,23 mol) foi adicionado a uma solução 0 °C de éster terc-butilíco do ácido 3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (35 g, 0,16 mol) em etanol (200 mL). A mistura reacional foi agitada por 45 min a 0 °C, onde ela foi deixada atingir 20 °C. Depois de agitar de um dia para o outro a suspensão foi evaporada até a secura. EtOAc (350 mL) foi adicionado e o precipitado foi removido por filtração. Água (200 mL) foi adicionado ao filtrado, e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (100 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4) e concentradas *in vacuo* para produzir 29,5 g de um óleo, o qual cristalizou no repouso. Os dois isômeros foram separados por cromatografia flash (EtOAc/heptano 1:5 $\rightarrow$ 1:1), produzindo 5 g do composto título. LC-MS (m/z): 250 ($M+23$ (Na)).

(1R,3S,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol

HCl (10 mL, conc.) foi adicionado a uma solução de éster terc-butilíco do ácido 3-hidróxi-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (2,1 g, 9,2 mmol) em etanol (30 mL). Depois de agitar por 5 h o solvente foi removido *in vacuo* para produzir 1,4 g do composto título. LC-MS (m/z): 127 ($M+1$).

Exemplo 8

3-cicloexilmetóxi-N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-N-metil-benzamida

Ácido 3-cicloexilmetoxibenzóico (300 mg, 1,3 mmol), HOBt (294 mg, 1,9 mmol), EDC (245 mg, 1,3 mmol), e 1-hidróxi-4-metilaminoadamantano (232 mg, 1,28 mmol) foram suspensos em DMF (2,5 mL) antes de DIPEA (0,44 mL, 2,6 mmol). A mistura reacional foi agitada a 20 °C de um dia para o outro. A mistura reacional foi purificada diretamente por

HPLC preparativo para produzir 199 mg do composto título como uma mistura de dois isômeros.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) □ 7,24 - 7,32 (m, 1 H), 6,88 - 6,98 (m, 3 H), 4,10 - 4,24 (m, 1 H), 3,76 (d, 1 H), 3,10 (s, 3 H), 2,51 (br, s., 2 H), 2,23 (br, s., 2 H), 1,63 - 2,02 (m, 14 H), 1,57 (d, 2 H), 1,16 - 1,36 (m, 3 H), 0,98 - 1,11 (m, 2 H).

Os compostos a seguir foram preparados por um método semelhante ao Exemplo 8.

Isopropilamida do ácido 4-{2-[3-(5-hidroxiadamantan-2-ilcarbamoil)-fenóxi]-etil}-piperidino-1-carboxílico

Preparada a partir de ácido 3-[2-(1-isopropilcarbamoilpiperidin-4-il)-etóxi]-benzóico e 4-amino-1-hidroxiadamantano. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): □ 7,31 - 7,37 (m, 2 H), 7,23 - 7,26 (m, 1 H), 7,04 (dd, 1 H), 6,37 (d, 1 H), 4,18 - 4,24 (m, 1 H), 4,06 (t, 2 H), 3,98 (septet, 1 H), 3,90 (d, 2 H), 2,82 (t, 2 H), 2,17 - 2,29 (m, 3 H), 1,92 - 1,99 (m, 2 H), 1,73 - 1,86 (m, 11 H), 1,59 (d, 2 H), 1,19 - 1,30 (m, 2 H), 1,16 (d, 6 H).

3-[2-(1-ciclopropanossulfonilpiperidin-4-il)-etóxi]-N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-benzamida

Preparada a partir de ácido 3-[2-(1-ciclopropanossulfonilpiperidin-4-il)-etóxi]-benzóico e 4-amino-1-hidroxiadamantano. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): □ 7,32 - 7,38 (m, 2 H), 7,24 - 7,26 (m, 1 H), 7,03 (dd, 1 H), 6,32 (d, 1 H), 4,19 - 4,24 (m, 1 H), 4,07 (t, 2 H), 3,78 - 3,85 (m, 2 H), 2,81 (td, 2 H), 2,61 (br, s., 2 H), 2,22 - 2,29 (m, 3 H), 2,18 - 2,22 (m, 1 H), 1,95 (d, 2 H), 1,73 - 1,89 (m, 11 H), 1,65 - 1,73 (m, 1 H), 1,59 (d, 2 H), 1,41 (dd, 1 H), 1,35 (dd, 1 H), 1,14 - 1,20 (m, 2 H), 0,94 - 1,00 (m, 2 H).

3-(6-cloropiridin-3-ilmetóxi)-N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-benzamida

Preparada a partir de ácido 3-(6-cloropiridin-3-ilmetóxi)-benzóico e 4-amino-1-hidroxiadamantano. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): □ 8,49 (d, 1 H), 7,78 (dd, 1 H), 7,42 - 7,44 (m, 1 H), 7,38 (t, 2 H), 7,32 (d, 1 H), 7,10 (dd, 1 H), 6,32 (d, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 4,19 - 4,24 (m, 1 H), 3,13 (br, s., 2 H), 2,26 (br, s., 2 H), 2,21 (br, s., 1 H), 1,95 (d, 2 H), 1,73 - 1,85 (m, 6 H), 1,59 (d, 2 H).

N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-3-(tetraidropiran-4-ilmetóxi)-benzamida

Preparada a partir de ácido 3-(tetraidropiran-4-ilmetóxi)-benzóico e 4-amino-1-hidroxiadamantano. LC-MS (m/z): 386 (M+1).

N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-3-[2-(tetraidropiran-4-il)-etóxi]-benzamida

Preparada a partir de ácido 3-(tetraidropiran-4-iletóxi)-benzóico e 4-amino-1-hidroxiadamantano. LC-MS (m/z): 400 (M).

N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-3-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)-etóxi]-benzamida

Preparada a partir de ácido pirrolidinetoxibenzóico e 4-amino-1-hidroxiadamantano. LC-MS (m/z): 400 (M+1).

N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-N-metil-3-(tetraidropiran-4-ilóxi)-benzamida

Preparada a partir de ácido 3-(tetraidropiran-4-ilóxi)-benzóico e 1-hidróxi-4-metilaminoadamantano. LC-MS (*m/z*): 387 (M+2).

(3-hidróxi-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-[3-(tetraidropiran-4-ilmetóxi)-fenil]-metanona

5 Preparada a partir do ácido 3-(tetraidropiran-4-ilmetóxi)-benzóico e 8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol. LC-MS (*m/z*): 346 (M+1).

(3-hidróxi-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-[3-[2-(tetraidropiran-4-il)-etóxi]-fenil]-metanona

Preparada a partir do ácido 3-(tetraidropiran-4-iletóxi)-benzóico e 8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol. LC-MS (*m/z*): 360 (M).

10 3-(4-fluorbenzilóxi)-N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-benzamida

Preparada a partir de ácido 3-(4-fluorbenzilóxi)-benzóico e 4-amino-1-hidroxiadamantano. LC-MS (*m/z*): 296 (M+1).

3-(5-cloropiridin-2-ilóxi)-N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-benzamida

15 Preparado a partir de ácido 3-(5-cloropiridin-2-ilóxi)-benzóico e 4-amino-1-hidroxiadamantano. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,11 (s, 1 H), 7,68 (d, 1 H), 7,51 - 7,61 (m, 2 H), 7,47 (t, 1 H), 6,94 (d, 1 H), 6,23 - 6,36 (m, 1 H), 4,08 - 4,25 (m, 1 H), 2,24 (t, 3 H), 1,51 - 2,03 (m, 13 H).

3-(6-bromopiridin-3-ilóxi)-N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-benzamida

20 Preparado a partir de ácido 3-(6-bromopiridin-3-ilóxi)-benzóico e 4-amino-1-hidroxiadamantano. LC-MS (*m/z*): 444 (M+1).

(3-hidróxi-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-[3-(4-hidroxicicloexilmetóxi)-fenil]-metanona

Preparada a partir do ácido 3-[4-(*tert*-butildimetilsilanilóxi)-cicloexilmetóxi]-benzóico e 8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol por um método semelhante ao do Exemplo 8 seguido por dessililação:

25 Dessililação

O produto parcialmente dessililado da reação de acoplamento foi dissolvido em THF seco (20 mL), e depois da adição de TBAF (1,0 M em THF, 0,83 mL) a solução foi deixada agitar de um dia para o outro a 20 °C. A adição de ácido cítrico (5% em água, 25 mL) e extração com EtOAc (3 x 25 mL) seguido por secagem (MgSO₄) e evaporação das camadas orgânicas combinadas produziu o produto bruto. Este foi purificado por HPLC preparativo para produzir 170 mg do composto título como uma mistura de quatro isômeros. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,27 - 7,33 (m, 1 H), 6,93 - 7,03 (m, 3 H), 4,78 - 4,90 (m, 1 H), 4,03 - 4,24 (m, 2 H), 3,75 - 3,85 (m, 2 H), 2,81 (br, s., 4 H), 1,07 - 2,36 (m, 19 H).

Exemplo 935 N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-N-metil-3-fenotiloxibenzamida

Ácido 3-fenotiloxibenzóico (4,2 g, 17 mmol) foi dissolvido em cloreto de tionila (30 mL) e a mistura foi agitada a 20 °C de um dia para o outro. O solvente foi removido e 108

mg (0,41 mmol) desse cloreto de ácido foram adicionados a uma solução de 1-hidróxi-4-metilaminoadamantano (75 mg, 0,41 mmol) e DIPEA (0,14 ml, 0,83 mmol) em DCM/DMF (1:1, 4 mL). Depois de agitar a mistura reacional a 20 °C de um dia para o outro, a solução foi concentrada *in vacuo* e purificada por LC-MS para produzir 95 mg do composto título como uma mistura dos dois isômeros. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): □ 7,21 - 7,36 (m, 6 H), 6,89 - 7,00 (m, 3 H), 4,10 - 4,23 (m, 3 H), 3,05 - 3,16 (m, 5 H), 2,54 (d, 2 H), 2,24 (d, 1 H), 1,49 - 2,04 (m, 11 H).

Os seguintes compostos foram preparados por um método similar ao do Exemplo 9.

N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-3-fenetiloxibenzamida

Preparada a partir do ácido 3-fenetiloxibenzóico e 4-amino-1-hidroxiadamantano para produzir o composto título como uma mistura dos dois isômeros. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): □ 7,20 - 7,39 (m, 8 H), 7,13 (dd, 0,3 H), 7,02 (dd, 0,7 H), 6,22 - 6,38 (m, 1 H), 4,09 - 4,28 (m, 3 H), 3,11 (t, 2 H), 2,24 (t, 2 H), 1,47 - 2,00 (m, 9 H).

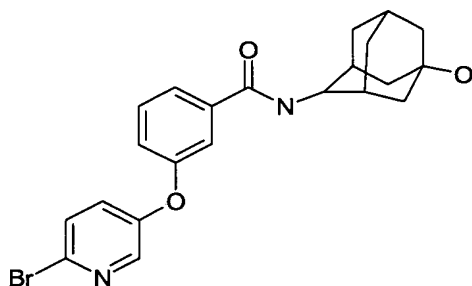
3-benziloxi-N -(5-hidroxiadamantan-2-il)-benzamida

Preparada a partir de ácido 3-(benzilóxi)benzóico e 4-amino-1-hidroxiadamantano para produzir o composto título como uma mistura dos dois isômeros. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): □ 7,69 - 7,74 (m, 1 H), 7,29 - 7,48 (m, 7 H), 7,20 - 7,24 (m, 0,5 H), 7,09 - 7,13 (m, 0,5 H), 6,27 (d, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 4,18 - 4,23 (m, 1 H), 2,16 - 2,27 (m, 3 H), 1,91 - 1,98 (m, 2 H), 1,71 - 1,84 (m, 6 H), 1,54 - 1,61 (m, 2 H).

Os compostos nos exemplos 10-12 foram preparados de maneira análoga à descrita acima.

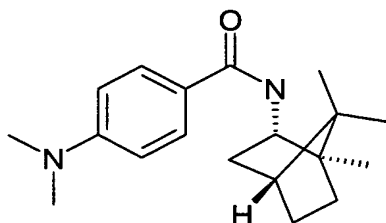
Exemplos 10

3-(6-bromopiridin-3-ilóxi)-N-(5-hidroxiadamantan-2-il)benzamida



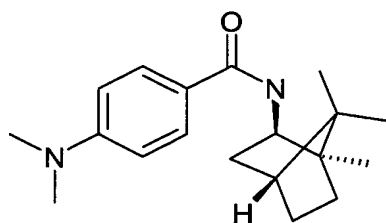
Exemplo 11

4-dimetilamino-N-(1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-il)benzamida



Exemplo 12

4-dimetilamino-N-(1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]ept-2-il)benzamida



MÉTODOS FARMACOLÓGICOS

Ensaio da enzima 11 β HSD1Materiais

Pérolas do ensaio de proximidade de cintilação revestido com Ig anti-coelho e ^3H -Cortisona (SPA) foram compradas de Amersham Pharmacia Biotech, $\square$ -NADPH foi comprado da Sigma e anticorpos anti-cortisol de coelho foram comprados de Fitzgerald. Um extrato de levedura transformado com h-11 $\square$ HSD1 (Hult et al., *FEBS Lett*, **441**, 25 (1998)) foi usado como a fonte de enzima. Os compostos de teste foram dissolvidos em DMSO (10 mM). Todas as diluições foram efetuadas em um tampão contendo TRIS-HCl 50 mM (Sigma Chemical Co), EDTA 4 mM (Sigma Chemical Co), BSA 0,1% (Sigma Chemical Co), Tween-20 0,01% (Sigma Chemical Co) e bacitracina 0,005% (Novo Nordisk A/S), pH=7.4. Placas com 96 poço Optiplate foram fornecidas por Packard. A quantidade de ^3H -cortisol ligada às pérolas SPA foi medida em TopCount NXT, Packard.

Métodos

h-11 $\square$ HSD1, ^3H -cortisona 120 nM, $\square$ -NADPH 4 mM, anticorpo (1:200), diluições em série do composto de teste e partículas SPA (2 mg/poço) foram adicionados aos poços. A reação foi iniciada pela mistura de diferentes componentes e foi deixada proceder sob agitação por 60 min a 30 °C. A reação foi interrompida pela adição de um excesso de 10 vezes de um tampão de parada contendo 500 μM de carbenoxolona e 1 μM de cortisona. Os dados foram analisados usando o software GraphPad Prism.

Uma vez que a invenção foi descrita e ilustrada com referencia a certas modalidades preferidas suas, as pessoas versadas na técnica irão perceber que várias alterações, modificações e substituições suas podem ser feitas sem sair do espírito e escopo da presente invenção. Por exemplo, dosagens eficazes diferentes das dosagens preferidas conforme aqui estabelecido podem ser aplicáveis como uma consequência das variações na responsividade do mamífero sendo tratado. Da mesma forma, as respostas farmacológicas específicas observadas podem variar de acordo com e dependendo do composto ativo particular selecionado ou se veículos farmacêuticos estão presentes, assim como o tipo de formulação e modo de administração empregado, e tais variações ou diferenças esperadas nos resultados são contempladas de acordo com os objetos e práticas da presente invenção.

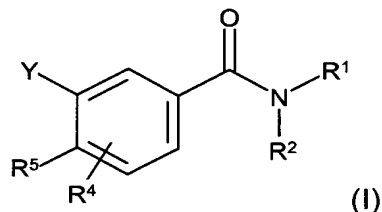
Concordantemente, a invenção não é para ser limitada pelas reivindicações em a-

nexo.

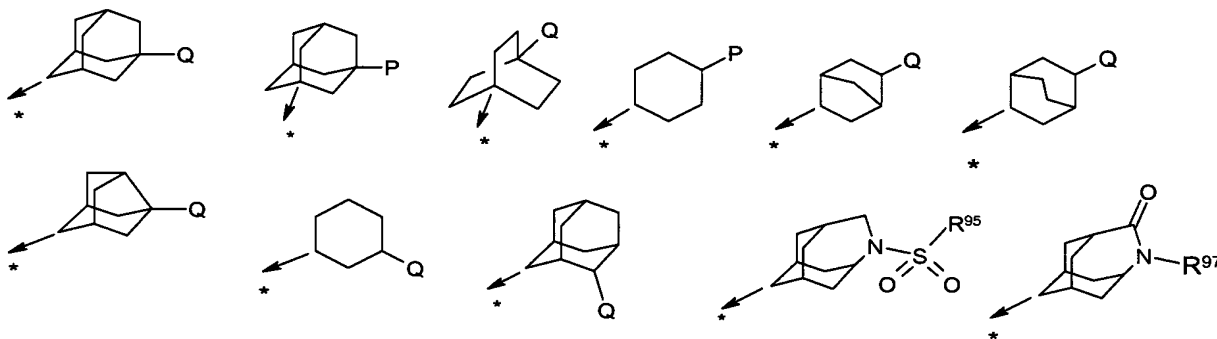
As características reveladas na descrição precedente e/ou nas reivindicações podem tanto separadamente quanto combinadas serem materiais para conceber a invenção nas suas diferentes formas.

5 Características Preferidas da Invenção:

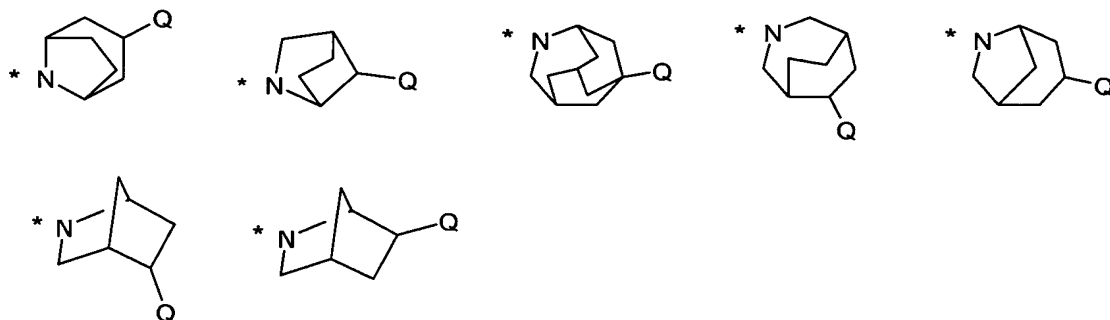
1. Um composto de Fórmula Geral (I):



em que R^1 é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, etil, isopropil e ciclopropil e R^2 é selecionado do grupo consistindo de um radical monovalente com uma das seguintes fórmulas, em que o símbolo * denota o ponto de ligação:



10 ou R^1 e R^2 juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados é selecionado do grupo consistindo de uma das seguintes fórmulas, em que o símbolo * denota o ponto de ligação:



Q é selecionado do grupo consistindo de hidróxi, carbóxi, $-S(=O)_2R^6$, e $S(=O)_2NH_2$;

P é selecionado do grupo consistindo de $-S(=O)_2R^6$, carbóxi e $-S(=O)_2NH_2$;

15 R^6 é selecionado do grupo consistindo de alquil C_1-C_4 , fenil, piridina e cicloalquil C_3-C_{10} , em que o referido alquil C_1-C_4 , fenil, piridina e cicloalquil C_3-C_{10} são opcionalmente substituídos com um ou dois independentemente selecionados de R^7 ;

R^7 é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, etil, ciclopropil, $-O-CH_3-$,

-O-ciclopropil, -O-isopropilo, hidróxi e halogênio, em que o referido metil, etil, ciclopropil, -O-CH₃, -O-ciclopropil e -O-isopropil é opcionalmente substituído com um substituinte selecionado do grupo consistindo de hidróxi e halogênio;

R⁴ é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, alquil C₁-C₄ substituído com R¹² e R¹³, -O-(alquil C₁-C₄) substituído com R¹² e R¹³, trifluormetil, -CN, halogênio, -S(=O)₂metil, -S(=O)₂etil, -S(=O)₂ciclopropil, -S(=O)₂NR¹⁰R¹¹ e -C(=O)NR¹⁰R¹¹;

R⁹⁵ é selecionado do grupo consistindo de alquil C₁-C₆, fenil, piridina, pirimidina, ciclopropil, ciclobutil e cicloexil, em que o referido alquil C₁-C₆, fenil, piridina, pirimidina, ciclopropil, ciclobutil e cicloexil são opcionalmente substituídos com um ou dois R⁹⁶ independentemente selecionados;

R⁹⁶ é selecionado do grupo consistindo de halogênio, hidróxi, oxo, trifluormetil, alquil C₁-C₆ e -S(=O)₂ metil;

R⁹⁷ é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio e alquil C₁-C₆;

R¹² e R¹³ são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, -O-(alquil C₁-C₄), halogênio, carbóxi e hidróxi;

R⁵ é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, alquil C₁-C₄ substituído com R¹⁶, trifluormetil, -CN, halogênio, alquilcarbonil C₁-C₄ substituído com R¹⁸, -S(=O)₂R¹⁷, -S(=O)₂NR¹⁴R¹⁵ e -S-R¹⁷;

R¹⁰ e R¹¹ são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, e alquil C₁-C₄; ou R¹⁰ e R¹¹, juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel de 4 a 6 membros, em que o referido alquil C₁-C₄ e cada átomo de carbono no referido anel de 4 a 6 membros é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de hidróxi e halogênio;

R¹⁴ e R¹⁵ são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, e alquil C₁-C₄; ou R¹⁴ e R¹⁵ juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel de 4 a 6 membros, em que o referido alquil C₁-C₄ e cada átomo de carbono em cada anel de 4 a 6 membros é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionado do grupo consistindo de hidróxi e halogênio;

R¹⁶ e R¹⁸ é cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, -O-metil, metil, ciclopropil, halogênio, -S(=O)₂-metil, -S(=O)₂-etil, -C(=O)NH₂, -C(=O)N-CH₃CH₃, carbóxi, e hidróxi;

R¹⁷ é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio e alquil C₁-C₆, em que o referido alquil C₁-C₆ é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes selecionados do grupo consistindo de hidróxi e halogênio;

Y é selecionado do grupo consistindo de -X¹-X²-X³-R³, -X¹⁰, -CR⁷²R⁷³-O-CR⁷⁰R⁷¹-R³, -CR⁷²R⁷³-S-CR⁷⁰R⁷¹-R³, -CR⁷²R⁷³-S(=O)₂-CR⁷⁰R⁷¹-R³, -CR⁷²R⁷³-NR²⁵-S(=O)₂-R³, -CR⁷²R⁷³-CR⁷⁰R⁷¹-S(=O)₂-R³, -CR⁷²R⁷³-CR⁷⁰R⁷¹-O-R³, -CR⁷²R⁷³-CR⁷⁰R⁷¹-S-R³, -CR⁷²R⁷³-

$\text{CR}^{70}\text{R}^{71}\text{-NR}^{25}\text{-R}^3$, $\text{-O-CR}^{44}\text{R}^{45}\text{-S(=O)}_2\text{-R}^3$, $\text{-CR}^{72}\text{R}^{73}\text{-O-R}^3$, $\text{-CR}^{72}\text{R}^{73}\text{-S-R}^3$, $\text{-CR}^{72}\text{R}^{73}\text{-S(=O)}_2\text{-R}^3$, $\text{-CR}^{72}\text{R}^{73}\text{-NR}^{25}\text{-R}^3$, $\text{-CR}^{72}\text{R}^{73}\text{-S(=O)}_2\text{-R}^3$, -O-R^{103} , $\text{-O-CR}^{44}\text{R}^{45}$, $\text{-O-CR}^{44}\text{R}^{45}\text{-R}^{103}$, $\text{-CR}^{72}\text{R}^{73}\text{-CR}^{44}\text{R}^{45}\text{-R}^{103}$, $\text{-O-CR}^{44}\text{R}^{45}\text{-CR}^{70}\text{R}^{71}\text{-R}^{103}$, $\text{-CR}^{72}\text{R}^{73}\text{-CR}^{44}\text{R}^{45}\text{-CR}^{70}\text{R}^{71}\text{-R}^{103}$ e $\text{-CH}_2\text{-R}^{103}$;

X^1 é selecionado do grupo consistindo de -S- , -S(=O)- e $\text{-S(=O)}_2\text{-}$;

5 X^2 é ausente ou é selecionado do grupo consistindo de -O- , $\text{-CR}^{44}\text{R}^{45}\text{-}$, -S- , -S(=O)- , $\text{-S(=O)}_2\text{-}$ e $\text{-NR}^{25}\text{-}$;

X^3 é ausente ou é selecionado do grupo consistindo de -O- , $\text{-CR}^{70}\text{R}^{71}\text{-}$, -S- , -S(=O)- , $\text{-S(=O)}_2\text{-}$ e $\text{-NR}^{125}\text{-}$;

10 X^{10} é selecionado do grupo consistindo de cicloalquil $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ substituído com R^{19} e fenil substituído com R^{22} ;

cada R^{19} é independentemente selecionado do grupo consistindo de -CN , -C(=O)R^{46} , -CH(OH)-R^{47} , $\text{-(CR}^{44}\text{R}^{45})_m\text{-C(=O)-NR}^{48}\text{R}^{49}$, $\text{-(CR}^{44}\text{R}^{45})_m\text{-OR}^{49}$, $\text{-(CR}^{44}\text{R}^{45})_m\text{-SR}^{49}$, $\text{-(CR}^{44}\text{R}^{45})_m\text{-S(=O)}_2\text{R}^{50}$, $\text{-(CR}^{44}\text{R}^{45})_m\text{-S(=O)}_2\text{NR}^{48}\text{R}^{49}$, $\text{-(CR}^{44}\text{R}^{45})_m\text{-NR}^{48}\text{S(=O)}_2\text{R}^{50}$, $\text{-(CR}^{44}\text{R}^{45})_m\text{-NR}^{48}\text{C(=O)-NR}^{48}\text{R}^{49}$, $\text{-(CR}^{44}\text{R}^{45})_m\text{-C=C-R}^{51}\text{R}^{52}$, $\text{-(CR}^{44}\text{R}^{45})_m\text{-C}\equiv\text{C-R}^{53}$, $\text{-(CR}^{44}\text{R}^{45})_m\text{-}$,
15 cicloalquil $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ substituído com R^{55} , e $\text{-(CR}^{44}\text{R}^{45})_m\text{-aril}$ substituído com R^{56} e R^{57} .

cada R^{22} é independentemente selecionado do grupo consistindo de halogênio, -CN , hidróxi, -C(=O)OH , -C(=O)R^{46} , -CH(OH)-R^{47} , hidróxi, $\text{-(CR}^{44}\text{R}^{45})_m\text{-C(=O)-NR}^{48}\text{R}^{49}$, $\text{-(CR}^{44}\text{R}^{45})_m\text{-NR}^{48}\text{C(=O)R}^{46}$, $\text{-(CR}^{44}\text{R}^{45})_m\text{-OR}^{49}$, $\text{-(CR}^{44}\text{R}^{45})_m\text{-SR}^{49}$, $\text{-(CR}^{44}\text{R}^{45})_m\text{-S(=O)}_2\text{R}^{50}$, $\text{-(CR}^{44}\text{R}^{45})_m\text{-S(=O)}_2\text{NR}^{48}\text{R}^{49}$, $\text{-(CR}^{44}\text{R}^{45})_m\text{-NR}^{48}\text{S(=O)}_2\text{R}^{50}$, $\text{-(CR}^{44}\text{R}^{45})_m\text{-NR}^{48}\text{R}^{49}$, $\text{-(CR}^{44}\text{R}^{45})_m\text{-NR}^{48}\text{C(=O)-NR}^{48}\text{R}^{49}$, $\text{-(CR}^{44}\text{R}^{45})_m\text{-C=C-R}^{51}\text{R}^{52}$, $\text{-(CR}^{44}\text{R}^{45})_m\text{-C}\equiv\text{C-R}^{53}$, $\text{-(CR}^{44}\text{R}^{45})_m\text{-}$ hetero-
20 ciclil $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ substituído com R^{54} , $\text{-(CR}^{44}\text{R}^{45})_m\text{-cicloalquil C}_3\text{-C}_{10}$ substituído com R^{55} , $\text{-(CR}^{44}\text{R}^{45})_m\text{-aril}$ substituído com R^{56} e R^{57} e $\text{-(CR}^{44}\text{R}^{45})_m\text{-heteroaril}$ substituído com R^{56} e R^{57} ;

R^{24} é selecionado do grupo consistindo de -C(=O)-R^{26} , $\text{-S(=O)}_2\text{-R}^{27}$, heteroaril substituído com R^{28} e aril substituído com R^{29} ;

25 R^{25} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, etil, isobutil, isopropil e ciclopropil;

R^{125} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, etil, isobutil, isopropil e ciclopropil;

R^3 é selecionado do grupo consistindo de heterociclil $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ substituído com R^{30} e R^{31} , cicloalquil $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ substituído com R^{90} e R^{91} , aril substituído com R^{30} e R^{31} , heteroaril substituído com R^{90} e R^{91} , -C(=O)R^{32} , -CH(OH)-R^{33} , $\text{-(CR}^{44}\text{R}^{45})_n\text{-C(=O)-NR}^{34}\text{R}^{35}$, $\text{-(CR}^{44}\text{R}^{45})_n\text{-NR}^{36}\text{C(=O)R}^{37}$, $\text{-(CR}^{44}\text{R}^{45})_n\text{-OR}^{38}$, $\text{-(CR}^{44}\text{R}^{45})_n\text{-SR}^{38}$, $\text{-(CR}^{44}\text{R}^{45})_n\text{-S(=O)}_2\text{R}^{39}$, $\text{-(CR}^{44}\text{R}^{45})_n\text{-S(=O)}_2\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$, $\text{-(CR}^{44}\text{R}^{45})_n\text{-NR}^{34}\text{S(=O)}_2\text{-R}^{40}$, $\text{-(CR}^{44}\text{R}^{45})_n\text{-NR}^{34}\text{R}^{35}$, $\text{-(CR}^{44}\text{R}^{45})_n\text{-NR}^{34}\text{C(=O)-NR}^{34}\text{R}^{35}$, $\text{-(CR}^{44}\text{R}^{45})_n\text{-C=C-R}^{41}\text{R}^{42}$ e $\text{-(CR}^{44}\text{R}^{45})_n\text{-C}\equiv\text{C-R}^{43}$,
30

35 n é selecionado do grupo consistindo de 0, 1 e 2;

R^{44} e R^{45} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ e cicloalquil $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, em que o referido alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ e ciclo-

alquil C₃-C₁₀ são opcionalmente substituídos com um ou dois substituintes selecionados independentemente do grupo consistindo de halogênio, hidróxi e oxo; ou R⁴⁴ e R⁴⁵ juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um anel ciclopropil ou ciclobutil, em que o referido anel é opcionalmente substituído com hidróxi ou halogênio;

5 R⁷⁰ e R⁷¹ são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, alquil C₁-C₆ e cicloalquil C₃-C₁₀, em que o referido alquil C₁-C₆ e cicloalquil C₃-C₁₀ são opcionalmente substituídos com um ou dois substituintes selecionados independentemente do grupo consistindo de halogênio, hidróxi e oxo; ou R⁴⁴ e R⁴⁵, juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um anel ciclopropil ou ciclobutil, em que o referido anel é opcionalmente substituído com hidróxi ou halogênio;

10 R⁷² e R⁷³ são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, alquil C₁-C₆ e cicloalquil C₃-C₁₀, em que o referido alquil C₁-C₆ e cicloalquil C₃-C₁₀ são opcionalmente substituídos com um ou dois substituintes selecionados independentemente do grupo consistindo de halogênio, hidróxi e oxo; ou R⁴⁴ e R⁴⁵, juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um anel ciclopropil ou ciclobutil, em que o referido anel é opcionalmente substituído com hidróxi ou halogênio;

15 R³⁰, R³¹, R⁴² e R⁴³ são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)R⁴⁶, -C(OH)-R⁴⁷, trifluormetil, hidróxi, -(CR⁴⁴R⁴⁵)_m-C(=O)-NR⁴⁸R⁴⁹, -(CR⁴⁴R⁴⁵)_m-NR⁴⁸C(=O)R⁴⁶, -(CR⁴⁴R⁴⁵)_m-OR⁴⁹, -(CR⁴⁴R⁴⁵)_m-SR⁴⁹, -(CR⁴⁴R⁴⁵)_m-S(=O)₂R⁵⁰, -(CR⁴⁴R⁴⁵)_m-S(=O)₂NR⁴⁸R⁴⁹, -(CR⁴⁴R⁴⁵)_m-NR⁴⁸S(=O)₂R⁵⁰, -(CR⁴⁴R⁴⁵)_m-NR⁴⁸R⁴⁹, -(CR⁴⁴R⁴⁵)_m-NR⁴⁸C(=O)-NR⁴⁸R⁴⁹, -(CR⁴⁴R⁴⁵)_m-C=CR⁵¹R⁵², -(CR⁴⁴R⁴⁵)_m-C≡C-R⁵³, -(CR⁴⁴R⁴⁵)_m-heterociclil C₃-C₁₀ substituído com R⁵⁴, -(CR⁴⁴R⁴⁵)_m-cicloalquil C₃-C₁₀ substituído com R⁵⁵, -(CR⁴⁴R⁴⁵)_m-aril substituído com R⁵⁶ e R⁵⁷ e -(CR⁴⁴R⁴⁵)_m-heteroaril substituído com R⁵⁶ e R⁵⁷;

25 R⁹⁰ e R⁹¹ são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, =O, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)R⁴⁶, -C(OH)-R⁴⁷, hidróxi, trifluormetil, -(CR⁴⁴R⁴⁵)_m-C(=O)-NR⁴⁸R⁴⁹, -(CR⁴⁴R⁴⁵)_m-NR⁴⁸C(=O)R⁴⁶, -(CR⁴⁴R⁴⁵)_m-OR⁴⁹, -(CR⁴⁴R⁴⁵)_m-SR⁴⁹, -(CR⁴⁴R⁴⁵)_m-S(=O)₂R⁵⁰, -(CR⁴⁴R⁴⁵)_m-S(=O)₂NR⁴⁸R⁴⁹, -(CR⁴⁴R⁴⁵)_m-NR⁴⁸S(=O)₂R⁵⁰, -(CR⁴⁴R⁴⁵)_m-NR⁴⁸R⁴⁹, -(CR⁴⁴R⁴⁵)_m-NR⁴⁸C(=O)-NR⁴⁸R⁴⁹, -(CR⁴⁴R⁴⁵)_m-C=CR⁵¹R⁵², -(CR⁴⁴R⁴⁵)_m-C≡C-R⁵³, -(CR⁴⁴R⁴⁵)_m-heterociclil C₃-C₁₀ substituído com R⁵⁴, -(CR⁴⁴R⁴⁵)_m-cicloalquil C₃-C₁₀ substituído com R⁵⁵, -(CR⁴⁴R⁴⁵)_m-aril substituído com R⁵⁶ e R⁵⁷ e -(CR⁴⁴R⁴⁵)_m-heteroaril substituído com R⁵⁶ e R⁵⁷;

m é 0 ou 1;

35 R³², R³³, R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰ e R⁴¹ são cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, alquil C₁-C₆, heterociclil C₃-C₁₀, cicloalquil C₃-C₁₀, aril e heteroaril, em que os referidos alquil C₁-C₆, heterociclil C₃-C₁₀, cicloalquil C₃-C₁₀, aril e heteroaril são opcionalmente substituídos com um, dois ou três R⁵⁸ independentemente selecionados;

R^{34} , R^{35} e R^{36} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, alquil C_1C_6 , cicloalquil C_3C_{10} e heteroaril, em que o referido alquil C_1-C_6 , cicloalquil C_3-C_{10} e heteroaril são opcionalmente substituídos com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio, metil, etil e hidróxi; ou

5 R^{34} e R^{35} juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel de 4 a 6 membros, em que o referido anel de 4 a 6 membros é opcionalmente substituído com de um a dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de hidróxi ou halogênio;

R^{26} , R^{27} , R^{46} , R^{47} , R^{49} , R^{50} , R^{51} , R^{52} e R^{53} é cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, alquil C_1C_6 , heteroaril e cicloalquil C_3-C_{10} , em que o referido alquil C_1-C_6 , heteroaril e cicloalquil C_3-C_{10} são opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio, metil, etil, metóxi, etóxi, $-OCH_2CH_2OH$, carbóxi e hidróxi;

10

R^{54} , R^{55} , R^{56} e R^{57} é cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, $-CN$, trifluormetil, $-OCH_2CH_2OH$, hidróxi, alquil C_1-C_6 , heteroaril e cicloalquil C_3-C_{10} , em que o referido alquil C_1C_6 , heteroaril e cicloalquil C_3-C_{10} é opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio, metil, etil, metóxi, etóxi, $-OCH_2CH_2OH$, carbóxi e hidróxi;

15

R^{48} e R^{49} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, alquil C_1-C_6 , tetraidropirano, cicloexil e ciclopentil, em que o referido alquil C_1-C_6 , tetraidropirano, cicloexil e ciclopentil são opcionalmente substituído com de um a dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio e hidroxila; ou

20 R^{48} e R^{49} , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel de 4 a 6 membros, em que o referido anel de 4 a 6 membros é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de hidróxi e halogênio;

25

R^{58} é cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio, $-CN$, hidróxi, oxo, $-C(=O)OH$, $-S(=O)_2R^{59}$, $-S-NR^{60}R^{61}$, $S(=O)_2NR^{60}R^{61}$, ciclopropil, $-OR^{59}$, $-SR^{59}$, alquil- C_1-C_6 , $-C(=O)NR^{60}R^{61}$, $-NR^{60}C(=O)NR^{61}R^{60}$, $-NR^{60}S(=O)_2R^{59}$ e $-NC(=O)R^{59}$;

R^{59} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, alquil C_1-C_6 , cicloalquil C_3C_{10} , aril e heteroaril, em que o referido alquil C_1-C_6 , cicloalquil C_3C_{10} , aril e heteroaril são opcionalmente substituídos com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio, metil, etil, metóxi, etóxi, trifluormetil, $-CN$ e hidróxi;

30

R^{60} e R^{61} é cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, alquil C_1-C_6 , heterociclil C_3C_{10} , cicloalquil C_3-C_{10} e heteroaril, em que o referido alquil C_1-C_6 , heterociclil C_3C_{10} , cicloalquil C_3-C_{10} e heteroaril são opcionalmente substituídos com de um a dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de

35

halogênio e hidróxi; ou R^{60} e R^{61} , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel de 4 a 6 membros, em que o referido anel de 4 a 6 membros é substituído com de um a dois substituintes independentemente selecionado do grupo consistindo de hidróxi e halogênio;

- 5 R^{103} é selecionado do grupo consistindo de heterociclil C_3 - C_{10} substituído com dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de R^{62} e R^{63} , cicloalquil C_3 - C_{10} substituído com R^{30} e R^{31} , aril substituído com R^{30} e R^{31} , heteroaril substituído com dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de R^{62} e R^{63} , - $C(=O)R^{93}$, - $CH(OH)-R^{33}$, - $C(=O)-NR^{94}R^{95}$, - $NR^{36}C(=O)R^{37}$, - OR^{38} , - SR^{38} , - $S(=O)_2R^{39}$, -
10 $S(=O)_2NR^{34}R^{35}$, - $NR^{34}S(=O)_2-R^{40}$, - $NR^{24}R^{25}$, - $NR^{34}C(=O)-NR^{34}R^{35}$, - $C=C$ substituído com R^{41} e R^{42} , W e - $C\equiv C$ substituído com R^{43} ;

W é selecionado do grupo consistindo de pirrolidinona, tetraidropirano, 1,4-dioxano, aziridinona, azetidinona, piperidinona, tiazol, imidazol, tetraidrofurano e oxepano;

- R^{93} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, heterociclil C_3 - C_{10} , cicloalquil C_3 - C_{10} , aril e heteroaril, em que os referidos heterociclil C_3 - C_{10} , cicloalquil C_3 - C_{10} , aril e heteroaril são opcionalmente substituídos com um, dos ou três R^{58} independentemente selecionados;

- R^{94} e R^{95} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, cicloalquil C_3 - C_{10} e heteroaril, em que os referidos cicloalquil C_3 - C_{10} e heteroaril são opcionalmente substituídos com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio, metil, etil e hidróxi; ou R^{94} e R^{95} juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel de 4 a 6 membros, em que o referido anel de 4 a 6 membros é opcionalmente substituído com de um a dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de hidróxi ou halogênio;

- 25 R^{62} é selecionado do grupo consistindo de halogênio, alquil C_1 - C_6 - $C(=O)OH$, - $CH(OH)-R^{47}$, - $C(=O)-NR^{48}R^{49}$, - $NR^{48}C(=O)R^{46}$, - SR^{49} , - $S(=O)_2R^{50}$, - $S(=O)_2NR^{48}R^{49}$, - $NR^{48}S(=O)_2R^{50}$, - $NR^{48}C(=O)-NR^{48}R^{49}$, - $C=C-R^{51}R^{52}$, - $C\equiv C-R^{53}$, CH_2CH_2OH , - CH_2CH_2OH , heterociclil C_3 - C_{10} substituído com R^{54} , cicloalquil C_3 - C_{10} substituído com R^{55} , aril substituído com R^{56} e R^{57} e heteroaril substituído com R^{56} e R^{57} ;

- 30 R^{63} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, $=O$, halogênio, hidróxi, trifluormetil, - CN , oxo, - $C(=O)OH$, - $S(=O)_2R^{59}$, - $S(=O)_2NR^{60}R^{61}$, - $S(=O)NR^{60}R^{61}$ ciclopropil, - OR^{59} , - SR^{59} , alquil- C_1 - C_6 , - $C(=O)NR^{60}R^{61}$, - $NR^{60}C(=O)NR^{61}R^{60}$, - $NR^{60}S(=O)_2R^{59}$, e - $N(C=O)R^{59}$;

- um sal seu com um ácido ou base farmacêuticamente aceitável, o qualquer isômero ótico ou mistura de isômeros óticos, incluindo uma mistura racêmica, ou quaisquer formas tautoméricas.

2. Composto, de acordo com a cláusula 1, em que Y é $-X^1-X^2-X^3-R^3$.

3. Composto, de acordo com a cláusula 2, em que X^1 é selecionado do grupo con-

sistindo de $-S-$ e $-S(=O)_2-$.

4. Composto, de acordo com a cláusula 3, em que X^1 é $-S(=O)_2-$.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 2 - 4, em que X^2 é ausente ou é selecionado do grupo consistindo de $CR^{44}R^{45}-$ e $-NR^{25}-$.

5 6. Composto, de acordo com a cláusula 5, em que X^2 é ausente ou é $-CR^{44}R^{45}$.

7. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 2 - 6, em que X^3 é ausente ou é $-CR^{70}R^{71}-$.

8. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 2 a 7, em que $-X^1-X^2-X^3-R^3$ é selecionado do grupo consistindo de $-S-R^3$, $-S(=O)_2-R^3$, $-S(=O)_2-NR^{25}R^3$, $-S(=O)_2-$
10 $CR^{44}R^{45}-R^3$.

9. Composto, de acordo com a cláusula 8, em que $-X^1-X^2-X^3-R^3$ é selecionado do grupo consistindo de $-S-R^3$, $-S(=O)_2-R^3$.

10. Composto, de acordo com a cláusula 8, em que $-X^1-X^2-X^3-R^3$ é selecionado do grupo consistindo de $-S(=O)_2-NR^{25}R^3$, $-S(=O)_2-CR^{44}R^{45}-R^3$.

15 11. Composto, de acordo com a cláusula 1, em que Y é selecionado do grupo consistindo de $-CR^{72}R^{73}-O-CR^{70}R^{71}-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-S-CR^{70}R^{71}-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-S(=O)_2-CR^{70}R^{71}-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-NR^{25}-S(=O)_2-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-CR^{70}R^{71}-S(=O)_2-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-CR^{70}R^{71}-O-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-CR^{70}R^{71}-S-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-CR^{70}R^{71}-NR^{25}-R^3$, $-O-CR^{44}R^{45}-S(=O)_2-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-O-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-S-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-S(=O)_2-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-NR^{25}-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-S(=O)_2-R^3$, $-O-R^{103}$, $-O-CR^{44}R^{45}$, $-O-$
20 $CR^{44}R^{45}-R^{103}$, $-CR^{72}R^{73}-CR^{44}R^{45}-R^{103}$, $-O-CR^{44}R^{45}-CR^{70}R^{71}-R^{103}$, $-CR^{72}R^{73}-CR^{44}R^{45}-CR^{70}R^{71}-R^{103}$ e $-CR^{72}R^{73}-R^{103}$.

12. Composto, de acordo com a cláusula 11, em que Y é selecionado do grupo consistindo de $-CR^{72}R^{73}-O-CR^{70}R^{71}-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-S-CR^{70}R^{71}-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-S(=O)_2-CR^{70}R^{71}-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-NR^{25}-S(=O)_2-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-CR^{70}R^{71}-S(=O)_2-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-CR^{70}R^{71}-O-R^3$ e $-$
25 $CR^{72}R^{73}-CR^{70}R^{71}-NR^{25}-R^3$.

13. Composto, de acordo com a cláusula 12, em que Y é selecionado do grupo consistindo de $-CR^{72}R^{73}-O-CR^{70}R^{71}-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-S-CR^{70}R^{71}-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-CR^{70}R^{71}-O-R^3$ e $-CR^{72}R^{73}-CR^{70}R^{71}-NR^{25}-R^3$.

14. Composto, de acordo com a cláusula 11, em que Y é selecionado do grupo consistindo de $-CR^{72}R^{73}-S(=O)_2-CR^{70}R^{71}-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-CR^{70}R^{71}-S(=O)_2-R^3$ e $-CR^{72}R^{73}-NR^{25}-S(=O)_2-R^3$.

15. Composto, de acordo com a cláusula 11, em que Y é selecionado do grupo consistindo de $-CR^{72}R^{73}-O-CR^{70}R^{71}-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-CR^{70}R^{71}-O-R^3$ e $-CR^{72}R^{73}-CR^{70}R^{71}-NR^{25}-R^3$.

16. Composto, de acordo com a cláusula 1, em que Y é selecionado do grupo consistindo de cicloalquil C_3-C_{10} substituído com R^{19} e fenil substituído com R^{22} .

17. Composto, de acordo com a cláusula 16, em que Y é cicloalquil C_3-C_{10} substituído com R^{19} .

18. Composto, de acordo com a cláusula 16, em que Y é fenil substituído com R²².

19. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 15, em que R³ é selecionado do grupo consistindo de heterociclil C₃-C₁₀ substituído com R³⁰ e R³¹, cicloalquil C₃-C₁₀ substituído com R⁹⁰ e R⁹¹, aril substituído com R³⁰ e R³¹, hetroaril substituído com R⁹⁰ e R⁹¹.

20. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 15, em que R³ é selecionado do grupo consistindo de -C(=O)R³², -CH(OH)-R³³, -(CR⁴⁴R⁴⁵)_n-C(=O)-NR³⁴R³⁵, -(CR⁴⁴R⁴⁵)_n-NR³⁶C(=O)R³⁷, -(CR⁴⁴R⁴⁵)_n-OR³⁸, -(CR⁴⁴R⁴⁵)_n-SR³⁸, -(CR⁴⁴R⁴⁵)_n-S(=O)₂R³⁹, -(CR⁴⁴R⁴⁵)_n-S(=O)₂NR³⁴R³⁵, -(CR⁴⁴R⁴⁵)_n-NR³⁴S(=O)₂-R⁴⁰, -(CR⁴⁴R⁴⁵)_n-NR³⁴R³⁵, -NR³⁴C(=O)-NR³⁴R³⁵, -(CR⁴⁴R⁴⁵)_n-C=C-R⁴¹R⁴² e -(CR⁴⁴R⁴⁵)_n-C≡C-R⁴³.

21. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 15, em que R³ é selecionado do grupo consistindo de heterociclil C₃-C₁₀ substituído com R³⁰, cicloalquil C₃-C₁₀ substituído com R⁹⁰, aril substituído com R³⁰, heteroaril substituído com R⁹⁰, -(CR⁴⁴R⁴⁵)_n-C(=O)-NR³⁴R³⁵, -(CR⁴⁴R⁴⁵)_n-NR³⁶C(=O)R³⁷, -(CR⁴⁴R⁴⁵)_n-OR³⁸, -(CR⁴⁴R⁴⁵)_n-S(=O)₂R³⁹, -(CR⁴⁴R⁴⁵)_n-S(=O)₂NR³⁴R³⁵, -(CR⁴⁴R⁴⁵)_n-NR³⁴S(=O)₂-R⁴⁰, -(CR⁴⁴R⁴⁵)_n-NR³⁴C(=O)-NR³⁴R³⁵, -(CR⁴⁴R⁴⁵)_n-C=CR⁴¹R⁴² e -(CR⁴⁴R⁴⁵)_n-C≡C-R⁴³.

22. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 15, em que R³ é selecionado do grupo consistindo de heterociclil C₃-C₁₀ substituído com R³⁰, cicloalquil C₃-C₁₀ substituído com R⁹⁰, aril substituído com R³⁰, heteroaril substituído com R⁹⁰, -C(=O)-NR³⁴R³⁵, -NR³⁶C(=O)R³⁷, -OR³⁸, -S(=O)₂R³⁹, -S(=O)₂NR³⁴R³⁵, -NR³⁴S(=O)₂-R⁴⁰, -NR³⁴C(=O)-NR³⁴R³⁵, -C=CR⁴¹R⁴² e -C≡C-R⁴³.

23. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 15, em que R³ é selecionado do grupo consistindo de heterociclil C₃-C₁₀ substituído com R³⁰, cicloalquil C₃-C₁₀ substituído com R⁹⁰, heteroaril substituído com R³⁰, -C(=O)-NR³⁴R³⁵, -NR³⁶C(=O)R³⁷, -OR³⁸, -S(=O)₂R³⁹, -S(=O)₂NR³⁴R³⁵, -NR³⁴S(=O)₂-R⁴⁰, -NR³⁴C(=O)-NR³⁴R³⁵, -C=CR⁴¹R⁴² e -C≡C-R⁴³.

24. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 15, em que R³ é selecionado do grupo consistindo de piperidina substituída com R³⁰, pirrolidina substituída com R³⁰, morfolina substituída com R³⁰, tetraidropiranil substituído com R³⁰, cicloexil substituído com R³⁰, ciclopropil substituído com R³⁰, ciclobutil substituído com R³⁰, ciclopentil substituído com R³⁰, fenil substituído com R³⁰; piridazinil substituído com R³⁰, pirazinil substituído com R³⁰, piridina substituído com R³⁰, imidazolil substituído com R³⁰, pirazolil substituído com R³⁰ e pirimidinil substituído com R³⁰, isoxazolil substituído com R³⁰, piridinil substituído com R³⁰, -C(=O)-NR³⁴R³⁵, -NR³⁶C(=O)R³⁷, -OR³⁸, -S(=O)₂R³⁹, -S(=O)₂NR³⁴R³⁵, -NR³⁴S(=O)₂-R⁴⁰, -NR³⁴C(=O)-NR³⁴R³⁵ e -C≡C-R⁴³.

25. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 15, em que R³ é selecionado do grupo consistindo de piperidina substituída com R³⁰, pirrolidina substituída com

R^{30} , morfolina substituída com R^{30} , tetraidropiranil substituído com R^{30} , cicloexil substituído com R^{30} , ciclopropil substituído com R^{30} , ciclobutil substituído com R^{30} , ciclopentil substituído com R^{30} , fenil substituído com R^{30} , piridazinil substituído com R^{30} , pirazinil substituído com R^{30} , piridina substituída com R^{30} , imidazolil substituído com R^{30} , prazolil substituído com R^{30} e pirimidinil substituído com R^{30} , isoxazolil substituído com R^{30} , piridinil substituído com R^{30} .

26. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 15, em que R^3 é selecionado do grupo consistindo de $-NR^{36}C(=O)R^{37}$, $-NR^{34}S(=O)_2-R^{40}$ e $-NR^{34}C(=O)-NR^{34}R^{35}$.

27. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 15, em que R^3 é selecionado do grupo consistindo de $-C(=O)-NR^{34}R^{35}$, $-OR^{38}$, $-S(=O)_2R^{39}$, $-S(=O)_2NR^{34}R^{35}$ e $-C\equiv C-R^{43}$.

28. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 15, em que n é selecionado do grupo consistindo de 0 ou 1.

29. Composto, de acordo com a cláusula 28, em que n é 0.

30. Composto, de acordo com a cláusula 11, em que R^{103} é selecionado do grupo consistindo de $-C(=O)R^{93}$, $-CH(OH)-R^{33}$, $-C(=O)-NR^{94}R^{95}$, $-NR^{36}C(=O)R^{37}$, $-OR^{38}$, $-SR^{38}$, $-S(=O)_2R^{39}$, $-S(=O)_2NR^{34}R^{35}$, $-NR^{34}S(=O)_2-R^{40}$, $-NR^{24}R^{25}$, $-NR^{34}C(=O)-NR^{34}R^{35}$, $-C=C$ substituído com R^{41} e R^{42} , W e $-C\equiv C$ substituído com R^{43} .

31. Composto, de acordo com a cláusula 11, em que R^{103} é selecionado do grupo consistindo de heterociclil C_3-C_{10} substituído com duas substituições independentemente selecionadas do grupo consistindo de R^{62} e R^{63} , cicloalquil C_3-C_{10} substituído com R^{30} e R^{31} , aril substituído com R^{30} e R^{31} , heteroaril substituído com duas substituições independentemente selecionadas do grupo consistindo de R^{62} e R^{63} .

32. Composto, de acordo com a cláusula 11, em que R^{103} é selecionado do grupo consistindo de heterociclil C_3-C_{10} substituído com de uma a duas substituições independentemente selecionadas do grupo consistindo de R^{62} e R^{63} e heteroaril substituído com duas substituições independentemente selecionadas do grupo consistindo de R^{62} e R^{63} .

33. Composto, de acordo com a cláusula 11, em que R^{103} é selecionado do grupo consistindo de ciclopropil, ciclobutil, cicloexil e ciclopentil substituído com R^{30} e R^{31} e fenil substituído com R^{30} e R^{31} , tetraidropiranil, piperidinil, pirrolidinil e morfolinil substituído com duas substituições independentemente selecionadas do grupo consistindo de R^{62} e R^{63} e imidazolil, pirazolil, isoxazolil, piridazinil, pirazinil pirimidinil e piridinil substituído com duas substituições independentemente selecionadas do grupo consistindo de R^{62} e R^{63} .

34. Composto, de acordo com a cláusula 11, em que R^{103} é selecionado do grupo consistindo de tetraidropiranil, piperidinil, pirrolidinil e morfolinil substituído com duas substituições independentemente selecionadas do grupo consistindo de R^{62} e R^{63} e imidazolil, pirazolil, isoxazolil, piridazinil, pirazinil pirimidinil e piridinil substituído com duas substituições independentemente selecionadas do grupo consistindo de R^{62} e R^{63} .

35. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 31 a 34, em que R^{103} compreende pelo menos um grupo R^{62} .

36. Composto, de acordo com a cláusula 11, em que R^{103} é selecionado do grupo consistindo de cicloalquil C_3-C_{10} substituído com R^{30} e R^{31} e aril substituído com R^{30} e R^{31} ;

5 37. Composto, de acordo com a cláusula 11, em que R^{103} é selecionado do grupo consistindo de ciclopropil, ciclobutil, cicloexil, fenil e ciclopentil substituído com R^{30} e R^{31} ;

38. Composto, de acordo com a cláusula 11, em que R^{103} é selecionado do grupo consistindo de $-C(=O)-NR^{94}R^{95}$, $-NR^{36}C(=O)R^{37}$, $-OR^{38}$, $-SR^{38}$, $-S(=O)_2R^{39}$, $-S(=O)_2NR^{34}R^{35}$, $-NR^{34}S(=O)_2-R^{40}$, $-NR^{34}C(=O)-NR^{34}R^{35}$, W e $-C\equiv C$ substituído com R^{43} .

10 39. Composto, de acordo com a cláusula 11, em que R^{103} é selecionado do grupo consistindo de $-C(=O)-NR^{94}R^{95}$, $-NR^{36}C(=O)R^{37}$, $-OR^{38}$, $-S(=O)_2R^{39}$, $-S(=O)_2NR^{34}R^{35}$, $-NR^{34}S(=O)_2-R^{40}$, $-NR^{34}C(=O)-NR^{34}R^{35}$ e W.

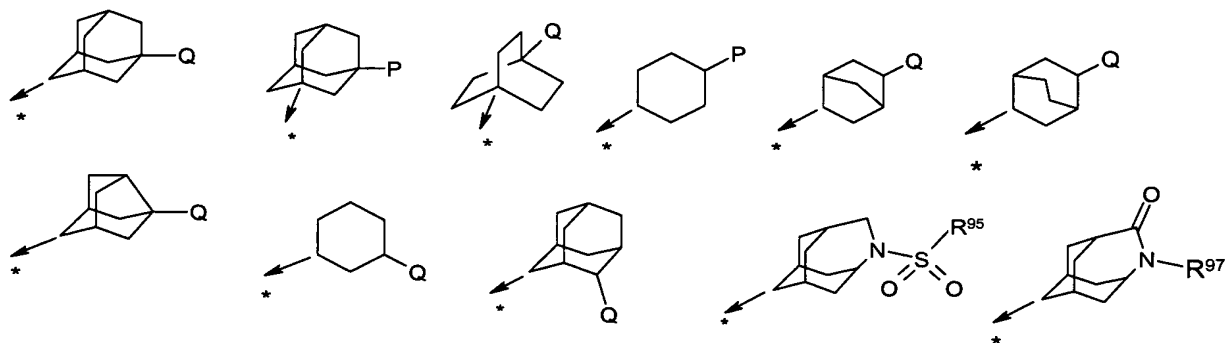
40. Composto, de acordo com a cláusula 11, em que R^{103} é selecionado do grupo consistindo de $-NR^{36}C(=O)R^{37}$, $-NR^{34}S(=O)_2-R^{40}$ e $-NR^{34}C(=O)-NR^{34}R^{35}$.

15 41. Composto, de acordo com a cláusula 11, em que R^{103} é selecionado do grupo consistindo de $-C(=O)-NR^{94}R^{95}$, $-OR^{38}$, $-S(=O)_2R^{39}$, $-S(=O)_2NR^{34}R^{35}$ e W.

42. Composto, de acordo com a cláusula 11, em que R^{103} é W selecionado do grupo consistindo de pirrolidinona, tetraidropirano, 1,4-dioxano, piperidinona, tiazol, imidazol e tetraidrofurano.

20 43. Composto, de acordo com a cláusula 11, em que R^{103} é W selecionado do grupo consistindo de pirrolidinona, tetraidropirano, piperidinona e imidazol.

44. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 43, em que R^1 é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, etil, isopropil e ciclopropil e R^2 é selecionado do grupo consistindo de um radical monovalente com uma das seguintes fórmulas, em que o símbolo * denota o ponto de ligação:

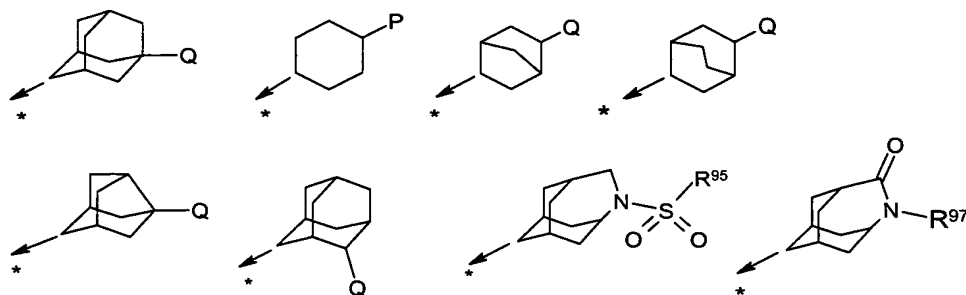


45. Composto, de acordo com a cláusula 44, em que R^1 é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio e metil.

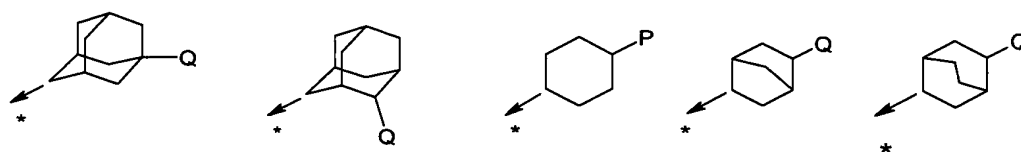
46. Composto, de acordo com a cláusula 44, em que R^1 é hidrogênio.

47. Composto, de acordo com a cláusula 44, em que R^1 é metil.

48. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 44 a 47, em que R^2 é selecionado do grupo consistindo de:

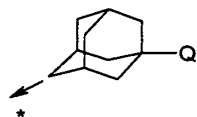


49. Composto, de acordo com a cláusula 48, em que R^2 é selecionado do grupo consistindo de:

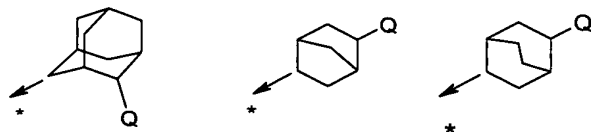


5

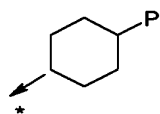
50. Composto, de acordo com a cláusula 48, em que R^2 é



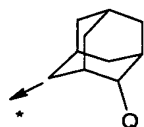
51. Composto, de acordo com a cláusula 48, em que R^2 é



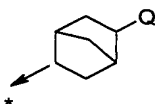
52. Composto, de acordo com a cláusula 48, em que R^2 é



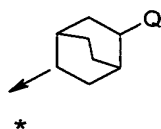
53. Composto, de acordo com a cláusula 48, em que R^2 é



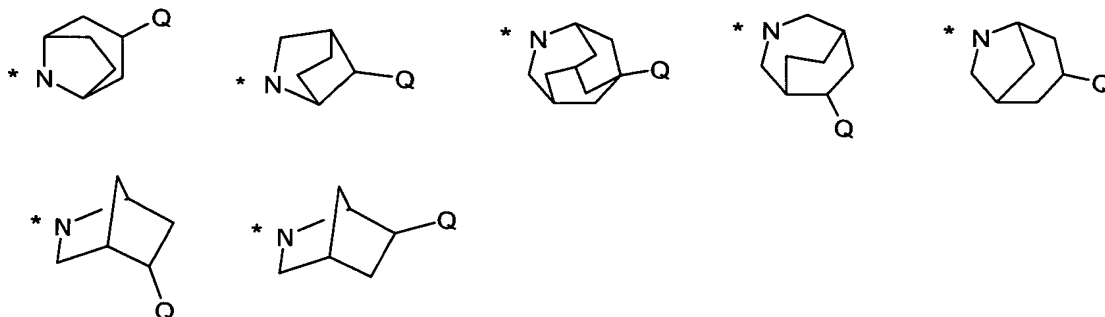
54. Composto, de acordo com a cláusula 48, em que R^2 é



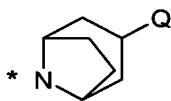
55. Composto, de acordo com a cláusula 48, em que R^2 é



56. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 43, em que R^1 e R^2 juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados é selecionado do grupo consistindo de:



5 57. Composto, de acordo com a cláusula 56, em que R^1 e R^2 juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados é



58. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 44 a 51 e 53 a 57, em que Q é um grupo hidroxil.

59. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 44 a 51 e 53 a 57, em que Q é um grupo carbóxi.

60. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 44 a 51 e 53 a 57, em que Q é um grupo $-S(=O)_2R^6$.

61. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 44 a 51 e 53 a 57, em que Q é selecionado de um grupo $-S(=O)_2NH_2$.

15 62. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 44 a 52, em que P é um grupo $-S(=O)_2R^6$.

63. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 44 a 52, em que P é um grupo carbóxi.

20 64. Composto, de acordo com a cláusula 60 ou 62, em que P é um grupo $-S(=O)_2NH_2$.

65. Composto, de acordo com a cláusula 60 ou 62, em que R^6 é selecionado do grupo consistindo de metil, isopropil, etil, fenil, piridina, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil e ciclopentil, em que o referido metil, isopropil, etil, fenil, piridina, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil e ciclopentil são opcionalmente substituídos com um ou dois R^7 independentemente selecio-

nados.

66. Composto, de acordo com a cláusula 60 ou 62, em que R^6 é selecionado do grupo consistindo de metil, etil, isopropil, fenil, piridina, ciclopropil e cicloexil, em que o referido metil, isopropil, fenil, piridina, ciclopropil e cicloexil são opcionalmente substituídos com R^7 .

67. Composto, de acordo com as cláusulas 65 ou 66, em que R^7 é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, ciclopropil, $-O-CH_3$, $-O$ -ciclopropil, $-O$ -isopropil, hidróxi, fluoreto e cloreto, em que o referido metil, etil, ciclopropil, $-O-CH_3$, $-O$ -isopropil e $-O$ -ciclopropil é opcionalmente substituído com um substituinte selecionado do grupo consistindo de hidróxi e halogênio.

68. Composto, de acordo com a cláusula 65 ou 66, em que R^7 é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, ciclopropil, $-O$ -ciclopropil, $-O$ -isopropil, hidróxi, fluoreto e cloreto, em que o referido etil, ciclopropil e $-O$ -ciclopropil é opcionalmente substituído com um substituinte selecionado do grupo consistindo de hidróxi e halogênio.

69. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 68, em que R^4 é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, isopropil, etil, $-O$ -metil, $-O$ -isopropil, $-O$ -etil, em que o referido metil, isopropil, etil, $-O$ -metil, $-O$ -isopropil, $-O$ -etil são substituídos com R^{12} e R^{13} , trifluormetil, CN, flúor, cloro, $-S(=O)_2$ metil, $-S(=O)_2$ etil, $-S(=O)_2$ ciclopropil, $-S(=O)_2NHR^{11}$ e $-C(=O)NHR^{10}$.

70. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 68, em que R^4 é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, isopropil, etil, $-O$ -metil, $-O$ -isopropil, $-O$ -etil, em que o referido metil, isopropil, etil, $-O$ -metil, $-O$ -isopropil, $-O$ -etil são substituídos com R^{12} , trifluormetil, flúor, cloro, $-S(=O)_2$ metil₂, $-S(=O)_2$ metil, $-S(=O)_2$ etil, $S(=O)_2$ ciclopropil, $-S(=O)_2$ Nmetil, $-S(=O)_2$ Nisopropil, $-C(=O)$ Nisopropil, $-C(=O)N$ (metil)₂ e $-C(=O)N$ metil.

71. Composto, de acordo com a cláusula 1 a 68, em que R^4 é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, isopropil, $-O$ -metil, $-O$ -isopropil, $-O$ -etil, trifluormetil, flúor, cloro, $-S(=O)_2$ metil, $-S(=O)_2$ etil, $-S(=O)_2$ ciclopropil, $-S(=O)_2$ Nmetil, $-S(=O)_2$ Nisopropil, $-C(=O)$ Nisopropil e $-C(=O)N$ metil.

72. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 69 a 71, em que R^4 está na posição orto.

73. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 69 a 71, em que R^4 está na posição meta.

74. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 44 a 48 e 69 a 73, em que R^{95} é selecionado do grupo consistindo de metil, isopropil, etil, fenil, piridina, pirimidina, ciclopropil, ciclobutil e cicloexil, em que o referido etil, fenil, piridina, pirimidina, ciclopropil, ciclobutil e cicloexil são opcionalmente substituídos com um ou dois R^{96} independentemente selecionados.

75. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 44 a 48 e 69 a 73, em que R^{95} é selecionado do grupo consistindo de metil, isopropil, fenil, piridino, pirimidino, ciclopropil e cicloexil, em que o referido etil, fenil, piridina, pirimidina, ciclopropil e cicloexil são opcionalmente substituídos com um R^{96} .

5 76. Composto, de acordo com as cláusulas 74 ou 75, em que R^{96} é selecionado do grupo consistindo de flúor, cloro, hidróxi, oxo, trifluormetil, metil, isopropil, etil e $-S(O)_2$ metil.

77. Composto, de acordo com as cláusulas 74 ou 75, em que R^{96} é selecionado do grupo consistindo de flúor, cloro, hidróxi, trifluormetil, metil, isopropil e $-S(=O)_2$ metil.

10 78. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 44 a 48 e 69 a 73, em que R^{97} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, isopropil e etil.

79. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 44 a 48 e 69 a 73, em que R^{97} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil e isopropil.

15 80. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 79, em que R^{12} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, $-O$ -(metil, isopropil, etil), flúor, cloro, carbóxi e hidróxi.

81. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 79, em que R^{12} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, $-O$ -metil, $-O$ -isopropil, flúor e hidróxi.

20 82. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 81, em que R^{13} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, $-O$ -(metil, isopropil, etil), flúor, cloro, carbóxi e hidróxi.

83. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 79, em que R^{13} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, $-O$ -metil, $-O$ -isopropil, flúor e hidróxi.

25 84. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 83, em que R^5 é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, isopropil, etil, trifluormetil, CN, flúor, cloro, acetil, etil, carbonil, $-S(=O)_2R^{17}$, $S(=O)_2NR^{14}R^{15}$, S-metil, S-isopropil e S-etil; em que o referido metil, isopropil, etil são substituídos com R^{16} e; em que o referido etil e carbonil são substituídos com R^{18} .

30 85. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 83, em que R^5 é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, isopropil, etil, trifluormetil, flúor, cloro, acetil, $-S(=O)_2$ metil, $-S(=O)_2$ isopropil, $S(=O)_2NH_2$, $S(=O)_2N(C_3)_2$, S-metil, S-isopropil, e S-etil; em que o referido metil, isopropil, e etil são opcionalmente substituídos com flúor ou hidroxila.

35 86. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 83, em que R^5 é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, isopropil, trifluormetil, flúor, cloro, acetil, $-S(=O)_2$ metil e $-S(=O)_2$ isopropil.

87. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 86, em que R^{10} e R^{11} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio e alquil

C₁-C₄.

88. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 86, em que R¹⁰ e R¹¹ são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, metil, etil e isopropil.

5 89. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 86, em que R¹⁰ e R¹¹ juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel piperidinil, pirrolidinil e morfolinil, em que o referido anel é opcionalmente substituído com de um a dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de hidróxi e flúor.

10 90. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 86, em que R¹⁰ e R¹¹ juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel piperidinil, em que o referido anel é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de hidróxi e flúor.

15 91. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 90, em que R¹⁴ e R¹⁵ é cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio e alquil C₁-C₄.

92. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 90, em que R¹⁴ e R¹⁵ são cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, etil e isopropil.

20 93. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 90, em que R¹⁴ e R¹⁵ juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel piperidinil, pirrolidinil e morfolinil em que o referido anel é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes selecionados independentemente do grupo consistindo de hidróxi e fluoreto.

25 94. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 90, em que R¹⁴ e R¹⁵ juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, forma um anel piperidinil, em que o referido anel é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes selecionados independentemente do grupo consistindo de hidróxi e fluoreto.

95. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 94, em que R¹⁶ é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, -O-metil, metil, ciclopropil, flúor, cloro, -S(=O)₂-metil, -S(=O)₂-etil, -C(=O)NH₂, -C(=O)N-CH₃CH₃, carbóxi e hidróxi.

30 96. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 94, em que R¹⁶ é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, ciclopropil, flúor, -S(=O)₂metil, -C(=O)N-(CH₃)₂ e hidróxi.

35 97. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 96, em que R¹⁸ é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, -O-metil, metil, ciclopropil, flúor, cloro, -S(=O)₂-metil, -S(=O)₂-etil, -C(=O)NH₂, -C(=O)N-CH₃CH₃, carbóxi e hidróxi.

98. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 96, em que R¹⁸ é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, ciclopropil, fluoreto, -S(=O)₂-metil, -

$C(=O)N-(CH_3)_2$ e hidróxi.

99. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 98, em que R^{17} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, etil e isopropil, em que o referido etil e isopropil é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes selecionados do grupo consistindo de hidroxil, flúor e cloro.

100. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 98, em que R^{17} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, etil e isopropil, em que o referido etil é opcionalmente substituído com um substituinte selecionado do grupo consistindo de hidróxi e flúor.

101. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 100, em que R^{19} é selecionado do grupo consistindo de halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{46}$, $-CH(OH)-R^{47}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-C(=O)-NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-OR^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-SR^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-S(=O)_2R^{50}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-S(=O)_2NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}S(=O)_2R^{50}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}C(=O)-NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-C=C-R^{51}R^{52}$, e $-(CR^{44}R^{45})_m-C\equiv C-R^{53}$.

102. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 100, em que R^{19} é selecionado do grupo consistindo de $-(CR^{44}R^{45})_m$ -cicloalquil C_3-C_{10} substituído com R^{55} , e $-(CR^{44}R^{45})_m$ -aril substituído com R^{56} e R^{57} .

103. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 100, em que R^{19} é selecionado do grupo consistindo de $-CN$, $-(CR^{44}R^{45})_m-C(=O)-NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-OR^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-S(=O)_2R^{50}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-S(=O)_2NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}S(=O)_2R^{50}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}C(=O)-NR^{48}R^{49}$.

104. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 100, em que R^{19} é selecionado do grupo consistindo de cicloalquil C_3-C_{10} substituído com R^{55} , e fenil substituído com R^{56} .

105. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 100, em que R^{19} é selecionado do grupo consistindo de $-CN$, $-C(=O)-NR^{48}R^{49}$, $-NR^{48}C(=O)R^{46}$, $-OR^{49}$, $-S(=O)_2R^{50}$, $-S(=O)_2NR^{48}R^{49}$, $-NR^{48}S(=O)_2R^{50}$, $-NR^{48}C(=O)-NR^{48}R^{49}$.

106. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 105, em que R^{22} é selecionado do grupo consistindo de halogênio, $-CN$, hidróxi, $-C(=O)OH$, $-C(=O)R^{46}$, $-CH(OH)-R^{47}$, hidróxi, $-(CR^{44}R^{45})_m-C(=O)-NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}C(=O)R^{46}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-OR^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-SR^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-S(=O)_2R^{50}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-S(=O)_2NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}S(=O)_2R^{50}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}C(=O)-NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-C=C-R^{51}R^{52}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-C\equiv C-R^{53}$.

107. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 105, em que R^{22} é selecionado do grupo consistindo de $-(CR^{44}R^{45})_m$ -heterociclil C_3-C_{10} substituído com R^{54} , $-(CR^{44}R^{45})_m$ -cicloalquil C_3-C_{10} substituído com R^{55} , $-(CR^{44}R^{45})_m$ -aril substituído com R^{56} e R^{57} e $-(CR^{44}R^{45})_m$ -heteroaril substituído com R^{56} e R^{57} .

108. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 105, em que R^{22} é selecionado do grupo consistindo de flúor, cloro, -CN, hidróxido, $C(=O)OH$, $-(CR^{44}R^{45})_m-C(=O)-NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}C(=O)R^{46}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-OR^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-S(=O)_2R^{50}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-S(=O)_2NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}S(=O)_2R^{50}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}C(=O)-NR^{48}R^{49}$.

5 109. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 105, em que R^{22} é selecionado do grupo consistindo de heterociclil C_3-C_{10} substituído com R^{54} , cicloalquil C_3-C_{10} substituído com R^{55} , fenil substituído com R^{56} e heteroaril substituído com R^{56} .

10 110. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 105, em que R^{22} é selecionado do grupo consistindo de flúor, cloro, -CN, hidróxi, $C(=O)OH$, $-C(=O)-NR^{48}R^{49}$, $-NR^{48}C(=O)R^{46}$, $-OR^{49}$, $-S(=O)_2R^{50}$, $-S(=O)_2NR^{48}R^{49}$, $-NR^{48}S(=O)_2R^{50}$, $-NR^{48}C(=O)-NR^{48}R^{49}$.

15 111. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 105, em que R^{22} é selecionado do grupo consistindo de tetraidropiraniil, piperidinil, pirrolidinil e morfolinil substituído com R^{54} , ciclopropil, ciclobutil, cicloexil e ciclopentil substituído com R^{55} , -fenil substituído com R^{56} e imidazolil, pirazolil, isoxazolil, piridazinil, pirazinil, pirimidinil e piridinil substituído com R^{56} .

112. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 105, em que R^{22} é selecionado do grupo consistindo de tetraidropiraniil, piperidinil e morfolinil substituído com R^{54} , ciclopropil, ciclobutil, cicloexil e ciclopentil substituído com R^{55} , fenil substituído com R^{56} e piridazinil, pirazinil, pirimidinil e piridinil substituído com R^{56} .

20 113. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 105, em que R^{22} é selecionado do grupo consistindo de $C=C-R^{51}R^{52}$, $-C\equiv C-R^{53}$ e $-CH_2CH_2OH$.

114. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 113, em que R^{24} é selecionado do grupo consistindo de $-C(=O)-R^{26}$, $-S(=O)_2-R^{27}$, imidazolil, pirazolil, isoxazolil, piridazinil, pirazinil, pirimidinil e piridinil substituído com R^{28} , e fenil substituído com R^{29} .

25 115. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 113, em que R^{24} é selecionado do grupo consistindo de $-C(=O)-R^{26}$, $-S(=O)_2-R^{27}$, piridazinil, pirazinil, pirimidinil e piridinil substituído com R^{28} , e fenil substituído com R^{29} .

116. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 115, em que R^{25} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, etil, isopropil e ciclopropil.

30 117. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 115, em que R^{25} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, isopropil e ciclopropil.

118. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 117, em que R^{125} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, etil, isopropil e ciclopropil.

35 119. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 118, em que R^{125} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, isopropil e ciclopropil.

120. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 119, em que R^{44} e R^{45} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, flú-

or, cloro, metil, etil, isopropil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil e ciclopentil, em que o referido etil, isopropil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil e ciclopentil são opcionalmente substituídos com um substituinte independentemente selecionado do grupo consistindo de flúor, cloro, hidróxi e oxo.

5 121. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 119, em que R^{44} e R^{45} é cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, flúor, cloro, metil, etil, isopropil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil e ciclopentil, em que o referido etil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil e ciclopentil são opcionalmente substituídos com um substituinte independentemente selecionado do grupo consistindo de flúor e hidroxila.

10 122. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 121, em que R^{44} e R^{45} juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um anel ciclopropil, em que o referido anel é opcionalmente substituído com hidróxi ou flúor.

15 123. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 122, em que R^{44} e R^{45} juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um anel ciclobutil, em que o referido anel é opcionalmente substituído com hidróxi ou flúor.

20 124. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 123, em que R^{70} e R^{71} é cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, flúor, cloro, metil, etil, isopropil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil e ciclopentil, em que os referidos etil, isopropil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil e ciclopentil são opcionalmente substituídos com um substituinte selecionado do grupo consistindo de flúor, cloro, hidróxi e oxo.

25 125. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 123, em que R^{70} e R^{71} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, flúor, cloro, metil, etil, isopropil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil e ciclopentil, em que o referido etil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil e ciclopentil são opcionalmente substituídos com um substituinte selecionado do grupo consistindo de flúor e hiroxila.

 126. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 123, em que R^{70} e R^{71} juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um anel ciclopropil, em que o referido anel é opcionalmente substituído com hidróxi ou flúor.

30 127. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 123, em que R^{70} e R^{71} juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um anel ciclobutil, em que o referido anel é opcionalmente substituído com hidróxi ou flúor.

35 128. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 123, em que R^{72} e R^{73} é cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, flúor, cloro, metil, etil, isopropil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil e ciclopentil, em que o referido etil, isopropil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil e ciclopentil são opcionalmente substituídos com um substituinte selecionado independentemente do grupo consistindo de flúor, cloro, hidróxi e oxo.

129. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 123, em que R^{72} e R^{73} é cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, flúor, cloro, metil, etil, isopropil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil e ciclopentil, em que o referido etil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil e ciclopentil são opcionalmente substituídos com um substituinte selecionado independentemente do grupo consistindo de flúor e hidroxila.

130. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas de 1 a 123, em que R^{72} e R^{73} juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um anel ciclopropil, em que o referido anel é opcionalmente substituído com hidróxi ou flúor.

131. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 123, em que R^{72} e R^{73} juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um anel ciclobutil, em que o referido anel é opcionalmente substituído com hidróxi ou flúor.

132. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 131, em que R^{30} e R^{31} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, CN, $-C(=O)OH$, $-C(=O)R^{46}$, $-CH(OH)-R^{47}$, hidróxi, $-(CR^{44}R^{45})_m-C(=O)-NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}C(=O)R^{46}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-OR^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-SR^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-S(=O)_2R^{50}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-S(=O)_2NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}S(=O)_2R^{50}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}C(=O)-NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-C=C-R^{51}R^{52}$ e $-(CR^{44}R^{45})_m-C\equiv C-R^{53}$.

133. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 131, em que R^{30} e R^{31} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, CN, $-C(=O)OH$, hidroxila, $-(CR^{44}R^{45})_m-C(=O)-NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}C(=O)R^{46}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-OR^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-SR^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-S(=O)_2R^{50}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-S(=O)_2NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}S(=O)_2R^{50}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}C(=O)-NR^{48}R^{49}$, e $-(CR^{44}R^{45})_m-C\equiv C-R^{53}$.

134. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 131, em que R^{30} e R^{31} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, CN, $-C(=O)OH$, hidróxi, $-C(=O)-NR^{48}R^{49}$, $-NR^{48}C(=O)R^{46}$, $-OR^{49}$, $-S(=O)_2R^{50}$, $-S(=O)_2NR^{48}R^{49}$, $-NR^{48}S(=O)_2R^{50}$, $-NR^{48}C(=O)-NR^{48}R^{49}$ e $-C\equiv C-R^{53}$.

135. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 131, em que R^{30} e R^{31} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, CN, $-C(=O)OH$, hidróxi, $-C(=O)-NR^{48}R^{49}$, $-NR^{48}C(=O)R^{46}$, $-OR^{49}$, $-S(=O)_2R^{50}$, $-S(=O)_2NR^{48}R^{49}$, $-NR^{48}S(=O)_2R^{50}$, $-NR^{48}C(=O)-NR^{48}R^{49}$ e $-C\equiv C-R^{53}$.

136. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 131, em que R^{30} e R^{31} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, CN, $-C(=O)OH$, hidróxi, $-C(=O)-NR^{48}R^{49}$, $-S(=O)_2R^{50}$ e $-S(=O)_2NR^{48}R^{49}$.

137. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 131, em que R^{30} e R^{31} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, CN, $-C(=O)OH$, hidróxi, $-NR^{48}C(=O)R^{46}$, $-OR^{49}$, $-NR^{48}S(=O)_2R^{50}$ e $-NR^{48}C(=O)-NR^{48}R^{49}$.

138. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 137, em que R^{30} e R^{31} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, cloro, flúor, CN, $-C(=O)OH$, hidróxi, $-NHC(=O)alquil-C_{1-4}$, $-O-alquil C_{1-4}$, $-OCH_2CH_2OH$, $-NHS(=O)_2alquil C_{1-4}$ e $-NHC(=O)-N(alquil C_{1-4})_2$.

5 139. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 137, em que R^{30} , R^{31} , R^{42} e R^{43} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de $-(CR^{44}R^{45})_m$ -heterociclil C_3C_{10} substituído com R^{54} , $-(CR^{44}R^{45})_m$ -cicloalquil C_3-C_{10} substituído com R^{55} , $-(CR^{44}R^{45})_m$ -aril substituído com R^{56} e R^{57} e $-(CR^{44}R^{45})_m$ -heteroaril substituído com R^{56} e R^{57} .

10 140. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 137, em que R^{30} , R^{31} , R^{42} e R^{43} é cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de heterociclil C_3-C_{10} substituído com R^{54} , cicloalquil C_3-C_{10} substituído com R^{55} , fenil substituído com R^{56} e R^{57} e heteroaril substituído com R^{56} e R^{57} .

15 141. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 137, em que R^{30} , R^{31} , R^{42} e R^{43} é cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de tetraidropiranyl, piperidinil, pirrolidinil e morfolinil substituído com R^{54} , ciclopropil, ciclobutil, cicloexil e ciclopentil substituído com R^{55} , fenil substituído com R^{56} e R^{57} e imidazolil, pirazolil, isoxazolil, piridazinil, pirazinil pirimidinil e piridinil substituído com R^{56} e R^{57} .

20 142. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 141, em que R^{90} e R^{91} é cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, $=O$, $-CN$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)R^{46}$, $-CH(OH)-R^{47}$, hidróxi, trifluormetil, $-(CR^{44}R^{45})_m-C(=O)-NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}C(=O)R^{46}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-OR^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-SR^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-S(=O)_2R^{50}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-S(=O)_2NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}S(=O)_2R^{50}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}C(=O)-NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-C=CR^{51}R^{52}$, e $-(CR^{44}R^{45})_m-C\equiv C-R^{53}$.

25 143. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 141, em que R^{90} e R^{91} é cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio flúor, cloro, $=O$, $-CN$, $-C(=O)OH$, hidróxi, $-(CR^{44}R^{45})_m-C(=O)-NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}C(=O)R^{46}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-OR^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-SR^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-S(=O)_2R^{50}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-S(=O)_2NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}S(=O)_2R^{50}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}C(=O)-NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-C=CR^{51}R^{52}$, e $-(CR^{44}R^{45})_m-C\equiv C-R^{53}$.

144. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 141, em que R^{90} e R^{91} é cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio flúor, cloro, $-CN$, $-C(=O)OH$, $-NR^{48}C(=O)R^{46}$, $-NR^{48}S(=O)_2R^{50}$ e $-NR^{48}C(=O)-NR^{48}R^{49}$.

35 145. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 141, em que R^{90} e R^{91} é cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, flúor, cloro, $=O$, $-CN$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)-NR^{48}R^{49}$, $-OR^{49}$, $-SR^{49}$, $-S(=O)_2R^{50}$, $-S(=O)_2NR^{48}R^{49}$, $-C=CR^{51}R^{52}$ e $-C\equiv C-R^{53}$.

146. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 141, em que R^{90} e R^{91} é cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, $-(CR^{44}R^{45})_m$ -heterociclil C_3 - C_{10} substituído com R^{54} , $-(CR^{44}R^{45})_m$ -cicloalquil C_3 - C_{10} substituído com R^{55} , $-(CR^{44}R^{45})_m$ -aril substituído com R^{56} e R^{57} e $-(CR^{44}R^{45})_m$ -heteroaril substituído com R^{56} e R^{57} .

147. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 141, em que R^{90} e R^{91} é cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, tetrair-dropiranil, piperidinil, pirrolidinil e morfolinil substituído com R^{54} , ciclopropil, ciclobutil, cicloexil e ciclopentil substituído com R^{55} , fenil substituído com R^{56} e R^{57} e imidazolil, pirazolil, isoxazolil, piridazinil, pirazinil pirimidinil e piridinil substituído com R^{56} e R^{57} .

148. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 141, em que R^{90} e R^{91} é cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, tetrair-dropiranil, piperidinil e morfolinil substituído com R^{54} , ciclopropil, ciclobutil e cicloexil substituído com R^{55} , fenil substituído com R^{56} e R^{57} e piridazinil, pirazinil pirimidinil e piridinil substituído com R^{56} e R^{57} .

149. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 148, em que m é 0.

150. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 148, em que m é 1.

151. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 150, em que R^{32} , R^{33} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} e R^{41} é cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio alquil C_1 - C_6 e cicloalquil C_3 - C_{10} , em que o referido alquil C_1 - C_6 e o cicloalquil C_3 - C_{10} são opcionalmente substituídos com um ou dois R^{58} independentemente selecionados.

152. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 150, em que R^{32} , R^{33} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} e R^{41} é cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio alquil C_1 - C_6 e cicloalquil C_3 - C_{10} , em que o referido alquil C_1 - C_6 e o cicloalquil C_3 - C_{10} são opcionalmente substituídos com um R^{58} .

153. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 150, em que R^{32} , R^{33} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} e R^{41} é cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, etil e isopropil, trifluormetil e ciclopropil, ciclobutil, cicloexil e ciclopentil em que o referido metil, etil e isopropil, trifluormetil e ciclopropil, ciclobutil, cicloexil e ciclopentil são opcionalmente substituídos com um R^{58} .

154. Composto, de acordo com a cláusula 150, em que R^{32} , R^{33} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} e R^{41} é cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, heterociclil C_3 - C_{10} , aril e heteroaril, em que o referido heterociclil C_3 - C_{10} , aril e heteroaril são opcionalmente substituídos com um ou dois R^{58} independentemente selecionados.

155. Composto, de acordo com a cláusula 150, em que R^{32} , R^{33} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} e R^{41} é cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, heterociclil C_3 - C_{10} , aril e heteroaril, em que o referido heterociclil C_3 - C_{10} , aril e heteroaril são opcionalmente substituídos com um ou dois R^{58} independentemente selecionados.

nalmente substituídos com um ou dois R^{58} independentemente selecionados.

156. Composto, de acordo com a cláusula 150, em que R^{32} , R^{33} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} e R^{41} é cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, tetraidropiranil, piperidinil, pirrolidinil, morfolinil, fenil, imidazolil, pirazolil, isoxazolil, piridazinil, pirazinil, pirimidinil e piridinil, em que o referido tetraidropiranil, piperidinil, pirrolidinil, morfolinil, fenil, imidazolil, pirazolil, isoxazolil, piridazinil, pirazinil, pirimidinil e piridinil são opcionalmente substituídos com um ou dois R^{58} independentemente selecionados.

157. Composto, de acordo com a cláusula 150, em que R^{32} , R^{33} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} e R^{41} é cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, tetraidropiranil, piperidinil, morfolinil, fenil, piridazinil, pirazinil, pirimidinil e piridinil em que o referido tetraidropiranil, piperidinil, morfolinil, fenil, piridazinil, pirazinil, pirimidinil e piridinil são opcionalmente substituídos com um R^{58} .

158. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 157, em que R^{34} , R^{35} e R^{36} é cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, alquil C_1-C_6 , cicloalquil C_3-C_{10} e heteroaril, em que o referido alquil C_1-C_6 , cicloalquil C_3-C_{10} e heteroaril são opcionalmente substituídos com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio, metil, etil e hidroxil.

159. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 158, em que R^{34} e R^{35} juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligado formam um anel piperidinil, pirrolidinil e morfolinil, em que o referido anel é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de hidróxi ou flúor.

160. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 157, em que R^{34} , R^{35} e R^{36} é cada um independentemente selecionado do grupo consistido de hidrogênio, metil, etil, isopropil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil, ciclopentil, imidazolil, pirazolil, isoxazolil, piridazinil, pirazinil, pirimidinil e piridinil, em que o referido metil, etil, isopropil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil, ciclopentil, imidazolil, pirazolil, isoxazolil, piridazinil, pirazinil, pirimidinil e piridinil são opcionalmente substituídos com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de flúor, metil, etil e hidroxil.

161. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 157, em que R^{34} , R^{35} e R^{36} é cada um independentemente selecionado do grupo consistido de hidrogênio, metil, etil, isopropil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil, ciclopentil, imidazolil, pirazolil, isoxazolil, piridazinil, pirazinil, pirimidinil e piridinil, em que o referido metil, etil, isopropil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil, ciclopentil, imidazolil, pirazolil, isoxazolil, piridazinil, pirazinil, pirimidinil e piridinil são opcionalmente substituídos com um substituinte independentemente selecionado do grupo consistindo de flúor, metil, etil e hidróxi.

162. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 161, em que R^{26} , R^{27} , R^{46} , R^{47} , R^{49} , R^{50} , R^{51} , R^{53} e R^{52} é cada um independentemente selecionado do grupo

consistindo de hidrogênio, alquil C₁-C₆, heteroaril e cicloalquil C₃-C₁₀, em que o referido alquil C₁-C₆, heteroaril e cicloalquil C₃-C₁₀ é opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio, metil, etil, metóxi, etóxi, -OCH₂CH₂OH, carbóxi e hidróxi.

5 163. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 162, em que R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶ e R⁵⁷ é cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, alquil C₁-C₆, heteroaril e cicloalquil C₃-C₁₀, em que o referido alquil C₁-C₆, heteroaril e cicloalquil C₃-C₁₀ são opcionalmente substituídos com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio, metil, etil, metóxi, etóxi, -
10 OCH₂CH₂OH, carbóxi e hidróxi.

164. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 163, em que R²⁶, R²⁷, R⁴⁶, R⁴⁷, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵³ e R⁵² é cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, etil, isopropil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil, ciclopentil, imidazolil, pirazolil, isoxazolil, piridazinil, pirazinil, pirimidinil e piridinil, em que o referido metil, etil, isopropil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil, ciclopentil, imidazolil, pirazolil, isoxazolil, piridazinil, pirazinil, pirimidinil e piridinil são opcionalmente substituídos com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de flúor, cloro, metil, etil, metóxi, etóxi, -OCH₂CH₂OH, carbóxi e hidróxi.

165. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 164, em que R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶ e R⁵⁷ são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, -CN, trifluormetil, -OCH₂CH₂OH e hidroxila.

166. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 164, em que R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶ e R⁵⁷ são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, metil, etil, isopropil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil, ciclopentil, imidazolil, pirazolil, isoxazolil, piridazinil, pirazinil, pirimidinil e piridinil, em que o referido metil, etil, isopropil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil, ciclopentil, imidazolil, pirazolil, isoxazolil, piridazinil, pirazinil, pirimidinil e piridinil são opcionalmente substituídos com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de flúor, cloro metil, etil, metóxi, etóxi, -
25 OCH₂CH₂OH, carbóxi e hidróxi.

167. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 166, em que R⁴⁸ é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, etil e isopropil, tetraidropirano, cicloexil e ciclopentil em que o referido metil, etil e isopropil, tetraidropirano, cicloexil e ciclopentil são opcionalmente substituídos com um ou dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de flúor e hidróxi.

168. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 167, em que R⁴⁹ é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, etil e isopropil, tetraidropirano, cicloexil e ciclopentil em que o referido metil, etil e isopropil, tetraidropirano, cicloexil e ciclopentil

são opcionalmente substituídos com um ou dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de flúor e hidróxi.

169. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 167, em que R^{49} é H e R^{48} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, etil e isopropil, tetraidropirano, cicloexil e ciclopentil em que o referido metil, etil e isopropil, tetraidropirano, cicloexil e ciclopentil são opcionalmente substituídos com um ou dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de flúor e hidróxi.

170. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 167, em que R^{48} é H e R^{49} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, etil e isopropil, tetraidropirano, cicloexil e ciclopentil, em que o referido metil, etil e isopropil, tetraidropirano, cicloexil e ciclopentil são opcionalmente substituídos com um ou dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de flúor e hidróxi.

171. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 167, em que R^{48} e R^{49} , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel piperidinil, pirrolidinil e morfolinil, em que o referido anel é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de hidróxi e fluoreto.

172. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 171, em que R^{58} é independentemente selecionado do grupo consistindo de halogênio, -CN, hidróxi, oxo, -C(=O)OH, -S(=O)₂R⁵⁹, -S-NR⁶⁰R⁶¹, S(=O)₂NR⁶⁰R⁶¹, ciclopropil, -OR⁵⁹, -SR⁵⁹, alquil C₁-C₆, -C(=O)NR⁶⁰R⁶¹, -NR⁶⁰C(=O)NR⁶¹R⁶⁰, -NR⁶⁰S(=O)₂R⁵⁹ e -NC(=O)R⁵⁹.

173. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 171, em que R^{58} é selecionado do grupo consistindo de flúor, cloro, -CN, hidróxi, oxo, -C(=O)OH, -S(=O)₂R⁵⁹, -S-NR⁶⁰R⁶¹, S(=O)₂NR⁶⁰R⁶¹, ciclopropil, -OR⁵⁹, -SR⁵⁹, alquil C₁-C₆, -C(=O)NR⁶⁰R⁶¹, -NR⁶⁰C(=O)NR⁶¹R⁶⁰, -NR⁶⁰S(=O)₂R⁵⁹ e -NC(=O)R⁵⁹.

174. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 171, em que R^{58} é cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de flúor, cloro, -CN, hidróxi, oxo, -C(=O)OH, -S(=O)₂R⁵⁹, ciclopropil, -OR⁵⁹, -SR⁵⁹, metil, etil, isopropil e -C(=O)NR⁶⁰R⁶¹.

175. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 171, em que R^{58} é cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de S(=O)₂NR⁶⁰R⁶¹, -SR⁵⁹, -NR⁶⁰C(=O)NR⁶¹R⁶⁰, -NR⁶⁰S(=O)₂R⁵⁹ e -NC(=O)R⁵⁹.

176. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 175, em que R^{59} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, alquil C₁-C₆ e cicloalquil C₃-C₁₀, em que o referido alquil C₆, cicloalquil C₃-C₁₀ são opcionalmente substituídos com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio, metil, etil, metóxi, etóxi, trifluormetil e hidróxi.

177. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 175, em que R^{59} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, fenil e heteroaril, em que o referido fenil e

heteroaril são opcionalmente substituídos com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio, metil, etil, metóxi, etóxi e hidróxi.

178. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 175, em que R^{59} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, etil e isopropil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil, ciclopentil, fenil, imidazolil, pirazolil, isoxazolil, piridazinil, pirazinil, pirimidinil e piridinil, em que o referido metil, etil e isopropil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil, ciclopentil, fenil, imidazolil, pirazolil, isoxazolil, piridazinil, pirazinil, pirimidinil e piridinil são opcionalmente substituídos com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio, metil, etil, metóxi, etóxi e hidróxi.

179. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 178, em que R^{60} é cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, etil, isopropil, tetraidropiranil, piperidinil, pirrolidinil, morfolinil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil, ciclopentil, e heteroaril, em que o referido metil, etil, isopropil, tetraidropiranil, piperidinil, pirrolidinil, morfolinil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil, ciclopentil, e heteroaril são opcionalmente substituídos com um ou dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de flúor, cloro e hidróxi.

180. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 178, em que R^{60} é cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, etil, isopropil, ciclopropil, em que o referido metil, etil, isopropil e ciclopropil é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionado do grupo consistindo de flúor, cloro e hidróxi.

181. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 180, em que R^{61} é independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, alquil C_1-C_6 , heterociclil C_3-C_{10} , cicloalquil C_3-C_{10} e heteroaril, em que o referido alquil C_1-C_6 , heterociclil C_3-C_{10} , cicloalquil C_3-C_{10} e heteroaril são opcionalmente substituídos com um ou dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio e hidróxi.

182. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 181, em que R^{61} é independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, etil, isopropil, tetraidropiranil, piperidinil, pirrolidinil, morfolinil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil, ciclopentil, e heteroaril, em que o referido metil, etil, isopropil, tetraidropiranil, piperidinil, pirrolidinil, morfolinil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil, ciclopentil, e heteroaril são opcionalmente substituídos com um ou dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de flúor, cloro e hidróxi.

183. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 182, em que R^{93} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, etil, isopropil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil, ciclopentil, tetraidropiranil, piperidinil, pirrolidinil, morfolinil, fenil, imidazolil, pirazolil, isoxazolil, piridazinil, pirazinil, pirimidinil e piridinil, em que o referido metil, etil, isopropil, ci-

clopropil, ciclobutil, cicloexil, ciclopentil, tetraidropiranil, piperidinil, pirrolidinil, morfolinil, fenil, imidazolil, pirazolil, isoxazolil, piridazinil, pirazinil, pirimidinil e piridinil são opcionalmente substituídos com um, dois ou três R^{58} independentemente substituídos.

184. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 182, em que R^{93} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, etil, isopropil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil, ciclopentil, tetraidropiranil, piperidinil, morfolinil, fenil, pirimidinil e piridinil, em que o referido metil, etil, isopropil, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil, ciclopentil, tetraidropiranil, piperidinil, morfolinil, fenil, pirimidinil e piridinil são opcionalmente substituídos com um, dois ou três R^{58} independentemente selecionados.

185. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 184, em que R^{94} e R^{95} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil, ciclopentil, imidazolil, pirazolil, isoxazolil, piridazinil, pirazinil, pirimidinil e piridinil, em que o referido ciclopropil, ciclobutil, cicloexil, ciclopentil, imidazolil, pirazolil, isoxazolil, piridazinil, pirazinil, pirimidinil e piridinil são opcionalmente substituídos com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de flúor, cloro, metil, etil e hidróxi.

186. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 184, em que R^{94} é hidrogênio e R^{95} são selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, ciclopropil, ciclobutil, cicloexil, ciclopentil, imidazolil, pirazolil, isoxazolil, piridazinil, pirazinil, pirimidinil e piridinil, em que o referido ciclopropil, ciclobutil, cicloexil, ciclopentil, imidazolil, pirazolil, isoxazolil, piridazinil, pirazinil, pirimidinil e piridinil são opcionalmente substituídos com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de flúor, cloro, metil, etil e hidróxi.

187. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 184, em que R^{94} e R^{95} juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel piperidinil, pirrolidinil e morfolinil, em que o referido anel é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de hidróxi ou flúor.

188. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 184, em que R^{94} e R^{95} juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel piperidinil e pirrolidinil, em que o referido anel é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de hidróxi ou flúor.

189. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 188, em que R^{62} é selecionado do grupo consistindo de fluoreto, cloreto, metil, $C(=O)OH$, $-CH(OH)-R^{47}$, $-C(=O)-NR^{48}R^{49}$, $-NR^{48}C(=O)R^{46}$, $-SR^{49}$, $-S(=O)_2R^{50}$, $-S(=O)_2NR^{48}R^{49}$, $-NR^{48}S(=O)_2R^{50}$, $-NR^{48}C(=O)-NR^{48}R^{49}$, $-C=C-R^{51}R^{52}$, $-C\equiv C-R^{53}$, e CH_2CH_2OH , $-CH_2CH_2OH$.

190. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 188, em que R^{62} é selecionado do grupo consistindo de hetrociclil C_3-C_{10} substituído com R^{54} , cicloalquil C_3-C_{10}

substituído com R^{55} , aril substituído com R^{56} e R^{57} e heteroaril substituído com R^{56} e R^{57} .

191. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 188, em que R^{62} é selecionado do grupo consistindo de flúor, cloro, metil, CH(OH)-ciclopropil, $-C(=O)-NR^{48}R^{49}$, $-NR^{48}C(=O)R^{46}$, $-S(=O)_2R^{50}$, $-S(=O)_2NR^{48}R^{49}$, $-NR^{48}S(=O)_2R^{50}$, $-NR^{48}C(=O)-NR^{48}R^{49}$,
5 CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OH.

192. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 188, em que R^{62} é selecionado do grupo consistindo de tetraidropiranyl, piperidinil, pirrolidinil, morfolinil substituído com R^{54} , ciclopropil, ciclobutil, cicloexil, ciclopentil substituído com R^{55} , fenil substituído com R^{56} e R^{57} e imidazolil, pirazolil, isoxazolil, piridazinil, pirazinil, pirimidinil e piridinil substituído com R^{56} e R^{57} .
10

193. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 192, em que R^{63} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, fluoreto, cloreto, hidróxi, oxo, $-S(=O)_2R^{59}$, $-S(=O)_2NR^{60}R^{61}$, $-S(=O)NR^{60}R^{61}$ ciclopropil, $-OR^{59}$, metil, etil, isopropil, $-C(=O)NR^{60}R^{61}$, $-NR^{60}C(=O)NR^{61}R^{60}$, $-NR^{60}S(=O)_2R^{59}$, e $-N(C=O)R^{59}$.

194. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 192, em que R^{63} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, fluoreto, cloreto, hidróxi, oxo, $-S(=O)_2R^{59}$, $-S(=O)_2NR^{60}R^{61}$, $-S(=O)NR^{60}R^{61}$ ciclopropil, $-OR^{59}$, metil, etil, isopropil e $-C(=O)NR^{60}R^{61}$.
15

195. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 192, em que R^{63} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, fluoreto, cloreto, trifluormetil, hidróxi, oxo, $-S(=O)_2$ ciclopropil, $-S(=O)_2$ metil, ciclopropil, $-OR^{59}$, metil, etil e isopropil.
20

196. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 195, em que o composto da invenção é selecionado do grupo consistido de N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-N-metil-3-fenotiloxibenzamida, N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-3-fenotiloxibenzamida, 3-Cicloexilmetóxi-N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-N-metil-benzamida, N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-N-metil-3-(1-metilbutóxi)-benzamida, N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-3-metóxi-N-metilbenzamida, N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-N-metil-3-(2-piridin-2-iletóxi)-benzamida, N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-3-(2-piridin-2-il-etóxi)-benzamida, 3-Benzilóxi-N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-benzamida, N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-3-(2-morfolin-4-il-etóxi)-benzamida, isopropilamida do ácido 4-{2-[3-(5-hidroxiadamantan-2-ilcarbamoyl)-fenóxi]-etil}-piperidino-1-carboxílico, 3-[2-(1-ciclopropanossulfonilpiperidin-4-il)-etóxi]-N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-benzamida, 3-(6-cloropiridin-3-ilmetóxi)-N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-benzamida, N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-3-(tetraidropiran-4-ilmetóxi)-benzamida, N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-3-[2-(tetraidropiran-4-il)-etóxi]-benzamida, N-(5-hidróxi-adamantan-2-il)-3-[2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etóxi]-benzamida, N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-N-metil-3-(tetraidropiran-4-ilóxi)-benzamida, (3-hidróxi-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-[3-(tetraidropiran-4-ilmetóxi)-fenil]-metanona, (3-hidróxi-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-{3-[2-(tetraidropiran-4-il)-etóxi]-fenil}-metanona, (3-hidróxi-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-[3-(4-hidroxicicloexilmetóxi)-fenil]-metanona.
25
30
35

197. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 196, em que é um agente útil para o tratamento prevenção e/ou profilaxia de quaisquer condições, distúrbios e doenças em que uma modulação ou uma inibição da atividade de 11 β HSD1 é benéfica.

5 198. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 196, em que é um agente útil para o tratamento, prevenção e/ou profilaxia de quaisquer condições, distúrbios e doenças que sejam influenciadas por níveis de glicocorticóide intracelulares.

10 199. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 196, em que é um agente útil para o tratamento, prevenção e/ou profilaxia de condições, distúrbio ou doenças selecionadas do grupo consistindo da síndrome metabólica, resistência à insulina, dislipidemia, hipertensão e obesidade.

200. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 196, em que é um agente útil para o tratamento, prevenção e/ou profilaxia de diabetes tipo 2, tolerância à glicose prejudicada (IGT), glicose de jejum prejudicada (IFG).

15 201. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 196, em que é um agente útil para retardar ou prevenir a progressão de IGT na diabetes tipo 2.

202. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 196, o qual é um agente útil para retardar ou prevenir a progressão da síndrome metabólica na diabetes tipo 2.

20 203. Composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 196, o qual é um agente útil para o tratamento, prevenção e/ou profilaxia dos efeitos adversos da terapia ou tratamento do agonista receptor de glicocorticóide.

204. Composição farmacêutica compreendendo, como um ingrediente ativo, pelo menos um composto de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 196, juntamente com um ou mais veículos ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

25 205. Composição farmacêutica, de acordo com a cláusula 204, a qual é para administração oral, nasal, bucal, transdérmica, pulmonar ou parenteral.

206. Composição farmacêutica, de acordo com a cláusula 204 ou 205, na forma de dosagem unitária, compreendendo de 0,05 mg a 2000 mg/dia, de 0,1 mg a 1000 mg ou de 0,5 mg a 500 mg por dia do composto de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 196.

30 207. Uso de um composto de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 196, para o preparo de uma composição farmacêutica para o tratamento, prevenção ou profilaxia de quaisquer condições, distúrbio e doenças, em que uma modulação ou uma inibição da atividade de 11 β HSD1 é benéfica.

35 208. Uso de um composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 196, para o preparo de uma composição farmacêutica para o tratamento, prevenção e/ou profilaxia de quaisquer condições, distúrbio e doenças que sejam influenciadas pelos níveis de glicocorticóide intracelulares.

209. Uso de um composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 196, para o preparo de uma composição farmacêutica para o tratamento, prevenção e/ou profilaxia de condições, distúrbios ou doenças selecionadas do grupo consistindo de síndrome metabólica, resistência à insulina, dislipidemia, hipertensão e obesidade.

5 210. Uso de um composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 196, para o preparo de uma composição farmacêutica para o tratamento, prevenção e/ou profilaxia de diabetes tipo 2, tolerância à glicose prejudicada (IGT) e glicose de jejum prejudicada (IFG).

10 211. Uso de um composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 196, para o preparo de uma composição farmacêutica para o retardo ou prevenção da progressão de IGT para diabetes do tipo 2.

212. Uso de um composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 196, para o preparo de uma composição farmacêutica para o retardo ou prevenção da progressão da síndrome metabólica para diabetes do tipo 2.

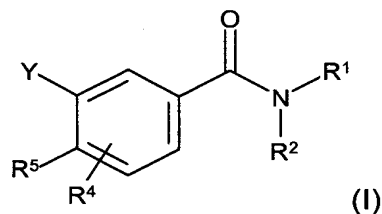
15 213. Uso de um composto, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 196, para o preparo de uma composição farmacêutica para o tratamento, prevenção e/ou profilaxia de efeitos adversos do tratamento ou terapia com agonista do receptor de glicocorticóides.

20 214. Método para o tratamento, prevenção e/ou profilaxia de quaisquer condições, distúrbios ou doenças em que uma modulação ou uma inibição da atividade de 11 β HSD1 é benéfica, o método compreendendo a administração a um indivíduo necessitado disso de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com uma das cláusulas 1 a 196.

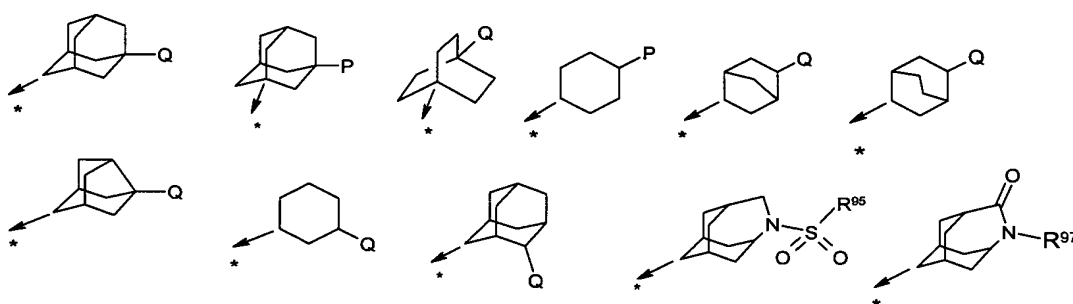
215. Método, de acordo com a cláusula 214, em que as condições, distúrbios ou doenças são selecionadas do grupo consistindo de síndrome metabólica, resistência à insulina, dislipidemia, hipertensão e obesidade.

REIVINDICAÇÕES

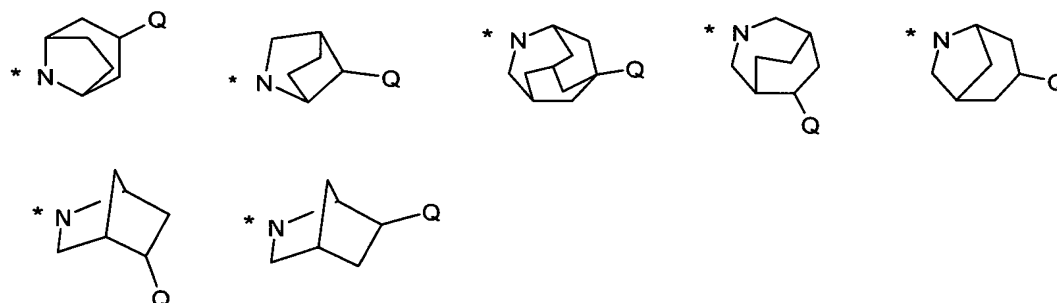
1. Composto de fórmula geral (I):



5 **CARACTERIZADO** pelo fato de que R¹ é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, etil, isopropil e ciclopropil e R² é selecionado do grupo consistindo de um radical monovalente com uma das seguintes fórmulas, em que o símbolo * denota o ponto de ligação:



ou R¹ e R² juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados é selecionado do grupo consistindo de uma das seguintes fórmulas, em que o símbolo * denota o ponto de ligação:



- 10** Q é selecionado do grupo consistindo de hidróxi, carbóxi, -S(=O)₂R⁶, e S(=O)₂NH₂;
P é selecionado do grupo consistindo de -S(=O)₂R⁶, carbóxi e -S(=O)₂NH₂;
R⁶ é selecionado do grupo consistindo de alquil C₁-C₄, fenil, piridina e cicloalquil C₃-C₁₀, em que referido alquil C₁-C₄, fenil, piridina e cicloalquil C₃-C₁₀ são opcionalmente substituídos com um ou dois independentemente selecionados de R⁷;
- 15** R⁷ é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, etil, ciclopropil, -O-CH₃-, -O-ciclopropil, -O-isopropilo, hidróxi e halogênio, em que o referido metil, etil, ciclopropil, -O-CH₃-, -O-ciclopropil e -O-isopropil é opcionalmente substituído com um substituinte selecionado do grupo consistindo de hidróxi e halogênio;
R⁴ é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, alquil C₁-C₄ substituído com

R^{12} e R^{13} , -O-(alquil C_1 - C_4) substituído com R^{12} e R^{13} , trifluormetil, -CN, halogênio, -S(=O)₂metil, -S(=O)₂etil, -S(=O)₂ciclopropil, -S(=O)₂NR¹⁰R¹¹ e -C(=O)NR¹⁰R¹¹;

R^{95} é selecionado do grupo consistindo de alquil C_1 - C_6 , fenil, piridina, pirimidina, ciclopropil, ciclobutil e cicloexil, em que o referido alquil C_1 - C_6 , fenil, piridina, pirimidina, ciclopropil, ciclobutil e cicloexil são opcionalmente substituídos com um ou dois R^{96} independentemente selecionados;

R^{96} é selecionado do grupo consistindo de halogênio, hidróxi, oxo, trifluormetil, alquil C_1 - C_6 e -S(=O)₂metil;

R^{97} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio e alquil C_1 - C_6 ;

R^{12} e R^{13} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, -O-(alquil C_1 - C_4), halogênio, carbóxi e hidróxi;

R^5 é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, alquil C_1 - C_4 substituído com R^{16} , trifluormetil, -CN, halogênio, alquilcarbonil C_1 - C_4 substituído com R^{18} , -S(=O)₂R¹⁷, -S(=O)₂NR¹⁴R¹⁵ e -S-R¹⁷;

R^{10} e R^{11} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, e alquil C_1 - C_4 ; ou R^{10} e R^{11} , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel de 4 a 6 membros, em que o referido alquil C_1 - C_4 e cada átomo de carbono no referido anel de 4 a 6 membros é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de hidróxi e halogênio;

R^{14} e R^{15} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, e alquil C_1 - C_4 ; ou R^{14} e R^{15} juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel de 4 a 6 membros, em que o referido alquil C_1 - C_4 e cada átomo de carbono em cada anel de 4 a 6 membros é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionado do grupo consistindo de hidróxi e halogênio;

R^{16} e R^{18} são cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, -O-metil, metil, ciclopropil, halogênio, -S(=O)₂-metil, -S(=O)₂-etil, -C(=O)NH₂, -C(=O)N-CH₃CH₃, carbóxi, e hidróxi;

R^{17} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio e alquil C_1 - C_6 , em que o referido alquil C_1 - C_6 é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes selecionados do grupo consistindo de hidróxi e halogênio;

Y é selecionado do grupo consistindo de -X¹-X²-X³-R³, -X¹⁰, -CR⁷²R⁷³-O-CR⁷⁰R⁷¹-R³, -CR⁷²R⁷³-S-CR⁷⁰R⁷¹-R³, -CR⁷²R⁷³-S(=O)₂-CR⁷⁰R⁷¹-R³, -CR⁷²R⁷³-NR²⁵-S(=O)₂-R³, -CR⁷²R⁷³-CR⁷⁰R⁷¹-S(=O)₂-R³, -CR⁷²R⁷³-CR⁷⁰R⁷¹-O-R³, -CR⁷²R⁷³-CR⁷⁰R⁷¹-S-R³, -CR⁷²R⁷³-CR⁷⁰R⁷¹-NR²⁵-R³, -O-CR⁴⁴R⁴⁵-S(=O)₂-R³, -CR⁷²R⁷³-O-R³, -CR⁷²R⁷³-S-R³, -CR⁷²R⁷³-S(=O)₂-R³, -CR⁷²R⁷³-NR²⁵-R³, -CR⁷²R⁷³-S(=O)₂-R³, -O-R¹⁰³, -O-CR⁴⁴R⁴⁵, -O-CR⁴⁴R⁴⁵-R¹⁰³, -CR⁷²R⁷³-CR⁴⁴R⁴⁵-R¹⁰³, -O-CR⁴⁴R⁴⁵-CR⁷⁰R⁷¹-R¹⁰³, -CR⁷²R⁷³-CR⁴⁴R⁴⁵-CR⁷⁰R⁷¹-R¹⁰³ e -CH₂-R¹⁰³;

X¹ é selecionado do grupo consistindo de -S-, -S(=O)- e -S(=O)₂-;

X^2 é ausente ou é selecionado do grupo consistindo de -O-, $-(CR^{44}R^{45})_n-$, -S-, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$ e $-NR^{25}-$;

X^3 é ausente ou é selecionado do grupo consistindo de -O-, $-(CR^{70}R^{71})_n-$, -S-, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$ e $-NR^{125}-$;

5 X^{10} é selecionado do grupo consistindo de cicloalquil C_3-C_{10} substituído com R^{19} e fenil substituído com R^{22} ;

cada R^{19} é independentemente selecionado do grupo consistindo de -CN, $-C(=O)R^{46}$, $-CH(OH)-R^{47}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-C(=O)-NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-OR^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-SR^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-S(=O)_2R^{50}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-S(=O)_2NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}S(=O)_2R^{50}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}C(=O)-NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-C=C-R^{51}R^{52}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-C\equiv C-R^{53}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-$, cicloalquil C_3-C_{10} substituído com R^{55} , e $-(CR^{44}R^{45})_m$ -aril substituído com R^{56} e R^{57} .

cada R^{22} é independentemente selecionado do grupo consistindo de halogênio, -CN, hidróxi, $-C(=O)OH$, $-C(=O)R^{46}$, $-CH(OH)-R^{47}$, hidróxi, $-(CR^{44}R^{45})_m-C(=O)-NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}C(=O)R^{46}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-OR^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-SR^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-S(=O)_2R^{50}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-S(=O)_2NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}S(=O)_2R^{50}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}C(=O)-NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-C=C-R^{51}R^{52}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-C\equiv C-R^{53}$, $-(CR^{44}R^{45})_m$ -heterociclil C_3-C_{10} substituído com R^{54} , $-(CR^{44}R^{45})_m$ -cicloalquil C_3-C_{10} substituído com R^{55} , $-(CR^{44}R^{45})_m$ -aril substituído com R^{56} e R^{57} e $-(CR^{44}R^{45})_m$ -heteroaril substituído com R^{56} e R^{57} ;

20 R^{24} é selecionado do grupo consistindo de $-C(=O)-R^{26}$, $-S(=O)_2-R^{27}$, heteroaril substituído com R^{28} e aril substituído com R^{29} ;

R^{25} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, etil, isobutil, isopropil e ciclopropil;

R^{125} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, etil, isobutil, isopropil e ciclopropil;

25 R^3 é selecionado do grupo consistindo de heterociclil C_3-C_{10} substituído com R^{30} e R^{31} , cicloalquil C_3-C_{10} substituído com R^{90} e R^{91} , aril substituído com R^{30} e R^{31} , heteroaril substituído com R^{90} e R^{91} , $-C(=O)R^{32}$, $-CH(OH)-R^{33}$, $-(CR^{44}R^{45})_n-C(=O)-NR^{34}R^{35}$, $-(CR^{44}R^{45})_n-NR^{36}C(=O)R^{37}$, $-(CR^{44}R^{45})_n-OR^{38}$, $-(CR^{44}R^{45})_n-SR^{38}$, $-(CR^{44}R^{45})_n-S(=O)_2R^{39}$, $-(CR^{44}R^{45})_n-S(=O)_2NR^{34}R^{35}$, $-(CR^{44}R^{45})_n-NR^{34}S(=O)_2-R^{40}$, $-(CR^{44}R^{45})_n-NR^{34}R^{35}$, $-(CR^{44}R^{45})_n-NR^{34}C(=O)-NR^{34}R^{35}$, $-(CR^{44}R^{45})_n-C=C-R^{41}R^{42}$ e $-(CR^{44}R^{45})_n-C\equiv C-R^{43}$,

n é selecionado do grupo consistindo de 0, 1 e 2;

35 R^{44} e R^{45} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, alquil C_1-C_6 e cicloalquil C_3-C_{10} , em que o referido alquil C_1-C_6 e cicloalquil C_3-C_{10} são opcionalmente substituídos com um ou dois substituintes selecionados independentemente do grupo consistindo de halogênio, hidróxi e oxo; ou R^{44} e R^{45} juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um anel ciclopropil ou ciclobutil, em que o referido anel é opcionalmente substituído com hidróxi o halogênio;

R^{70} e R^{71} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, alquil C_1-C_6 e cicloalquil C_3-C_{10} , em que o referido alquil C_1-C_6 e cicloalquil C_3-C_{10} são opcionalmente substituídos com um ou dois substituintes selecionados independentemente do grupo consistindo de halogênio, hidróxi e oxo; ou R^{44} e R^{45} , juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um anel ciclopropil ou ciclobutil, em que o referido anel é opcionalmente substituído com hidróxi ou halogênio;

R^{72} e R^{73} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, alquil C_1-C_6 e cicloalquil C_3-C_{10} , em que o referido alquil C_1-C_6 e cicloalquil C_3-C_{10} são opcionalmente substituídos com um ou dois substituintes selecionados independentemente do grupo consistindo de halogênio, hidróxi e oxo; ou R^{44} e R^{45} , juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um anel ciclopropil ou ciclobutil, em que o referido anel é opcionalmente substituído com hidróxi ou halogênio;

R^{30} , R^{31} , R^{42} e R^{43} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, -CN, -C(=O)OH, -C(=O) R^{46} , -C(OH)- R^{47} , trifluormetil, hidróxi, $-(CR^{44}R^{45})_m-C(=O)-NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}C(=O)R^{46}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-OR^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-SR^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-S(=O)_2R^{50}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-S(=O)_2NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}S(=O)_2R^{50}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}C(=O)-NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-C=CR^{51}R^{52}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-C\equiv C-R^{53}$, $-(CR^{44}R^{45})_m$ -heterociclil C_3-C_{10} substituído com R^{54} , $-(CR^{44}R^{45})_m$ -cicloalquil C_3-C_{10} substituído com R^{55} , $-(CR^{44}R^{45})_m$ -aril substituído com R^{56} e R^{57} e $-(CR^{44}R^{45})_m$ -heteroaril substituído com R^{56} e R^{57} ;

R^{90} e R^{91} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, =O, -CN, -C(=O)OH, -C(=O) R^{46} , -C(OH)- R^{47} , hidróxi, trifluormetil, $-(CR^{44}R^{45})_m-C(=O)-NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}C(=O)R^{46}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-OR^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-SR^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-S(=O)_2R^{50}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-S(=O)_2NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}S(=O)_2R^{50}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-NR^{48}C(=O)-NR^{48}R^{49}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-C=CR^{51}R^{52}$, $-(CR^{44}R^{45})_m-C\equiv C-R^{53}$, $-(CR^{44}R^{45})_m$ -heterociclil C_3-C_{10} substituído com R^{54} , $-(CR^{44}R^{45})_m$ -cicloalquil C_3-C_{10} substituído com R^{55} , $-(CR^{44}R^{45})_m$ -aril substituído com R^{56} e R^{57} e $-(CR^{44}R^{45})_m$ -heteroaril substituído com R^{56} e R^{57} ;

m é 0 ou 1;

R^{32} , R^{33} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} e R^{41} são cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, alquil C_1-C_6 , heterociclil C_3-C_{10} , cicloalquil C_3-C_{10} , aril e heteroaril, em que os referidos alquil C_1-C_6 , heterociclil C_3-C_{10} , cicloalquil C_3-C_{10} , aril e heteroaril são opcionalmente substituídos com um, dois ou três R^{58} independentemente selecionados;

R^{34} , R^{35} e R^{36} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, alquil C_1-C_6 , cicloalquil C_3-C_{10} e heteroaril, em que o referido alquil C_1-C_6 , cicloalquil C_3-C_{10} e heteroaril são opcionalmente substituídos com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio, metil, etil e hidróxi; ou

R^{34} e R^{35} juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel de 4 a 6 membros, em que o referido anel de 4 a 6 membros é opcionalmente substituído com de um a dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de hidróxi ou halogênio;

5 R^{26} , R^{27} , R^{46} , R^{47} , R^{49} , R^{50} , R^{51} , R^{52} e R^{53} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, alquil C_1-C_6 , heteroaril e cicloalquil C_3-C_{10} , em que o referido alquil C_1-C_6 , heteroaril e cicloalquil C_3-C_{10} são opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio, metil, etil, metóxi, etóxi, $-OCH_2CH_2OH$, carbóxi e hidróxi;

10 R^{54} , R^{55} , R^{56} e R^{57} é cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, $-CN$, trifluormetil, $-OCH_2CH_2OH$, hidróxi, alquil C_1-C_6 , heteroaril e cicloalquil C_3-C_{10} , em que o referido alquil C_1-C_6 , heteroaril e cicloalquil C_3-C_{10} é opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio, metil, etil, metóxi, etóxi, $-OCH_2CH_2OH$, carbóxi e hidróxi;

15 R^{48} e R^{49} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, alquil C_1-C_6 , tetraidropirano, cicloexil e ciclopentil, em que o referido alquil C_1-C_6 , tetraidropirano, cicloexil e ciclopentil são opcionalmente substituído com de um a dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio e hidroxila; ou R^{48} e R^{49} , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel de 4 a 6
20 membros, em que o referido anel de 4 a 6 membros é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de hidróxi e halogênio;

R^{58} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio, $-CN$, hidróxi, oxo, $-C(=O)OH$, $-S(=O)_2R^{59}$, $-S-NR^{60}R^{61}$, $S(=O)_2NR^{60}R^{61}$, ciclopropil, $-OR^{59}$, $-SR^{59}$, alquil- C_1-C_6 , $-C(=O)NR^{60}R^{61}$, $-NR^{60}C(=O)NR^{61}R^{60}$, $-NR^{60}S(=O)_2R^{59}$ e $-NC(=O)R^{59}$;

R^{59} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, alquil C_1-C_6 , cicloalquil C_3-C_{10} , aril e heteroaril, em que o referido alquil C_1-C_6 , cicloalquil C_3-C_{10} , aril e heteroaril são opcionalmente substituídos com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio, metil, etil, metóxi, etóxi, trifluormetil, $-CN$ e hidróxi;

30 R^{60} e R^{61} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, alquil C_1-C_6 , heterociclil C_3-C_{10} , cicloalquil C_3-C_{10} e heteroaril, em que o referido alquil C_1-C_6 , heterociclil C_3-C_{10} , cicloalquil C_3-C_{10} e heteroaril são opcionalmente substituídos com de um a dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio e hidróxi; ou R^{60} e R^{61} , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel de 4 a 6 membros, em que o referido anel de 4 a 6 membros é substituído com de um a dois substituintes independentemente selecionado do grupo consistindo de
35

hidróxi e halogênio;

R^{103} é selecionado do grupo consistindo de heterociclil C_3-C_{10} substituído com dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de R^{62} e R^{63} , cicloalquil C_3-C_{10} substituído com R^{30} e R^{31} , aril substituído com R^{30} e R^{31} , heteroaril substituído com dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de R^{62} e R^{63} , -
 5 $C(=O)R^{93}$, $-CH(OH)-R^{33}$, $-C(=O)-NR^{94}R^{95}$, $-NR^{36}C(=O)R^{37}$, $-OR^{38}$, $-SR^{38}$, $-S(=O)_2R^{39}$, $-S(=O)_2NR^{34}R^{35}$, $-NR^{34}S(=O)_2-R^{40}$, $-NR^{24}R^{25}$, $-NR^{34}C(=O)-NR^{34}R^{35}$, $-C=C$ substituído com R^{41} e R^{42} , W e $-C\equiv C$ substituído com R^{43} ;

W é selecionado do grupo consistindo de pirrolidinona, tetraidropirano, 1,4-dioxano,
 10 aziridinona, azetidinona, piperidinona, tiazol, imidazol, tetraidrofurano e oxepano;

R^{93} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, heterociclil C_3-C_{10} , cicloalquil C_3-C_{10} , aril e heteroaril, em que os referidos heterociclil C_3-C_{10} , cicloalquil C_3-C_{10} , aril e heteroaril são opcionalmente substituídos com um, dos ou três R^{58} independentemente selecionados;

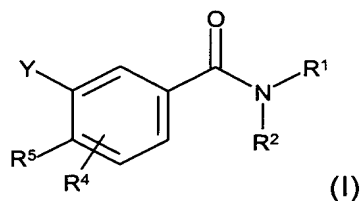
R^{94} e R^{95} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, cicloalquil C_3-C_{10} e heteroaril, em que os referidos cicloalquil C_3-C_{10} e heteroaril são opcionalmente substituídos com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio, metil, etil e hidróxi; ou R^{94} e R^{95} juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel de 4 a 6 membros, em que o
 20 referido anel de 4 a 6 membros é opcionalmente substituído com de um a dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de hidróxi ou halogênio;

R^{62} é selecionado do grupo consistindo de halogênio, alquil C_1-C_6 $-C(=O)OH$, $-CH(OH)-R^{47}$, $-C(=O)-NR^{48}R^{49}$, $-NR^{48}C(=O)R^{46}$, $-SR^{49}$, $-S(=O)_2R^{50}$, $-S(=O)_2NR^{48}R^{49}$, $-NR^{48}S(=O)_2R^{50}$, $-NR^{48}C(=O)-NR^{48}R^{49}$, $-C=C-R^{51}R^{52}$, $-C\equiv C-R^{53}$, CH_2CH_2OH , $-CH_2CH_2OH$,
 25 heterociclil C_3-C_{10} substituído com R^{54} , cicloalquil C_3-C_{10} substituído com R^{55} , aril substituído com R^{56} e R^{57} e heteroaril substituído com R^{56} e R^{57} ;

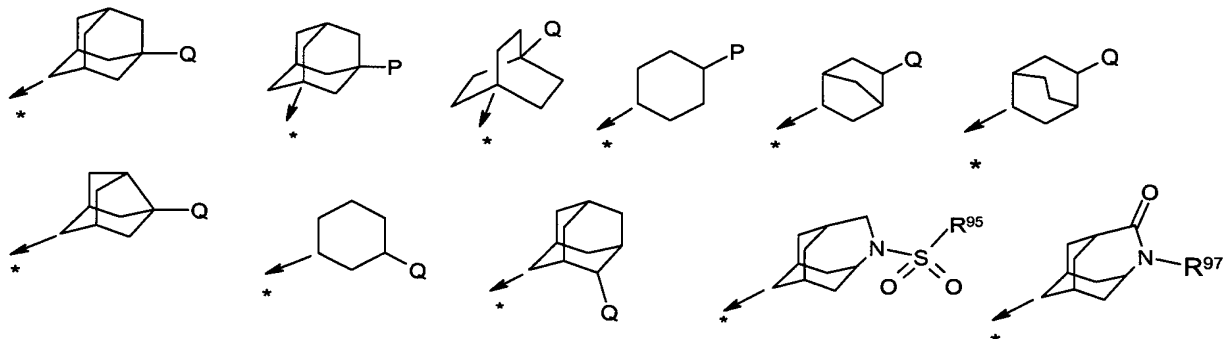
R^{63} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, $=O$, halogênio, hidróxi, trifluormetil, $-CN$, oxo, $-C(=O)OH$, $-S(=O)_2R^{59}$, $-S(=O)_2NR^{60}R^{61}$, $-S(=O)NR^{60}R^{61}$ ciclopropil, $-OR^{59}$, $-SR^{59}$, alquil- C_1-C_6 , $-C(=O)NR^{60}R^{61}$, $-NR^{60}C(=O)NR^{61}R^{60}$, $-NR^{60}S(=O)_2R^{59}$, e $-N(C=O)R^{59}$;

30 um sal seu com um ácido ou base farmaceuticamente aceitável, o qualquer isômero ótico ou mistura de isômeros óticos, incluindo uma mistura racêmica, ou quaisquer formas tautoméricas.

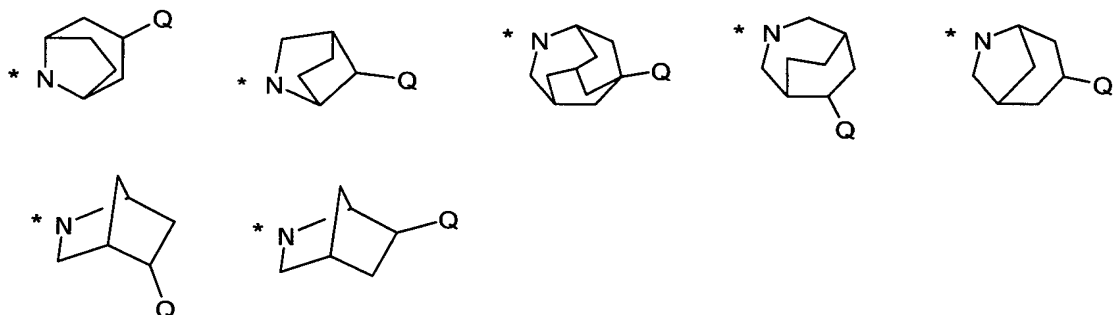
2. Composto, de acordo com a reivindicação 1 de fórmula geral (I):



CARACTERIZADO pelo fato de que R^1 é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, etil, isopropil e ciclopropil e R^2 é selecionado do grupo consistindo de um radical monovalente com uma das seguintes fórmulas, em que o símbolo * denota o ponto de ligação:



- 5 ou R^1 e R^2 juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados é selecionado do grupo consistindo de uma das seguintes fórmulas, em que o símbolo * denota o ponto de ligação:



Q é selecionado do grupo consistindo de hidróxi, carbóxi, $-S(=O)_2R^6$, e $S(=O)_2NH_2$;

P é selecionado do grupo consistindo de $-S(=O)_2R^6$, carbóxi e $-S(=O)_2NH_2$;

- 10 R^6 é selecionado do grupo consistindo de alquil C_1-C_4 , fenil, piridina e cicloalquil C_3-C_{10} , em que o referido alquil C_1-C_4 , fenil, piridina e cicloalquil C_3-C_{10} são opcionalmente substituídos com um ou dois independentemente selecionados de R^7 ;

R^7 é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, etil, ciclopropil, $-O-CH_3-$, $-O$ -ciclopropil, $-O$ -isopropilo, hidróxi e halogênio, em que o referido metil, etil, ciclopropil, $-O-CH_3$, $-O$ -ciclopropil e $-O$ -isopropil é opcionalmente substituído com um substituinte selecionado do grupo consistindo de hidróxi e halogênio;

- 15 R^4 é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, alquil C_1-C_4 substituído com R^{12} e R^{13} , $-O$ -(alquil C_1-C_4) substituído com R^{12} e R^{13} , trifluormetil, $-CN$, halogênio, $-S(=O)_2$ metil, $-S(=O)_2$ etil, $-S(=O)_2$ ciclopropil, $-S(=O)_2NR^{10}R^{11}$ e $-C(=O)NR^{10}R^{11}$;

- 20 R^{95} é selecionado do grupo consistindo de alquil C_1-C_6 , fenil, piridina, pirimidina, ciclopropil, ciclobutil e cicloexil, em que o referido alquil C_1-C_6 , fenil, piridina, pirimidina, ciclopropil, ciclobutil e cicloexil são opcionalmente substituídos com um ou dois R^{96} independen-

temente selecionados;

R^{96} é selecionado do grupo consistindo de halogênio, hidróxi, oxo, trifluormetil, alquil C_1-C_6 e $-S(=O)_2$ metil;

R^{97} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio e alquil C_1-C_6 ;

5 R^{12} e R^{13} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, $-O$ -(alquil C_1-C_4), halogênio, carbóxi e hidróxi;

R^5 é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, alquil C_1-C_4 substituído com R^{16} , trifluormetil, $-CN$, halogênio, alquilcarbonil C_1-C_4 substituído com R^{18} , $-S(=O)_2R^{17}$, $-S(=O)_2NR^{14}R^{15}$ e $-S-R^{17}$;

10 R^{10} e R^{11} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, e alquil C_1-C_4 ; ou R^{10} e R^{11} , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel de 4 a 6 membros, em que o referido alquil C_1-C_4 e cada átomo de carbono no referido anel de 4 a 6 membros é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de hidróxi e halogênio;

15 R^{14} e R^{15} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, e alquil C_1-C_4 ; ou R^{14} e R^{15} juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel de 4 a 6 membros, em que o referido alquil C_1-C_4 e cada átomo de carbono em cada anel de 4 a 6 membros é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionado do grupo consistindo de hidróxi e halogênio;

20 R^{16} e R^{18} é cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, $-O$ -metil, metil, ciclopropil, halogênio, $-S(=O)_2$ -metil, $-S(=O)_2$ -etil, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N-CH_3CH_3$, carbóxi, e hidróxi;

R^{17} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio e alquil C_1-C_6 , em que o referido alquil C_1-C_6 é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes selecionados do grupo consistindo de hidróxi e halogênio;

25 Y é selecionado do grupo consistindo de $-X^1-X^2-X^3-R^3$, $-X^{10}$, $-CR^{72}R^{73}-O-CR^{70}R^{71}-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-S-CR^{70}R^{71}-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-S(=O)_2-CR^{70}R^{71}-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-NR^{25}-S(=O)_2-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-CR^{70}R^{71}-S(=O)_2-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-CR^{70}R^{71}-O-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-CR^{70}R^{71}-S-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-CR^{70}R^{71}-NR^{25}-R^3$, $-O-CR^{44}R^{45}-S(=O)_2-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-O-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-S-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-S(=O)_2-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-NR^{25}-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-S(=O)_2-R^3$, $-O-R^{103}$, $-O-CR^{44}R^{45}-R^{103}$, $-CR^{72}R^{73}-CR^{44}R^{45}-R^{103}$, $-O-CR^{44}R^{45}-CR^{70}R^{71}-R^{103}$, $-CR^{72}R^{73}-CR^{44}R^{45}-CR^{70}R^{71}-R^{103}$ e $-CH_2-R^{103}$;

X^1 é selecionado do grupo consistindo de $-S-$, $-S(=O)-$ e $-S(=O)_2-$;

X^2 é ausente ou é selecionado do grupo consistindo de $-O-$, $-CR^{44}R^{45}-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$ e $-NR^{25}-$;

35 X^3 é ausente ou é selecionado do grupo consistindo de $-O-$, $-CR^{70}R^{71}-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$ e $-NR^{125}-$;

X^{10} é selecionado do grupo consistindo de cicloalquil C_3-C_{10} substituído com R^{19} e

fenil substituído com R^{22} ;

cada R^{19} é independentemente selecionado do grupo consistindo de $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{46}$, $-\text{CH}(\text{OH})-\text{R}^{47}$, $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_m-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{48}\text{R}^{49}$, $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_m-\text{OR}^{49}$, $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_m-\text{SR}^{49}$, $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_m-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{50}$, $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_m-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{48}\text{R}^{49}$, $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_m-\text{NR}^{48}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{50}$, $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_m-\text{NR}^{48}\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{48}\text{R}^{49}$, $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_m-\text{C}=\text{C}-\text{R}^{51}\text{R}^{52}$, $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_m-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^{53}$, $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_m-$,
 5 cicloalquil C_3-C_{10} substituído com R^{55} , e $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_m$ -aril substituído com R^{56} e R^{57} .

cada R^{22} é independentemente selecionado do grupo consistindo de halogênio, $-\text{CN}$, hidróxi, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{46}$, $-\text{CH}(\text{OH})-\text{R}^{47}$, hidróxi, $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_m-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{48}\text{R}^{49}$, $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_m-\text{NR}^{48}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{46}$, $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_m-\text{OR}^{49}$, $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_m-\text{SR}^{49}$, $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_m-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{50}$, $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_m-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{48}\text{R}^{49}$, $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_m-\text{NR}^{48}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{50}$, $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_m-\text{NR}^{48}\text{R}^{49}$, $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_m-\text{NR}^{48}\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{48}\text{R}^{49}$, $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_m-\text{C}=\text{C}-\text{R}^{51}\text{R}^{52}$, $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_m-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^{53}$, $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_m$ -heterociclil C_3-C_{10} substituído com R^{54} , $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_m$ -cicloalquil C_3-C_{10} substituído com R^{55} , $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_m$ -aril substituído com R^{56} e R^{57} e $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_m$ -heteroaril substituído com R^{56} e R^{57} ;

R^{24} é selecionado do grupo consistindo de $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{26}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{27}$, heteroaril substituído com R^{28} e aril substituído com R^{29} ;

R^{25} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, etil, isobutil, isopropil e ciclopropil;

R^{125} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, metil, etil, isobutil, isopropil e ciclopropil;

R^3 é selecionado do grupo consistindo de heterociclil C_3-C_{10} substituído com R^{30} e R^{31} , cicloalquil C_3-C_{10} substituído com R^{90} e R^{91} , aril substituído com R^{30} e R^{31} , heteroaril substituído com R^{90} e R^{91} , $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{32}$, $-\text{CH}(\text{OH})-\text{R}^{33}$, $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_n-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$, $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_n-\text{NR}^{36}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{37}$, $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_n-\text{OR}^{38}$, $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_n-\text{SR}^{38}$, $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_n-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{39}$, $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_n-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$, $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_n-\text{NR}^{34}\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{40}$, $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_n-\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$, $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_n-\text{NR}^{34}\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$, $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_n-\text{C}=\text{C}-\text{R}^{41}\text{R}^{42}$ e $-(\text{CR}^{44}\text{R}^{45})_n-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^{43}$,
 20
 25

n é selecionado do grupo consistindo de 0, 1 e 2;

R^{44} e R^{45} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, alquil C_1-C_6 e cicloalquil C_3-C_{10} , em que o referido alquil C_1-C_6 e cicloalquil C_3-C_{10} são opcionalmente substituídos com um ou dois substituintes selecionados independentemente do grupo consistindo de halogênio, hidróxi e oxo; ou R^{44} e R^{45} juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um anel ciclopropil ou ciclobutil, em que o referido anel é opcionalmente substituído com hidróxi o halogênio;

R^{70} e R^{71} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, alquil C_1-C_6 e cicloalquil C_3-C_{10} , em que o referido alquil C_1-C_6 e cicloalquil C_3-C_{10} são opcionalmente substituídos com um ou dois substituintes selecionados independentemente do grupo consistindo de halogênio, hidróxi e oxo; ou R^{44} e R^{45} , juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um anel ciclopropil ou ciclobutil,

em que o referido anel é opcionalmente substituído com hidróxi ou halogênio;

R^{72} e R^{73} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, alquil C_1-C_6 e cicloalquil C_3-C_{10} , em que o referido alquil C_1-C_6 e cicloalquil C_3-C_{10} são opcionalmente substituídos com um ou dois substituintes selecionados independentemente do grupo consistindo de halogênio, hidróxi e oxo; ou R^{44} e R^{45} , juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um anel ciclopropil ou ciclobutil, em que o referido anel é opcionalmente substituído com hidróxi ou halogênio;

R^{30} , R^{31} , R^{42} e R^{43} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, -CN, -C(=O)OH, -C(=O) R^{46} , -C(OH)- R^{47} , trifluormetil, hidróxi, -($CR^{44}R^{45}$) $_m$ -C(=O)-NR⁴⁸ R^{49} , -($CR^{44}R^{45}$) $_m$ -NR⁴⁸C(=O) R^{46} , -($CR^{44}R^{45}$) $_m$ -OR⁴⁹, -($CR^{44}R^{45}$) $_m$ -SR⁴⁹, -($CR^{44}R^{45}$) $_m$ -S(=O)₂ R^{50} , -($CR^{44}R^{45}$) $_m$ -S(=O)₂NR⁴⁸ R^{49} , -($CR^{44}R^{45}$) $_m$ -NR⁴⁸S(=O)₂ R^{50} , -($CR^{44}R^{45}$) $_m$ -NR⁴⁸ R^{49} , -($CR^{44}R^{45}$) $_m$ -NR⁴⁸C(=O)-NR⁴⁸ R^{49} , -($CR^{44}R^{45}$) $_m$ -C=CR⁵¹ R^{52} , -($CR^{44}R^{45}$) $_m$ -C≡C- R^{53} , -($CR^{44}R^{45}$) $_m$ -heterociclil C_3-C_{10} substituído com R^{54} , -($CR^{44}R^{45}$) $_m$ -cicloalquil C_3-C_{10} substituído com R^{55} , -($CR^{44}R^{45}$) $_m$ -aril substituído com R^{56} e R^{57} e -($CR^{44}R^{45}$) $_m$ -heteroaril substituído com R^{56} e R^{57} ;

R^{90} e R^{91} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, =O, -CN, -C(=O)OH, -C(=O) R^{46} , -C(OH)- R^{47} , hidróxi, trifluormetil, -($CR^{44}R^{45}$) $_m$ -C(=O)-NR⁴⁸ R^{49} , -($CR^{44}R^{45}$) $_m$ -NR⁴⁸C(=O) R^{46} , -($CR^{44}R^{45}$) $_m$ -OR⁴⁹, -($CR^{44}R^{45}$) $_m$ -SR⁴⁹, -($CR^{44}R^{45}$) $_m$ -S(=O)₂ R^{50} , -($CR^{44}R^{45}$) $_m$ -S(=O)₂NR⁴⁸ R^{49} , -($CR^{44}R^{45}$) $_m$ -NR⁴⁸S(=O)₂ R^{50} , -($CR^{44}R^{45}$) $_m$ -NR⁴⁸ R^{49} , -($CR^{44}R^{45}$) $_m$ -NR⁴⁸C(=O)-NR⁴⁸ R^{49} , -($CR^{44}R^{45}$) $_m$ -C=CR⁵¹ R^{52} , -($CR^{44}R^{45}$) $_m$ -C≡C- R^{53} , -($CR^{44}R^{45}$) $_m$ -heterociclil C_3-C_{10} substituído com R^{54} , -($CR^{44}R^{45}$) $_m$ -cicloalquil C_3-C_{10} substituído com R^{55} , -($CR^{44}R^{45}$) $_m$ -aril substituído com R^{56} e R^{57} e -($CR^{44}R^{45}$) $_m$ -heteroaril substituído com R^{56} e R^{57} ;

m é 0 ou 1;

R^{32} , R^{33} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} e R^{41} são cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, alquil C_1-C_6 , heterociclil C_3-C_{10} , cicloalquil C_3-C_{10} , aril e heteroaril, em que os referidos alquil C_1-C_6 , heterociclil C_3-C_{10} , cicloalquil C_3-C_{10} , aril e heteroaril são opcionalmente substituídos com um, dois ou três R^{58} independentemente selecionados;

R^{34} , R^{35} e R^{36} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, alquil C_1-C_6 , cicloalquil C_3-C_{10} e heteroaril, em que o referido alquil C_1-C_6 , cicloalquil C_3-C_{10} e heteroaril são opcionalmente substituídos com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio, metil, etil e hidróxi; ou R^{34} e R^{35} juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel de 4 a 6 membros, em que o referido anel de 4 a 6 membros é opcionalmente substituído com de um a dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de hidróxi ou halogênio;

R^{26} , R^{27} , R^{46} , R^{47} , R^{49} , R^{50} , R^{51} , R^{52} e R^{53} é cada um independentemente seleciona-

dos do grupo consistindo de hidrogênio, alquil C₁-C₆, heteroaril e cicloalquil C₃-C₁₀, em que o referido alquil C₁-C₆, heteroaril e cicloalquil C₃-C₁₀ são opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio, metil, etil, metóxi, etóxi, -OCH₂CH₂OH, carbóxi e hidróxi;

5 R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶ e R⁵⁷ é cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, -CN, trifluormetil, -OCH₂CH₂OH, hidróxi, alquil C₁-C₆, heteroaril e cicloalquil C₃-C₁₀, em que o referido alquil C₁-C₆, heteroaril e cicloalquil C₃-C₁₀ é opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio, metil, etil, metóxi, etóxi, -OCH₂CH₂OH, carbóxi e hidróxi;

10 R⁴⁸ e R⁴⁹ são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, alquil C₁-C₆, tetraidropirano, cicloexil e ciclopentil, em que o referido alquil C₁-C₆, tetraidropirano, cicloexil e ciclopentil são opcionalmente substituído com de um a dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio e hidroxila; ou R⁴⁸ e R⁴⁹, juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel de 4 a 6
15 membros, em que o referido anel de 4 a 6 membros é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de hidróxi e halogênio;

 R⁵⁸ é cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio, -CN, hidróxi, oxo, -C(=O)OH, -S(=O)₂R⁵⁹, -S-NR⁶⁰R⁶¹, S(=O)₂NR⁶⁰R⁶¹, ciclopropil, -OR⁵⁹,
20 -SR⁵⁹, alquil-C₁-C₆, -C(=O)NR⁶⁰R⁶¹, -NR⁶⁰C(=O)NR⁶¹R⁶⁰, -NR⁶⁰S(=O)₂R⁵⁹ e -NC(=O)R⁵⁹;

 R⁵⁹ é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, alquil C₁-C₆, cicloalquil C₃-C₁₀, aril e heteroaril, em que o referido alquil C₁-C₆, cicloalquil C₃-C₁₀, aril e heteroaril são opcionalmente substituídos com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio, metil, etil, metóxi, etóxi, trifluormetil, -CN e hidróxi;

25 R⁶⁰ e R⁶¹ é cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, alquil C₁-C₆, heterociclil C₃-C₁₀, cicloalquil C₃-C₁₀ e heteroaril, em que o referido alquil C₁-C₆, heterociclil C₃-C₁₀, cicloalquil C₃-C₁₀ e heteroaril são opcionalmente substituídos com de um a dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio e hidróxi; ou R⁶⁰ e R⁶¹, juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados,
30 formam um anel de 4 a 6 membros, em que o referido anel de 4 a 6 membros é substituído com de um a dois substituintes independentemente selecionado do grupo consistindo de hidróxi e halogênio;

 R¹⁰³ é selecionado do grupo consistindo de heterociclil C₃-C₁₀ substituído com dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de R⁶² e R⁶³, cicloalquil C₃-C₁₀ substituído com R³⁰ e R³¹, aril substituído com R³⁰ e R³¹, heteroaril substituído com dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de R⁶² e R⁶³, -C(=O)R⁹³, -CH(OH)-R³³, -C(=O)-NR⁹⁴R⁹⁵, -NR³⁶C(=O)R³⁷, -OR³⁸, -SR³⁸, -S(=O)₂R³⁹, -

35

$S(=O)_2NR^{34}R^{35}$, $-NR^{34}S(=O)_2-R^{40}$, $-NR^{24}R^{25}-$, $-NR^{34}C(=O)-NR^{34}R^{35}$, $-C=C$ substituído com R^{41} e R^{42} , W e $-C\equiv C$ substituído com R^{43} ;

W é selecionado do grupo consistindo de pirrolidinona, tetraidropirano, 1,4-dioxano, aziridinona, azetidionona, piperidinona, tiazol, imidazol, tetraidrofurano e oxepano;

5 R^{93} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, heterociclil C_3C_{10} , cicloalquil C_3-C_{10} , aril e heteroaril, em que os referidos heterociclil C_3C_{10} , cicloalquil C_3-C_{10} , aril e heteroaril são opcionalmente substituídos com um, dos ou três R^{58} independentemente selecionados;

10 R^{94} e R^{95} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, cicloalquil C_3C_{10} e heteroaril, em que os referidos cicloalquil C_3C_{10} e heteroaril são opcionalmente substituídos com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio, metil, etil e hidróxi; ou R^{94} e R^{95} juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel de 4 a 6 membros, em que o referido anel de 4 a 6 membros é opcionalmente substituído com de um a dois substituintes
15 independentemente selecionados do grupo consistindo de hidróxi ou halogênio;

R^{62} é selecionado do grupo consistindo de halogênio, $-C(=O)OH$, $-CH(OH)-R^{47}$, $-C(=O)-NR^{48}R^{49}$, $-NR^{48}C(=O)R^{46}$, $-SR^{49}$, $-S(=O)_2R^{50}$, $-S(=O)_2NR^{48}R^{49}$, $-NR^{48}S(=O)_2R^{50}$, $-NR^{48}C(=O)-NR^{48}R^{49}$, $-C=C-R^{51}R^{52}$, $-C\equiv C-R^{53}$, CH_2CH_2OH , $-CH_2CH_2OH$, heterociclil C_3C_{10} substituído com R^{54} , cicloalquil C_3C_{10} substituído com R^{55} , aril substituído com R^{56} e R^{57} e
20 heteroaril substituído com R^{56} e R^{57} ;

R^{63} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, $=O$, halogênio, hidróxi, trifluormetil, $-CN$, oxo, $-C(=O)OH$, $-S(=O)_2R^{59}$, $-S(=O)_2NR^{60}R^{61}$, $-S(=O)NR^{60}R^{61}$ ciclopropil, $-OR^{59}$, $-SR^{59}$, alquil- C_1-C_6 , $-C(=O)NR^{60}R^{61}$, $-NR^{60}C(=O)NR^{61}R^{60}$, $-NR^{60}S(=O)_2R^{59}$, e $-N(C=O)R^{59}$;

um sal seu com um ácido ou base farmacologicamente aceitável, o qualquer isômero
25 ótico ou mistura de isômeros óticos, incluindo uma mistura racêmica, ou quaisquer formas tautoméricas.

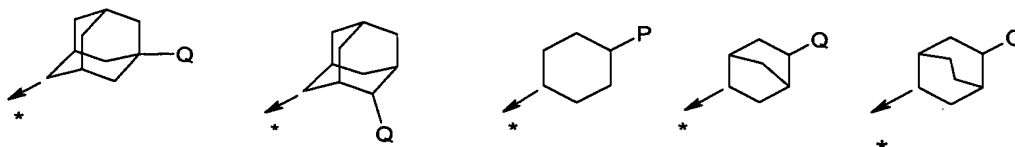
3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que Y é selecionado do grupo consistindo de $-CR^{72}R^{73}-O-CR^{70}R^{71}-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-S-CR^{70}R^{71}-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-S(=O)_2-CR^{70}R^{71}-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-NR^{25}-S(=O)_2-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-CR^{70}R^{71}-S(=O)_2-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-CR^{70}R^{71}-O-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-CR^{70}R^{71}-S-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-CR^{70}R^{71}-NR^{25}-R^3$, $-O-CR^{44}R^{45}-S(=O)_2-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-O-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-S-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-S(=O)_2-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-NR^{25}-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-S(=O)_2-R^3$, $-O-R^{103}$, $-O-CR^{44}R^{45}$, $-O-CR^{44}R^{45}-R^{103}$, $-CR^{72}R^{73}-CR^{44}R^{45}-R^{103}$, $-O-CR^{44}R^{45}-CR^{70}R^{71}-R^{103}$, $-CR^{72}R^{73}-CR^{44}R^{45}-CR^{70}R^{71}-R^{103}$, e $-CR^{72}R^{73}-R^{103}$.
30

4. Composto, de acordo com a reivindicação 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que Y é selecionado do grupo consistindo de $-CR^{72}R^{73}-O-CR^{70}R^{71}-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-S-CR^{70}R^{71}-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-S(=O)_2-CR^{70}R^{71}-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-NR^{25}-S(=O)_2-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-CR^{70}R^{71}-S(=O)_2-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-CR^{70}R^{71}-O-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-CR^{70}R^{71}-S-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-CR^{70}R^{71}-NR^{25}-R^3$, $-O-CR^{44}R^{45}-$
35

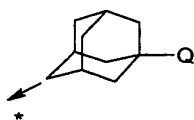
$S(=O)_2-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-O-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-S-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-S(=O)_2-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-NR^{25}-R^3$, $-CR^{72}R^{73}-S(=O)_2-R^3$, $-O-R^{103}$, $-O-CR^{44}R^{45}-R^{103}$, $-CR^{72}R^{73}-CR^{44}R^{45}-R^{103}$, $-O-CR^{44}R^{45}-CR^{70}R^{71}-R^{103}$, $-CR^{72}R^{73}-CR^{44}R^{45}-CR^{70}R^{71}-R^{103}$ e $-CR^{72}R^{73}-R^{103}$.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **5** **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio e metil.

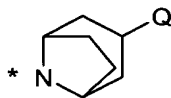
6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **6** **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^2 é selecionado do grupo consistindo de:



7. Composto, de acordo com a reivindicação 5, **7** **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^2 é



8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **8** **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 e R^2 , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, é



9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 8, **9** **15** **CARACTERIZADO** pelo fato de que Q é um grupo hidroxil.

10. Composto, de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 8, **10** **20** **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^{62} é selecionado do grupo consistindo de fluoreto, cloreto, alquil C_1C_6 , $-C(=O)OH$, $-CH(OH)-R^{47}$, $-C(=O)-NR^{48}R^{49}$, $-NR^{48}C(=O)R^{46}$, $-SR^{49}$, $-S(=O)_2R^{50}$, $-S(=O)_2NR^{48}R^{49}$, $-NR^{48}S(=O)_2R^{50}$, $-NR^{48}C(=O)-NR^{48}R^{49}$, $-C=C-R^{51}R^{52}$, $-C\equiv C-R^{53}$ e CH_2CH_2OH , $-CH_2CH_2OH$.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 10, **11** **25** **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^{62} é selecionado do grupo consistindo de fluoreto, cloreto, $-C(=O)OH$, $-CH(OH)-R^{47}$, $-C(=O)-NR^{48}R^{49}$, $-NR^{48}C(=O)R^{46}$, $-SR^{49}$, $-S(=O)_2R^{50}$, $-S(=O)_2NR^{48}R^{49}$, $-NR^{48}S(=O)_2R^{50}$, $-NR^{48}C(=O)-NR^{48}R^{49}$, $-C=C-R^{51}R^{52}$, $-C\equiv C-R^{53}$, e CH_2CH_2OH , $-CH_2CH_2OH$.

12. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **12** **30** **CARACTERIZADO** pelo fato de que o referido composto é selecionado do grupo consistindo de N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-N-metil-3-fenotiloxibenzamida, N-(5-hidroxiadamantan-2-

il)-3-fenotiloxibenzamida, 3-Cicloexilmetóxi-N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-N-metil-benzamida, N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-N-metil-3-(1-metilbutóxi)-benzamida, N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-3-metóxi-N-metilbenzamida, N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-N-metil-3-(2-piridin-2-iletóxi)-benzamida, N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-3-(2-piridin-2-il-etóxi)-benzamida, 3-Benzilóxi-N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-benzamida, N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-3-(2-morfolin-4-il-etóxi)-benzamida, isoproplamida do ácido 4-{2-[3-(5-hidroxiadamantan-2-ilcarbamoil)-fenóxi]-etil}-piperidino-1-carboxílico, 3-[2-(1-ciclopropanossulfonilpiperidin-4-il)-etóxi]-N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-benzamida, 3-(6-cloropiridin-3-ilmetóxi)-N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-benzamida, N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-3-(tetraidropiran-4-ilmetóxi)-benzamida, N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-3-[2-(tetraidropiran-4-il)-etóxi]-benzamida, N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-3-[2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etóxi]-benzamida, N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-N-metil-3-(tetraidropiran-4-ilóxi)-benzamida, (3-hidróxi-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-[3-(tetraidropiran-4-ilmetóxi)-fenil]-metanona, (3-hidróxi-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-[3-[2-(tetraidropiran-4-il)-etóxi]-fenil]-metanona, (3-hidróxi-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-[3-(4-hidroxicicloexilmetóxi)-fenil]-metanona.

13. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser um agente útil para o tratamento, prevenção e/ou profilaxia de quaisquer condições, distúrbios e doenças, em que uma modulação ou uma inibição da atividade de 11 β HSD1 é benéfica.

14. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser um agente útil para o tratamento, prevenção e/ou profilaxia de quaisquer condições, distúrbios e doenças que sejam influenciadas por níveis de glicocorticoide intracelulares.

15. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser um agente útil para o tratamento, prevenção e/ou profilaxia de diabetes do tipo 2, tolerância à glicose prejudicada (IGT) e glicose de jejum prejudicada (IFG).

16. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de compreender, como ingrediente ativo, pelo menos um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 12, juntamente com um ou mais veículos ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

17. Uso de um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser para o preparo de uma composição farmacêutica para o tratamento, prevenção e/ou profilaxia de diabetes do tipo 2, tolerância à glicose prejudicada (IGT) e glicose de jejum prejudicada (IFG).

18. Método para o tratamento, prevenção e/ou profilaxia de quaisquer condições, distúrbios ou doenças, em que uma modulação ou uma inibição da atividade de 11 β HSD1 é

benéfica, o método sendo **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender a administração a um indivíduo necessitado disso de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12.

RESUMO

“N-ADAMANTIL BENZAMIDAS COMO INIBIDORES DE 11-BETA-HIDROXIESTERÓIDE DESIDROGENASE”

5 São descritos novos inibidores à base de benzamida substituída, seus usos na terapia, composições farmacêuticas compreendendo os compostos, o uso dos referidos compostos na produção dos medicamentos e métodos terapêuticos compreendendo a administração dos referidos compostos. Os presentes compostos modulam a atividade de 11 β -hidroxisteróide desidrogenase tipo 1 (11 β HSD1) e são concordantemente úteis no tratamento de doenças nas quais tal modulação é benéfica, tal como a síndrome metabólica.