

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

(21) **PI0619446-0 A2**

(22) Data de Depósito: 04/12/2006
(43) Data da Publicação: 04/10/2011
(RPI 2126)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 471/10
A61K 31/438

(54) **Título:** COMPOSTOS DE LACTAMA, SUAS COMPOSIÇÕES E MÉTODO DE MODULAÇÃO DA ATIVIDADE DE 11BHSD1

(30) **Prioridade Unionista:** 05/12/2005 US 60/742,353, 26/05/2006 US 60/808,678

(73) **Titular(es):** Incyte Corporation

(72) **Inventor(es):** Ding-Quan Qian, Jincong Zhuo, Wenqing Yao

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2006046309 de 04/12/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/067504 de 14/06/2007

(57) **Resumo:** COMPOSTOS DE LACTAMA, SUAS COMPOSIÇÕES E MÉTODO DE MODULAÇÃO DA ATIVIDADE DE 11BHSD1. A presente invenção refere-se a inibidores de 11- β hidroxil esteróide desidrogenase tipo 1 e as composições farmacêuticas das mesmas. Os compostos da invenção podem ser úteis no tratamento de várias doenças associadas com expressão ou atividade de 11- β hidroxil esteróide desidrogenase tipo 1.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS DE LACTAMA, SUAS COMPOSIÇÕES E MÉTODO DE MODULAÇÃO DA ATIVIDADE DE 11BHSD1**".

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção refere-se a moduladores de 11- β hidroxil esteróide desidrogenase tipo 1 (11 β HSD1), suas composições e métodos de uso dos mesmos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

10 Glucocorticóides são hormônios esteróide que têm a habilidade em modular uma pletera de processos biológicos incluindo desenvolvimento, neurobiologia, inflamação, pressão sangüínea e metabolismo. Em seres humanos, o glucocorticóide endogenamente produzido primário é cortisol. Dois membros da superfamília de receptor de hormônio nuclear, receptores de glucocorticóide (GR) e receptor de mineralcorticóide (MR), são os mediadores-chave de função de cortisol *in vivo*. Esses receptores possuem a habilidade em modular diretamente transcrição através de domínios dedo de zinco de ligação de DNA e domínios de ativação transcripcional. Esta funcionalidade, no entanto, é dependente do receptor tendo primeiro se ligado a ligante (cortisol); deste modo, esses receptores são freqüentemente referidos como 'fatores de transcrição dependentes de ligante'.

20 Cortisol é sintetizado na zona fasciculada do córtex adrenal sob o controle de um circuito de *feedback* neuroendócrino de curto prazo chamado o eixo hipotalâmico-pituitária-adrenal (HPA). Produção adrenal de cortisol acontece sob o controle de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), um fator produzido e secretado pela pituitária anterior. Produção de ACTH na pituitária anterior é em si altamente regulada, sendo direcionada por hormônio de liberação de corticotropina (CRH) produzido pelo núcleo paraventricular do hipotálamo. O eixo HPA funciona para manter as concentrações de cortisol em circulação dentro de limites restritos, com acionamento progressivo no máximo diurno ou durante períodos de estresse sendo rapidamente atenuado por alça de *feedback* negativo resultante da habilidade do cortisol em suprimir a produção de ACTH na pituitária anterior e produção de CRH no hipotálamo.

A importância do eixo HPA em controle de excursões de glucocorticóide é evidente a partir do fato de que rompimento desta homeostase por secreção ou ação ou em excesso ou deficiente resulta em síndrome de Cushing ou doença de Addison, respectivamente (Miller e Chrousos (2001) *Endocrinology and Metabolism*, Eds. Feling and Frohman (McGraw-Hill, New York), 4ª Ed., 387-524). Interessantemente, o fenótipo de pacientes com síndrome de Cushing lembra muito aquele da síndrome metabólica de Reaven (também conhecida como Síndrome X ou síndrome de resistência à insulina) incluindo obesidade visceral, intolerância à glicose, resistência à insulina, hipertensão e hiperlipidemia (Reaven (1993) *Ann. Rev. Med.* 44:121-131). Paradoxalmente, no entanto, níveis de glucocorticóide em circulação são tipicamente normais em pacientes com síndrome metabólica.

Por décadas, os determinantes principais de ação de glucocorticóide eram acreditados estar limitados a três fatores primários: 1) níveis de glucocorticóide em circulação (direcionado principalmente pelo eixo HPA), 2) ligação de proteína de glucocorticóides em circulação (até 95%) e 3) densidade de receptor intracelular dentro de tecidos alvo. Recentemente, um quarto determinante de função de glucocorticóide foi identificado: metabolismo de pré-receptor específico de tecido. As enzimas 11-beta hidroxisteróide desidrogenase tipo 1 (11 β HSD1) e 11-beta hidroxisteróide desidrogenase tipo 2 (11 β HSD2) catalisam a interconversão de cortisol ativo (corticosterona em roedores) e inativam cortisona (11-desidrocorticosterona em roedores). 11 β HSD1 foi mostrada ser uma redutase dependente de NADPH, catalisando a ativação de cortisol a partir de cortisona inerte (Low e outros, (1994), *J. Mol. Endocrin.* 13:167-174); por outro lado, 11 β HSD2 é uma desidrogenase dependente de NAD, catalisando a inativação de cortisol em cortisona (Albiston e outros (1994) *Mol. Cell. Endocrin.* 105:R11-R17). A atividade dessas enzimas tem profundas conseqüências sobre a biologia do glucocorticóide conforme evidente pelo fato de que mutações em qualquer gene causa patologia humana. Por exemplo, 11 β HSD2 é expressa em tecidos sensíveis à aldosterona tal como o nefron distal, glândula salivar e mucosa colônica, onde sua atividade de cortisol desidrogenase serve para proteger o

receptor mineralcorticóide intrinsecamente não-seletivo de ocupação ilícita pelo cortisol (Edwards e outros (1998) *Lancet* 2:986-989). Indivíduos com mutações em 11 β HSD2 são deficientes nesta atividade de inativação de cortisol e, como resultado, apresentam com uma síndrome de excesso mineralcorticóide aparente (também referida como 'SAME') caracterizada por hipertensão, hipocalemia e retenção de sódio (Wilson e outros (1998) *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 95:10200-10205). Da mesma maneira, mutações em 11 β HSD1 e uma enzima de geração de NADPH co-localizada, hexose 6-fosfato desidrogenase (H6PD), podem resultar em deficiência em cortisona redutase (também conhecida como CRD; Draper e outros (2003) *Nat. Genet.*, 34:434-439). Pacientes com CRD excretam virtualmente todos os glucocorticóides como metabólitos de cortisona (tetraidrocortisona) com metabólitos de cortisol poucos ou ausentes (tetraidrocortisóis). Quando provocados com cortisona oral, pacientes CRD exibem concentrações de cortisol no plasma anormalmente baixas. Esses indivíduos se apresentam com excesso de androgênio mediado por ACTH (hirsutismo, irregularidade menstrual, hiperandrogenismo), um fenótipo lembrando síndrome do ovário policístico (PCOS).

Dada a habilidade de 11 β HSD1 em gerar cortisol a partir de cortisona em circulação inerte, atenção considerável foi dada a seu papel na amplificação de função glucocorticóide. 11 β HSD1 é expressa em muitos tecidos ricos em GR-chave, incluindo tecidos de importância metabólica considerável tal como fígado, adiposo e músculo esquelético, e, como tal, foi postulada auxiliar na potencialização específica de tecido de antagonismo de função de insulina mediado por glucocorticóide. Considerando a) a similaridade fenotípica entre excesso de glucocorticóide (síndrome de Cushing) e a síndrome metabólica com glucocorticóides em circulação normais na última, bem como b) a habilidade de 11 β HSD1 em gerar cortisol ativo a partir de cortisona inativa de uma maneira específica de tecido, foi sugerido que obesidade central e as complicações metabólicas associadas em síndrome X resultam de atividade aumentada de 11 β HSD1 dentro do tecido adiposo, resultando em 'Doença de Cushing do omentum' (Bujalska e outros (1997) *Lancet* 349:1210-1213). Na verdade, 11 β HSD1 foi mostrada ser supra-

regulada em tecido adiposo de roedores e seres humanos obesos (Livingstone e outros (2000) *Endocrinology*, 131:560-563; Rask e outros, (2001), *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 86:1418-1421; Lidsay e outros (2003), *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 88:2738-2744; Wake e outros (2003), *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 88:3983-3988).

Apoio adicional a esta noção vem de estudos em modelos de camundongos transgênicos. Superexpressão específica de adiposo de 11 β HSD1 sob o controle do promotor aP2 em camundongos produz um fenótipo acentuadamente reminiscente de síndrome metabólica humana (Masuzaki e outros (2001), *Science* 294:2166-2170; Masuzaki e outros (2003), *J. Clin. Invest.* 112:83-90). Importante, este fenótipo acontece sem um aumento em corticosterona em circulação, mas ao invés é direcionada por uma produção local de corticosterona dentro de depósitos adiposos. A atividade aumentada de 11 β HSD1 nesses camundongos (2-3 vezes) é muito similar àquela observada em obesidade humana (Rask e outros (2001), *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 86:1418-1421). Isto sugere que conversão mediada por 11 β HSD1 local de glucocorticóide inerte em glucocorticóide ativo pode ter influências profundas em sensibilidade à insulina de todo o corpo.

Com base nesses dados, seria previsto que a perda de 11 β HSD1 levaria a um aumento na sensibilidade à insulina e tolerância à glicose devido a uma deficiência específica de tecido em níveis de glucocorticóide ativo. Isto é, na verdade, o caso conforme mostrado em estudos com camundongos deficientes em 11 β HSD1 produzidos através de recombinação homóloga (Kotelevstev e outros (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 94:14924-14929; Morton e outros (2001) *J. Biol. Chem.* 276:41293-41300; Morton e outros (2004) *Diabetes* 53:931-938). Esses camundongos são completamente destituídos de atividade de 11-ceto redutase, confirmando que 11 β HSD1 codifica a única atividade capaz de gerar corticosterona ativa a partir de 11-desidrocorticosterona inerte. Camundongos deficientes em 11 β HSD1 são resistentes à hiperglicemia induzida por dieta e estresse, exibem indução atenuada de enzimas gluconeogênicas hepáticas (PEPCK, G6P), mostram sensibilidade à insulina aumentada dentro de adiposo e têm um perfil de lipídeo aperfeiçoa-

do (triglicerídeos diminuídos e HDL cardioprotetor aumentado). Adicionalmente, esses animais mostram resistência à obesidade induzida por dieta com muita gordura. Ainda, superexpressão de tecido adiposo da enzima 11-beta desidrogenase, 11 β HSD2, que inativa corticosterona intracelular em 11-desidrocorticosterona, similarmente atenua ganho de peso em dieta com muita gordura, melhora a tolerância à glicose e aumenta a sensibilidade à insulina. Tomados juntos, esses estudos de camundongo transgênicos confirmam um papel para reativação local de glucocorticóides em controle de sensibilidade à insulina hepática e periférica, e sugere que inibição de atividade de 11 β HSD1 pode prover benefício em tratamento de vários distúrbios relacionados com glucocorticóide, incluindo obesidade, resistência à insulina, hiperglicemia e hiperlipidemia.

Dados em apoio desta hipótese foram publicados. Recentemente, foi descrito que 11 β HSD1 desempenha um papel na patogênese de obesidade central e aparecimento da síndrome metabólica em seres humanos. Expressão aumentada do gene de 11 β HSD1 está associada com anormalidades metabólicas em mulheres obesas e que expressão aumentada deste gene é suspeita de contribuir para a conversão local aumentada de cortisona em cortisol em tecido adiposo de indivíduos obesos (Engeli e outros (2004) *Obes. Res.*, 12:9-17).

Uma nova classe de inibidores de 11 β HSD1, os arilsulfonamidotriazóis, foi mostrada melhorar a sensibilidade à insulina hepática e reduzir níveis de glicose no sangue em linhagens hiperglicêmicas de camundongos (Barf e outros (2002) *J. Med. Chem.*, 45:3813-3815; Alberts e outros, *Endocrinology* (2003) 144:4755-4762). Adicionalmente, foi recentemente relatado que esses inibidores seletivos de 11 β HSD1 podem melhorar hiperglicemia severa em camundongos obesos geneticamente diabéticos. Dados usando uma série estruturalmente distinta de compostos, os adamantil triazóis (Hermanowski-Vosatka (2005) *J. Exp. Med.* 202:517-527), também indicam eficácia em modelos de roedor de resistência à insulina e diabetes, e ilustram ainda eficácia em modelos de camundongo de aterosclerose, talvez sugerindo efeitos locais de corticosterona na parede de vaso de roedor. Des-

te modo, 11 β HSD1 é um alvo farmacêutico promissor para o tratamento de Síndrome Metabólica (Masuzaki e outros (2003) *Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord.* 3:255-62).

A. Obesidade de síndrome metabólica

5 Conforme acima descrito, linhas múltiplas de evidência sugerem que inibição de atividade de 11 β HSD1 pode ser eficaz no combate de obesidade e/ou aspectos do grupo de síndrome metabólica, incluindo intolerância à glicose, resistência à insulina, hiperglicemia, hipertensão, hiperlipidemia e/ou aterosclerose/doença cardíaca coronária. Glucocorticóides são antago-

10 nistas conhecidos de ação de insulina, e reduções em níveis de glucocorticoide locais através da inibição de conversão de cortisona em cortisol intracelular deve aumentar a sensibilidade à insulina hepática e/ou periférica e potencialmente reduzir adiposidade visceral. Conforme acima descrito, camundongos inativados em 11 β HSD1 são resistentes à hiperglicemia, exibem

15 indução atenuada de enzimas gluconeogênicas hepáticas-chave, mostram sensibilidade à insulina acentuadamente aumentada dentro de adiposo e têm um perfil de lipídeo aperfeiçoado. Adicionalmente, esses animais mostram resistência à obesidade induzida por dieta com muita gordura (Kotelevstev e outros (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 94:14924-14929; Morton e

20 outros (2001), *J. Biol. Chem.*, 276:41293-41300; Morton e outros (2004), *Diabetes* 53:931-938). Estudos farmacológicos *in vivo* com estruturas químicas múltiplas confirmaram o papel crítico para 11 β HSD1 em regulação de resistência à insulina, intolerância à glicose, dislipidemia, hipertensão e aterosclerose. Deste modo, inibição de 11 β HSD1 é prevista ter efeitos benéficos múltiplos no fígado, adiposo, músculo esquelético e coração, particularmente re-

25 lacionados com alívio de componente(s) da síndrome metabólica e/ou doença da artéria coronária.

B. Função pancreática

30 Glucocorticóides são conhecidos inibir a secreção estimulada por glicose de insulina a partir de células beta-pancreáticas (Billaudel e Sutter (1979) *Horm. Metab. Res.* 11:555-560). Em ambos ratos *fa/fa* Zucker com síndrome de Cushing e diabéticos, secreção de insulina estimulada por gli-

cose é acentuadamente reduzida (Ogawa e outros (1992), *J. Clin. Invest.* 90:497-504). mRNA e atividade de 11 β HSD1 foram relatados nas células de ilha pancreática de camundongos ob/ob e inibição desta atividade com carbenoxolona, inibidor de 11 β HSD1, melhora a liberação de insulina estimulada por glicose (Davani e outros (2000), *J. Biol. Chem.*, 275:34841-34844). Deste modo, inibição de 11 β HSD1 é prevista ter efeitos benéficos sobre o pâncreas, incluindo o aumento de liberação de insulina estimulada por glicose e o potencial para atenuação de descompensação de célula-beta pancreática.

C. Cognição e demência

10 Dano cognitivo leve é uma característica comum de envelhecimento que pode ser por último relacionado à progressão de demência. Em ambos animais e seres humanos envelhecidos, diferenças interindividuais em função cognitiva geral têm sido relacionadas à variabilidade em exposição a longo prazo a glucocorticóides (Lupien e outros (1998), *Nat. Neurosci.* 15 1:69-73). Ainda, desregulagem do eixo HPA resultando em exposição crônica a excesso de glucocorticóide em certas subregiões do cérebro foi proposta contribuir para o declínio de função cognitiva (McEwen e Sapolsky (1995) *Curr. Opin. Neurobiol.*, 5:205-216). 11 β HSD1 é abundante no cérebro, e é expressa em subregiões múltiplas incluindo o hipocampo, córtex frontal e 20 cerebelo (Sandeep e outros (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 101(17):6734-6739). Tratamento de células hipocampais primárias com o inibidor de 11 β HSD1 carbenoxolona protege as células de exacerbação mediada por glucocorticóide de neurotoxicidade de aminoácido excitatória (Rajan e outros (1996), *J. Neurosci.*, 16:65-70). Adicionalmente, camundongos deficientes em 11 β HSD1 25 são protegidos de disfunção hipocampal associada com glucocorticóide que está associada com envelhecimento (Yau e outros (2001) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 98:4716-4721). Em dois estudos cruzados controlados com placebo, duplamente cego, aleatorizados, administração de carbenoxolona melhora fluência verbal e memória verbal (Sandeep e outros (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 101(17):6734-6739). Então, inibição de 11 β HSD1 é prevista reduzir exposição a glucocorticóides no cérebro e proteger contra efeitos de glucocorticóides prejudiciais sobre função neuronal, incluindo dano cognitivo, demên-

cia e/ou depressão.

D. Pressão intra-ocular

Glucocorticóides podem ser usados tópicos e sistemicamente para uma ampla faixa de condições em oftalmologia clínica. Uma complicação particular com esses regimes de tratamento é glaucoma induzido por corticosteróide. Esta patologia é caracterizada por um aumento significativo em pressão intra-ocular (IOP). Em sua forma mais avançada e não-tratada, IOP pode levar à perda de campo visual parcial e eventualmente cegueira. IOP é produzida através da relação entre produção de humor aquoso e drenagem. Produção de humor aquoso acontece nas células epiteliais não-pigmentadas (NPE) e sua drenagem é através das células da rede trabecular. 11 β HSD1 foi localizada para células NPE (Stokes e outros (2000) *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 41:1629-1683; Rauz e outros (2001) *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 42:2037-2042) e sua função é provavelmente relevante para a amplificação de atividade de glucocorticóide dentro dessas células. Esta noção foi confirmada pela observação de que concentração de cortisol livre excede muito aquela de cortisona no humor aquoso (razão 14:1). A significância funcional de 11 β HSD1 no olho foi avaliada usando o inibidor carbenoxolona em voluntários saudáveis (Rauz e outros (2001) *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 42:2037-2042). Após sete dias de tratamento com carbenoxolona, IOP foi reduzida em 18%. Então, inibição de 11 β HSD1 no olho é prevista reduzir as concentrações de glucocorticóide locais e IOP, produzindo efeitos benéficos no tratamento de glaucoma e outros distúrbios visuais.

E. Hipertensão

Substâncias hipertensivas derivadas de adipócito tal como leptina e angiotensinogênio foram propostas estar envolvidas na patogênese de hipertensão relacionada com obesidade (Matsuzawa e outros (1999) *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 892:146-154; Wajchenberg (2000) *Endocr. Rev.* 21:697-738). Leptina, que é secretada em excesso em um camundongo transgênico aP2-11 β HSD1 (Masuzaki e outros (2003) *J. Clinical Invest.* 112:83-90), pode ativar vários cursos do sistema nervoso simpático, incluindo aqueles que regulam pressão sanguínea (Matsuzawa e outros (1999) *Ann. N.Y. Acad. Sci.*

892:146-154). Adicionalmente, o sistema renina-angiotensina (RAS) foi mostrado ser um determinante principal de pressão sangüínea (Walker e outros (1979) *Hypertension* 1:287-291). Angiotensinogênio, que é produzido no fígado e no tecido adiposo, é o substrato-chave para renina e direciona ativação de RAS. Níveis de angiotensinogênio no plasma são acentuadamente elevados em um camundongo transgênico aP2-11 β HSD1, como o são angiotensina II e aldosterona (Masuzaki e outros (2003) *J. Clinical Invest.* 112:83-90). Essas forças provavelmente dirigem a pressão sangüínea elevada observada em um camundongo transgênico aP2-11 β HSD1. Tratamento desses camundongos com doses baixas de antagonista de receptor de angiotensina II abole a hipertensão (Masuzaki e outros (2003) *J. Clinical Invest.* 112:83-90). Este dado ilustra a importância de reativação de glucocorticóide local em tecido adiposo e fígado, e sugere que hipertensão pode ser causada ou exacerbada por atividade de 11 β HSD1. Deste modo, inibição de 11 β HSD1 e redução em níveis de glucocorticóide adiposo e/ou hepático são previstas ter efeitos benéficos sobre hipertensão e distúrbios cardiovasculares relacionados com hipertensão.

F. Doença óssea

Glucocorticóides podem ter efeitos adversos sobre tecidos esqueléticos. Exposição continuada a doses de glucocorticóide mesmo moderadas pode resultar em osteoporose (Cannalis (1996) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 81:3441-3447) e risco aumentado de fraturas. Experimentos *in vitro* confirmam os efeitos prejudiciais de glucocorticóides em ambas células de reabsorção óssea (também conhecidas como osteoclastos) e células de formação de osso (osteoblastos). 11 β HSD1 foi mostrada estar presente em culturas de osteoblastos primários humanos bem como células de osso adulto, provavelmente uma mistura de osteoclastos e osteoblastos (Cooper e outros (2000) *Bone* 27:375-381), e o inibidor de 11 β HSD1 carbenoxolona foi mostrado atenuar os efeitos negativos de glucocorticóides sobre a formação de nódulo ósseo (Bellows e outros (1998) *Bone* 23:119-125). Então, inibição de 11 β HSD1 é prevista diminuir a concentração de glucocorticóide local dentro de osteoblastos e osteoclastos, produzindo efeitos benéficos em várias for-

mas de doença óssea, incluindo osteoporose.

Inibidores de molécula pequena de 11 β HSD1 estão sendo atualmente desenvolvidos para tratar ou prevenir doenças relacionadas com 11 β HSD1 tal como aquelas doenças descritas acima. Por exemplo, certos
5 inibidores baseados em amida são relatados nos WO 2004/089470, WO 2004/089896, WO 2004/056745 e WO 2004/065351. Outros inibidores baseados em amida são relatados nas Pub. U.S. Nos. 2005/0282858, 2005/0288317, 2005/0288329, 2005/0288338 e 2006/0004049. Antagonistas de 11 β HSD1 foram também avaliados em testes clínicos humanos (Kurukulasuriya e outros (2003) *Curr. Med. Chem.* 10:123-53).
10

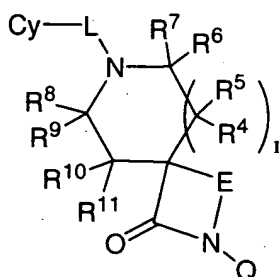
À luz dos dados experimentais indicando um papel para 11 β HSD1 em distúrbios relacionados com glucocorticóide, síndrome metabólica, hipertensão, obesidade, resistência à insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, diabetes tipo 2, aterosclerose, excesso de androgênio (hirsutismo, irregularidade
15 menstrual, hiperandrogenismo) e síndrome do ovário policístico (PCOS), agentes terapêuticos que têm como objetivo aumento ou supressão desses cursos metabólicos, através da modulação de transdução de sinal de glucocorticóide no nível de 11 β HSD1, são desejáveis.

Ainda, devido ao fato de MR se ligar à aldosterona (seu ligante natural) e cortisol com afinidades iguais, compostos que são criados para
20 interagir com o sítio ativo de 11 β HSD1 (que se liga à cortisona/cortisol) podem também interagir com o MR e agir como antagonistas. Devido ao fato do MR estar implicado em falência cardíaca, hipertensão e patologias relacionadas incluindo aterosclerose, arteriosclerose, doença da artéria coronária, trombose, angina, doença vascular periférica, dano da parede vascular e
25 derrame, antagonistas de MR são desejáveis e podem também ser úteis no tratamento de patologias cardiovasculares, renais e inflamatórias complexas incluindo distúrbios de metabolismo de lipídeo incluindo dislipidemia ou hiperlipoproteinemia, dislipidemia diabética, dislipidemia mista, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, bem como aquelas associadas com diabetes tipo
30 1, diabetes tipo 2, obesidade, síndrome metabólica e resistência à insulina e dano a órgão-alvo relacionado com aldosterona.

Conforme aqui evidenciado, há uma necessidade contínua de fármacos novos e aperfeiçoados que se direcionem à 11 β HSD1. Os compostos, composições e métodos descritos aqui ajudam a satisfazer essas e outras necessidades.

5 SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção provê, *inter alia*, compostos de Fórmula I:



I

ou seus sais ou pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis, onde membros constituintes são definidos aqui.

10 A presente invenção provê ainda composições compreendendo compostos da invenção, ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

A presente invenção provê ainda métodos de modulação de 11 β HSD1 através de contato de 11 β HSD1 com um composto da invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável.

15 A presente invenção provê ainda métodos de inibição de 11 β HSD1 através de contato de 11 β HSD1 com um composto da invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável.

20 A presente invenção provê ainda métodos de inibição da conversão de cortisona em cortisol em uma célula através de contato da célula com um composto da invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável.

A presente invenção provê ainda métodos de inibição da produção de cortisol em uma célula através de contato da célula com um composto da invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável.

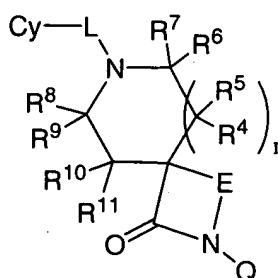
25 A presente invenção provê ainda métodos de tratamento de doenças associadas com atividade ou expressão de 11 β HSD1.

A presente invenção provê ainda compostos de Fórmula I para uso em terapia.

A presente invenção provê ainda compostos de Fórmula I para uso na preparação de um medicamento para uso em terapia.

5 DESCRIÇÃO DETALHADA

A presente invenção provê, *inter alia*, compostos de Fórmula I:



I

ou um sal ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável, onde:

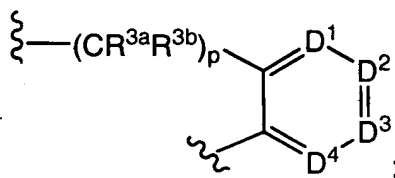
Cy é arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila, cada uma opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 -W-X-Y-Z;

10 L está ausente, $(CR^{12}R^{13})_{q1}$, $(CR^{12}R^{13})_{q1}O(CR^{12}R^{13})_{q2}$, $(CR^{12}R^{13})_{q1}S(CR^{12}R^{13})_{q2}$, $(CR^{12}R^{13})_{q1}SO_2(CR^{12}R^{13})_{q2}$, $(CR^{12}R^{13})_{q1}SO(CR^{12}R^{13})_{q2}$, $(CR^{12}R^{13})_{q1}CO(CR^{12}R^{13})_{q2}$ ou $(CR^{12}R^{13})_{q1}CONR^{2a}(CR^{12}R^{13})_{q2}$;

Q é $-(CR^1R^2)_m-A$;

15 A é cicloalquila, heterocicloalquila ou heteroarila, cada uma opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 -W'-X'-Y'-Z';

E é $-(CR^{3a}R^{3b})_{n1}-$, $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}CO-$, $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}OCO-$, $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}SO-$, $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}SO_2-$, $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}NR^{3c}-$, $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}CONR^{3c}-$, $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}NR^{3c}CO-$, ou um grupo da fórmula:



20 D¹, D², D³ e D⁴ são independentemente selecionados de N e CR¹⁵;

R¹, R² e R^{2a} são independentemente selecionados de H e C₁₋₈

alquila;

R^{3a} e R^{3b} são independentemente selecionados de H, halo, C_{1-4} alquila, C_{1-4} haloalquila, C_{2-4} alquenila e C_{2-4} alquinila;

R^{3c} é H, C_{1-4} alquila, C_{1-4} haloalquila, C_{2-4} alquenila, C_{2-4} alquinila
5 ou CO-(C_{1-4} alquila);

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} e R^{11} são independentemente selecionados de H, OC(O) R^a , OC(O)OR ^{b} , C(O)OR ^{b} , OC(O)NR ^{c} R ^{d} , NR ^{c} R ^{d} , NR ^{c} C(O) R^a , NR ^{c} C(O)OR ^{b} , S(O) R^a , S(O)NR ^{c} R ^{d} , S(O) $_2$ R ^{a} , S(O) $_2$ NR ^{c} R ^{d} , OR ^{b} , SR ^{b} , halo, C_{1-10} alquila, C_{1-10} haloalquila, C_{2-10} alquenila, C_{2-10} alquinila, arila,
10 cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila e heterocicloalquilalquila, onde a dita C_{1-10} alquila, C_{1-10} haloalquila, C_{2-10} alquenila, C_{2-10} alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila é opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 R^{14} ;

15 ou R^4 e R^5 junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um grupo cicloalquila ou heterocicloalquila de 3-14 membros que é opcionalmente substituído por R^{14} ;

ou R^6 e R^7 junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um grupo cicloalquila ou heterocicloalquila de 3-14 membros
20 que é opcionalmente substituído por R^{14} ;

ou R^8 e R^9 junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um grupo cicloalquila ou heterocicloalquila de 3-14 membros que é opcionalmente substituído por R^{14} ;

ou R^{10} e R^{11} junto com o átomo de carbono ao qual eles estão
25 ligados formam um grupo cicloalquila ou heterocicloalquila de 3-14 membros que é opcionalmente substituído por R^{14} ;

ou R^4 e R^6 junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um grupo cicloalquila fundido de 3-7 membros ou grupo heterocicloalquila fundido de 3-7 membros que é opcionalmente substituído por
30 R^{14} ;

ou R^6 e R^8 junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um grupo cicloalquila fundido de 3-7 membros ou grupo hete-

rocicloalquila fundido de 3-7 membros que é opcionalmente substituído por R^{14} ;

ou R^4 e R^9 juntos formam uma ponte C_{1-3} alquilenos que é opcionalmente substituída por R^{14} ;

5 ou R^4 e R^{10} juntos formam uma ponte C_{1-3} alquilenos que é opcionalmente substituída por R^{14} ;

ou R^6 e R^{10} juntos formam uma ponte C_{1-3} alquilenos que é opcionalmente substituída por R^{14} ;

10 ou R^9 e R^{10} juntos formam uma ponte C_{1-3} alquilenos que é opcionalmente substituída por R^{14} ;

R_{12} e R_{13} são independentemente selecionados de H, halo, C_{1-4} alquila, C_{1-4} haloalquila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ e $S(O)_2NR^cR^d$;

15 R^{14} é halo, C_{1-4} alquila, C_{1-4} haloalquila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ ou $S(O)_2NR^cR^d$;

20 R^{15} é H, halo, C_{1-4} alquila, C_{1-4} haloalquila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ ou $S(O)_2NR^cR^d$;

25 W, W' e W'' são independentemente selecionados de ausente, C_{1-6} alquilenila, C_{2-6} alquenilenila, C_{2-6} alquinilenila, O, S, NR^e , CO, COO, CONR^e, SO, SO₂, SONR^e e NR^eCONR^f, onde a dita C_{1-6} alquilenila, C_{2-6} alquenilenila ou C_{2-6} alquinilenila é opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de halo, OH, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} haloalcóxi, amino, C_{1-4} alquilamino e C_{2-8} dialquilamino;

30 X, X' e X'' são independentemente selecionados de ausente, C_{1-6} alquilenila, C_{2-6} alquenilenila, C_{2-6} alquinilenila, arila, cicloalquila, heteroarila e heterocicloalquila, onde a dita C_{1-6} alquilenila, C_{2-6} alquenilenila, C_{2-6} alquinilenila, arila, cicloalquila, heteroarila ou heterocicloalquila é opcionalmente

substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados de halo, oxo, CN, NO₂, OH, C₁₋₄ alcóxi, C₁₋₄ haloalcóxi, amino, C₁₋₄ alquilamino e C₂₋₈ dialquilamino.

5 Y, Y' e Y" são independentemente selecionados de ausente, C₁₋₆ alquilenila, C₂₋₆ alquenilenila, C₂₋₆ alquinilenila, O, S, NR^e, CO, COO, CONR^e, SO, SO₂, SONR^e e NR^eCONR^f, onde a dita C₁₋₆ alquilenila, C₂₋₆ alquenilenila, C₂₋₆ alquinilenila é cada uma opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de halo, OH, C₁₋₄ alcóxi, C₁₋₄ haloalcóxi, amino, C₁₋₄ alquilamino e C₂₋₈ dialquilamino;

10 Z, Z' e Z" são independentemente selecionados de H, halo, CN, NO₂, OH, C₁₋₄ alcóxi, C₁₋₄ haloalcóxi, amino, C₁₋₄ alquilamino, C₂₋₈ dialquilamino, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila e heterocicloalquila, onde a dita C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila ou heterocicloalquila é opcionalmente substituída
15 por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de halo, oxo, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₄ haloalquila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, halossulfanila, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, NR^eS(O)₂R^b, C(=NRⁱ)NR^cR^d, NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d,
20 S(O)₂R^b e S(O)₂NR^cR^d;

onde dois -W-X-Y-Z ligados ao mesmo átomo opcionalmente formam um grupo cicloalquila ou heterocicloalquila de 3-20 membros, cada um opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 -W"-X"-Y"-Z";

25 onde dois -W'-X'-Y'-Z' ligados ao mesmo átomo opcionalmente formam um grupo cicloalquila ou heterocicloalquila de 3-20 membros, cada um opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 -W"-X"-Y"-Z";

onde -W-X-Y-Z é outro que não H;

onde -W'-X'-Y'-Z' é outro que não H;

onde -W"-X"-Y"-Z" é outro que não H;

30 R^a, R^{a'} e R^{a''} são independentemente selecionados de H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila e heterocicloalquila, onde a dita C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ al-

quenila, C₂₋₆ alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila ou heterocicloalquila é opcionalmente substituída com H, OH, amino, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloalquila ou heterocicloalquila;

- 5 R^b, R^{b'} e R^{b''} são independentemente selecionados de H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila e heterocicloalquilalquila, onde a dita C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila é opcionalmente substituída com H, OH, amino, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ haloalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloalquila ou heterocicloalquila;

- 15 R^c e R^d são independentemente selecionados de H, C₁₋₁₀ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila e heterocicloalquilalquila, onde a dita C₁₋₁₀ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila é opcionalmente substituída com H, OH, amino, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ haloalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloalquila ou heterocicloalquila;

ou R^c e R^d junto com o átomo de N ao qual eles estão ligados formam um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros;

- 25 R^{c'} e R^{d'} são independentemente selecionados de H, C₁₋₁₀ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila e heterocicloalquilalquila, onde a dita C₁₋₁₀ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila é opcionalmente substituída com H, OH, amino, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ haloalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloalquila ou heterocicloalquila;

la;

ou R^{c'} e R^{d'} junto com o átomo de N ao qual eles estão ligados formam um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros;

R^{c''} e R^{d''} são independentemente selecionados de H, C₁₋₁₀ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila e heterocicloalquilalquila, onde a dita C₁₋₁₀ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila é opcionalmente substituída com H, OH, amino, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ haloalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloalquila ou heterocicloalquila;

ou R^{c'''} e R^{d'''} junto com o átomo de N ao qual eles estão ligados formam um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros;

R^e e R^f são independentemente selecionados H, C₁₋₁₀ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila e heterocicloalquilalquila, onde a dita C₁₋₁₀ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila é opcionalmente substituída com H, OH, amino, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ haloalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloalquila ou heterocicloalquila;

ou R^e e R^f junto com o átomo de N ao qual eles estão ligados formam um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros;

Rⁱ é H, CN ou NO₂;

m é 0, 1, 2 ou 3;

n1 é 1, 2, 3 ou 4;

n2 é 0, 1, 2, 3 ou 4;

p é 0, 1 ou 2;

q é 1, 2 ou 3;

q1 é 0, 1 ou 2;

q2 é 0, 1 ou 2; e

r é 1 ou 2.

Em algumas modalidades, quando Q é outro que não cicloalquila substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 OH, então L é outro que não CH₂, CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂, CH₂CHOH ou CH₂CO.

- 5 Em algumas modalidades, quando E é CONR^{3c} e m é 1, então A é outro que não heteroarila opcionalmente substituída.

Em algumas modalidades, Cy é arila ou heteroarila, cada uma opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 -W-X-Y-Z.

- 10 Em algumas modalidades, Cy é arila ou heteroarila, cada uma opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 -W-X-Y-Z onde W é O ou ausente, X está ausente e Y está ausente.

- 15 Em algumas modalidades, Cy é fenila, naftila, piridila, pirimidinila, triazinila, furanila, tiazolila, pirazinila, purinila, quinazolinila, quinolinila, isoquinolinila, pirrol[2,3-d]pirimidinila, ou 1,3-benzotiazolila, cada uma opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 -W-X-Y-Z.

- 20 Em algumas modalidades, Cy é fenila, naftila, piridila, pirimidinila, triazinila, furanila, tiazolila, pirazinila, purinila, quinazolinila, quinolinila, isoquinolinila, pirrol[2,3-d]pirimidinila ou 1,3-benzotiazolila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 halo, CN, NO₂, C₁₋₄ alcóxi, heteroarilóxi, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₄ haloalcóxi, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, C(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^eS(O)₂R^b, C₁₋₄ haloalquila, C₁₋₆ alquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila, onde cada uma da dita C₁₋₆ alquila, arila ou heteroarila é opcionalmente substituída por 1, 2, 3 halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₄ haloalquila, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)NR^cR^d, NR^cC(O)R^d ou COOR^a.

- 25 Em algumas modalidades, Cy é fenila, piridila, pirimidinila, pirazinila ou 1,3-benzotiazolila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 -W-X-Y-Z.

- 30 Em algumas modalidades, Cy é fenila, piridila, pirimidinila, pirazinila ou 1,3-benzotiazolila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 halo, CN, NO₂, C₁₋₄ alcóxi, heteroarilóxi, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₄ haloalcóxi, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, C(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^eS(O)₂R^b, C₁₋₄ haloalquila, C₁₋₆ alquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila, onde cada uma da dita

C₁₋₆ alquila, arila ou heteroarila é opcionalmente substituída por 1, 2, 3 halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₄ haloalquila, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)NR^cR^d, NR^cC(O)R^d ou COOR^a.

5 Em algumas modalidades, Cy é fenila, piridila, pirimidinila, pirazinila ou 1,3-benzotiazolila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 halo, CN, C₁₋₄ haloalquila, C₁₋₆ alquila ou arila, onde cada uma da dita C₁₋₆ alquila ou arila é opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₄ haloalquila ou CN.

10 Em algumas modalidades, Cy é cicloalquila ou heterocicloalquila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 -W-X-Y-Z.

Em algumas modalidades, Cy é cicloalquila ou heterocicloalquila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 -W-X-Y-Z onde W é O ou ausente, X está ausente e Y está ausente.

15 Em algumas modalidades, Cy é ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, adamantila, aziridinila, azetidinila, pirrolidina, piperidinila, piperizinila ou morfolinila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 -W-X-Y-Z.

20 Em algumas modalidades, Cy é ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, adamantila, aziridinila, azetidinila, pirrolidina, piperidinila, piperizinila ou morfolinila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 halo, CN, NO₂, C₁₋₄ alcóxi, heteroarilóxi, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₄ haloalcóxi, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, C(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^eS(O)₂R^b, C₁₋₄ haloalquila, C₁₋₆ alquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila, onde cada uma da dita C₁₋₆ alquila, arila ou heteroarila é opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3
25 halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₄ haloalquila, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)NR^cR^d, NR^cC(O)R^d ou COOR^a.

Em algumas modalidades, Cy é cicloexila ou piperidinila cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 -W-X-Y-Z.

Em algumas modalidades, L está ausente.

30 Em algumas modalidades, L é (CR¹²R¹³)_{q1}S(CR¹²R¹³)_{q2}, (CR¹²R¹³)_{q1}SO₂(CR¹²R¹³)_{q2} ou (CR¹²R¹³)_{q1}SO(CR¹²R¹³)_{q2}.

Em algumas modalidades, L é (CR¹²R¹³)_{q1}SO₂(CR¹²R¹³)_{q2}.

Em algumas modalidades, L é S, SO ou SO₂.

Em algumas modalidades, L é SO₂.

Em algumas modalidades, L é CO.

Em algumas modalidades, Q é A (isto é, m é 0).

5 Em algumas modalidades, Q é $-(CR^1R^2)_m$ - A e m são 1, 2 ou 3.

Em algumas modalidades, A é cicloalquila, heterocicloalquila ou heteroarila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 -W-X'-Y'-Z', onde W é O ou ausente, X' está ausente e Y' está ausente.

10 Em algumas modalidades, A é cicloalquila ou heterocicloalquila, cada uma opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 -W'-X'-Y'-Z'.

Em algumas modalidades, A é cicloalquila ou heterocicloalquila, cada uma opcionalmente substituída com 1 ou 2 -W'-X'-Y'-Z'.

15 Em algumas modalidades, A é cicloalquila ou heterocicloalquila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 OH, C₁₋₄ alcóxi, CN, C₁₋₄ alquila, -O-heteroarila, -(C₁₋₄ alquil)-OH, -(C₁₋₄ alquil)-CN, COOR^a, C(O)NR^cR^d ou NR^cC(O)OR^a.

Em algumas modalidades, A é cicloalquila opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 OH, C₁₋₄ alcóxi, CN, C₁₋₄ alquila, -O-heteroarila, -(C₁₋₄ alquil)-OH, -(C₁₋₄ alquil)-CN, COOR^a, C(O)NR^cR^d ou NR^cC(O)OR^a.

20 Em algumas modalidades, A é ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila ou adamantila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 OH, C₁₋₄ alcóxi, CN, C₁₋₄ alquila, -O- heteroarila, -(C₁₋₄ alquil)-OH, -(C₁₋₄ alquil)-CN, COOR^a, C(O)NR^cR^d ou NR^cC(O)OR^a.

25 Em algumas modalidades, A é ciclopentila ou cicloexila, cada uma substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 OH, C₁₋₄ alcóxi, -O-heteroarila ou -(C₁₋₄ alquil)-OH.

Em algumas modalidades, A é cicloexila substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 OH.

30 Em algumas modalidades, A é cicloexila substituída na posição 4 por pelo menos um -W-X'-Y'-Z'.

Em algumas modalidades, A é cicloexila substituída na posição 4 por pelo menos um OH, CN, ou -O-X'-Y'-Z'.

Em algumas modalidades, A é cicloexila substituída na posição 4 por 1 ou 2 OH.

Em algumas modalidades, A é cicloexila substituída na posição 4 por 1 OH.

- 5 Em algumas modalidades, A é cicloalquila ou heterocicloalquila, cada uma substituída com pelo menos dois -W-X'-Y'-Z', onde dois dos ditos pelo menos -W-X'-Y'-Z' são ligados ao mesmo átomo e junto com o átomo ao qual eles estão ligados formam um grupo cicloalquila ou heterocicloalquila de 3-20 membros, cada um opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 -W"-X"-Y"-Z".
- 10

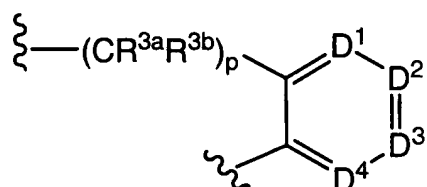
Em algumas modalidades, A é heteroarila opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 — W'-X'-Y'-Z'.

- Em algumas modalidades, A é piridila, pirimidinila, triazinila, furanila, tiazolila, pirazinila, purinila, quinazolinila, quinolinila, isoquinolinila, pirrol
- 15 [2,3-d]pirimidinila ou 1,3-benzotiazolila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 OR^a, SR^a, halo, CN, NO₂, C₁₋₄ alcóxi, heteroarilóxi, C₂₋₆ alquínila, C₁₋₄ haloalcóxi, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, C(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^eS(O)₂R^b, C₁₋₄ haloalquila, C₁₋₆ alquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila, onde cada uma da dita C₁₋₆ alquila, arila ou heteroarila é opcionalmente
- 20 substituída por 1, 2 ou 3 halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₄ haloalquila, CN, NO₂, OR³, SR^a, C(O)NR^cR^d, NR^cC(O)R^d ou COOR^a.

Em algumas modalidades, E é metileno, etileno ou propileno.

Em algumas modalidades, E é etileno.

Em algumas modalidades, E é um grupo de fórmula:



- 25 Em algumas modalidades, D¹, D², D³ e D⁴ são cada um CR¹⁵.
- Em algumas modalidades, um ou dois ou D¹, D², D³ e D⁴ são N.
- Em algumas modalidades, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ e R¹¹ são independentemente selecionados de H, OC(O)R^a, OC(O)OR^b, C(O)OR^b,

OC(O)NR^c R^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^a, NR^cC(O)OR^b, S(O)R^a, S(O)NR^cR^d, S(O)₂ R^a, S(O)₂NR^cR^d, OR^b, SR^b, halo, C₁₋₁₀ alquila, C₁₋₁₀ haloalquila, C₂₋₁₀ alquenila, C₂₋₁₀ alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila e heterocicloalquilalquila, onde
 5 a dita C₁₋₁₀ alquila, C₁₋₁₀ haloalquila, C₂₋₁₀ alquenila, C₂₋₁₀ alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila é opcionalmente substituída por R¹⁴.

Em algumas modalidades, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ e R¹¹ são, cada um, independentemente, H, OC(O)R^a, OC(O)OR^b, C(O)O^{Rb}, OC(O)
 10 NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^a, NR^cC(O)OR^b, S(O)R^a, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^a, S(O)₂NR^cR^d, OR^b, SR^b, C₁₋₁₀ alquila, C₁₋₁₀ haloalquila, C₂₋₁₀ alquenila, C₂₋₁₀ alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila.

Em algumas modalidades, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ e R¹¹ são
 15 cada um, independentemente, H, C₁₋₁₀ alquila ou C₁₋₁₀ haloalquila.

Em algumas modalidades, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ e R¹¹ são cada um H.

Em algumas modalidades, R^{3a} e R^{3b} são cada um H.

Em algumas modalidades, R^{2a} é H.

20 Em algumas modalidades, r é 1.

Em algumas modalidades, r é 2.

Em algumas modalidades, a soma de q1 e q2 é 0, 1 ou 2.

Em algumas modalidades, a soma de q1 e q2 é 0.

Em algumas modalidades, a soma de q' e q2 é 1.

25 Em algumas modalidades, R¹² e R¹³ são cada um H.

Em algumas modalidades, pelo menos um de R¹ e R² é C₁₋₄ alquila.

Em algumas modalidades, n1 é 2.

Em algumas modalidades, cada -W-X-Y-Z é, independentemente,
 30 te, -NR^eC(O)O-Z, -C(O)O-Z, -NR^eC(O)-Z, -CO-Z, -SO-Z, -SO₂-Z, -SONR^e-Z, -NR^eCONR^f-Z, halo, CN, NO₂, OH, C₁₋₄ alcóxi, C₁₋₄ haloalcóxi, amino, C₁₋₄ alquilamino, C₂₋₈ dialquilamino, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, ari-

la, cicloalquila, heteroarila ou heterocicloalquila, onde a dita C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila ou heterocicloalquila é opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-4} haloalquila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^3$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, ou $S(O)_2NR^cR^d$.

Em algumas modalidades, cada -W-X-Y-Z é, independentemente, -NHC(O)O- C_{1-4} alquila, -NHC(O)O- C_{1-4} alquinila, -C(O)O- C_{1-4} alquila, -NHC(O)- C_{1-4} alquila, -NHC(O)- C_{3-9} cicloalquila, halo, CN, NO_2 , OH, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} haloalcóxi, amino, C_{1-4} alquilamino, C_{2-8} dialquilamino, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila ou heterocicloalquila, onde a dita C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila ou heterocicloalquila é opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-4} haloalquila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, ou $S(O)_2NR^cR^d$.

Em algumas modalidades, cada -W-X-Y-Z é, independentemente, halo, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} alcóxi, $-NR^eC(O)O-Z$, $-C(O)O-Z$, $-NR^eC(O)-Z$ ou arila, onde a dita arila é opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 halo ou C_{1-4} haloalquila.

Em algumas modalidades, cada -W-X-Y-Z é, independentemente, halo, CN, C_{1-4} alquila, C_{1-4} haloalquila, C_{1-4} alcóxi, -NHC(O)O-(C_{1-4} alquila), -NHC(O)O-(C_{1-4} alquinila), -C(O)O-(C_{1-4} alquila), -NHC(O)-(C_{1-4} alquila), -NHC(O)-(C₃₋₉ cicloalquila) ou fenila, onde a dita fenila é opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 halo ou C_{1-4} haloalquila.

Em algumas modalidades, cada -W-X-Y-Z é, independentemente, halo, CN, NO_2 , C_{1-4} alcóxi, heteroarilóxi, C_{2-6} alquinila, C_{1-4} haloalcóxi, $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^eS(O)_2R^b$, C_{1-4} haloalquila, C_{1-6} alquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila, onde cada uma da dita C_{1-6} alquila, arila ou heteroarila é opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3

halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₄ haloalquila, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)NR^cR^d, NR^cC(O)R^d ou COOR^a.

Em algumas modalidades, cada -W-X-Y-Z é, independentemente, halo, CN, NO₂, C₁₋₄ alcóxi, piridin-2-ilóxi, piridin-3-ilóxi, piridin-4-ilóxi, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₄ haloalcóxi, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, C(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^eS(O)₂R^b, C₁₋₄ haloalquila, C₁₋₆ alquila, fenila, piridila, pirimidinila, isoxazolila, pirazolila, 1,2,3,6-tetraidro-piridinila, 2-oxo-(2H)-piridinila, 2-oxo-[1,3]oxazolidinila, 2-oxo-pirrolidinila, pirrolidinila, 2-oxopiperidinila ou 2-oxo-[1,3]oxazinila, onde cada uma da dita C₁₋₆ alquila, fenila, piridila, pirimidinila, isoxazolila, pirazolila, 1,2,3,6-tetraidro-piridinila, 2-oxo-(2H)-piridinila, 2-oxo-[1,3]oxazolidinila, 2-oxo-pirrolidinila, pirrolidinila, 2-oxopiperidinila ou 2-oxo-[1,3]oxazinila é opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₄ haloalquila, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)NR^cR^d, NR^cC(O)R^d ou COOR^a.

Em algumas modalidades, cada -W-X-Y-Z é, independentemente, arila ou heteroarila, onde cada uma da dita arila ou heteroarila é opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 halo, CN, C₁₋₄ alquila, fenila, piridila, C₁₋₄ alcóxi ou C₁₋₄ haloalquila.

Em algumas modalidades, cada -W-X-Y-Z é, independentemente, fenila, piridila ou quinolinila, onde cada uma da dita fenila, piridila, quinolinila é opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 halo, CN, C₁₋₄ alquila, fenila, C₁₋₄ alcóxi ou C₁₋₄ haloalquila.

Em algumas modalidades, cada -W'-X'-Y'-Z' é, independentemente, OH, CN, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, -O-Z', -C(O)-Z' ou -C(O)O-Z', onde a dita C₁₋₆ alquila, arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila é cada uma opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 halo, oxo, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₄ haloalquila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b ou S(O)₂NR^cR^d.

Em algumas modalidades, cada -W'-X'-Y'-Z' é, independentemente, OH, C₁₋₄ alcóxi, CN, C₁₋₄ alquila, -O-heteroarila, -(C₁₋₄ alquil)-CN,

COOR^a , $\text{C(O)NR}^c\text{R}^d$ ou $\text{NR}^c\text{C(O)OR}^a$.

Em algumas modalidades, cada $-\text{W}'-\text{X}'-\text{Y}'-\text{Z}'$ é, independentemente, halo, C_{1-4} alquila, CN, $\text{NR}^c\text{C(O)R}^d$ ou $\text{NR}^e\text{S(O)}_2\text{R}^b$.

Em algumas modalidades, cada $-\text{W}'-\text{X}'-\text{Y}'-\text{Z}'$ é, independentemente, OH, CN, halo, C_{1-6} alquila, $-\text{O}-$ heteroarila ou $\text{C(O)O}-\text{Z}'$.

Em algumas modalidades, cada $-\text{W}'-\text{X}'-\text{Y}'-\text{Z}'$ é, independentemente, OH, CN, halo, C_{1-6} alquila, $-\text{O}-$ heteroarila, ou $-\text{C(O)O}-\text{C}_{1-4}$ alquila.

Em algumas modalidades, cada $-\text{W}''-\text{X}''-\text{Y}''-\text{Z}''$ é halo, CN, NO_2 , OH, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} haloalcóxi, amino, C_{1-4} alquilamino, C_{2-8} dialquilamino, $\text{NR}^e\text{S(O)}_2\text{R}^b$, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila ou heterocicloalquila, onde a dita C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila ou heterocicloalquila é opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-4} haloalquila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , C(O)R^b , $\text{C(O)NR}^c\text{R}^d$, C(O)OR^a , OC(O)R^b , $\text{OC(O)NR}^c\text{R}^d$, NR^cR^d , $\text{NR}^c\text{C(O)R}^d$, $\text{NR}^c\text{C(O)OR}^3$, $\text{NR}^e\text{S(O)}_2\text{R}^b$, S(O)R^b , $\text{S(O)NR}^c\text{R}^d$, $\text{S(O)}_2\text{R}^b$ ou $\text{S(O)}_2\text{NR}^c\text{R}^d$.

Em algumas modalidades, cada $-\text{W}''-\text{X}''-\text{Y}''-\text{Z}''$ é halo, CN, NO_2 , OH, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} haloalcóxi, amino, C_{1-4} alquilamino, C_{2-8} dialquilamino, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila ou heterocicloalquila, onde a dita C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila ou heterocicloalquila é opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-4} haloalquila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , C(O)R^b , $\text{C(O)NR}^c\text{R}^d$, C(O)OR^a , OC(O)R^b , $\text{OC(O)NR}^c\text{R}^d$, NR^cR^d , $\text{NR}^c\text{C(O)R}^d$, $\text{NR}^c\text{C(O)OR}^a$, S(O)R^b , $\text{S(O)NR}^c\text{R}^d$, $\text{S(O)}_2\text{R}^b$ ou $\text{S(O)}_2\text{NR}^c\text{R}^d$.

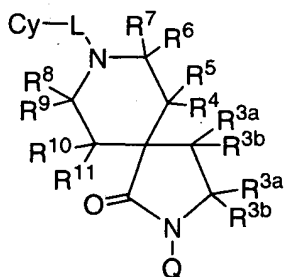
Em algumas modalidades, cada $-\text{W}''-\text{X}''-\text{Y}''-\text{Z}''$ é halo, CN, NO_2 , OH, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} haloalcóxi, amino, C_{1-4} alquilamino, C_{2-8} dialquilamino, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila ou heterocicloalquila.

Em algumas modalidades, Z, Z' e Z'' são independentemente selecionados de H, halo, CN, NO_2 , OH, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} haloalcóxi, amino,

- C_{1-4} alquilamino, C_{2-8} dialquilamino, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila e heterocicloalquila, onde a dita C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila ou heterocicloalquila é opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-4} haloalquila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^bR^d , $NR^bC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^eS(O)_2R^b$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, ou $S(O)_2NR^cR^d$.

Em algumas modalidades, compostos da invenção têm a Fórmula

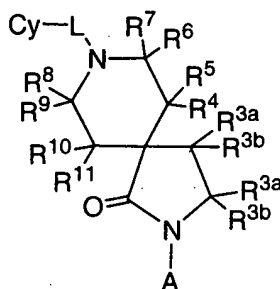
10. II:



II.

Em algumas modalidades, compostos da invenção têm a Fórmula

III:



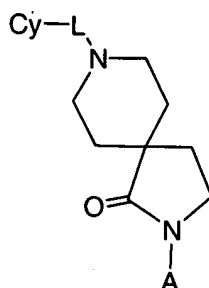
III.

Em algumas modalidades, compostos da invenção têm a Fórmula III onde L é ausente, SO_2 ou CO_2 .

15. Em algumas modalidades, compostos da invenção têm a Fórmula III onde L está ausente; e R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{3a} e R^{3b} são, cada um, independentemente, H, C_{1-4} alquila ou C_{1-4} haloalquila. Em algumas modalidades adicionais, R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{3a} e R^{3b} são,

cada um, independentemente H. Em modalidades ainda adicionais, A é cicloexila substituída por 1 ou 2 OH.

Em algumas modalidades, compostos da invenção têm a Fórmula IV:



IV

- Em algumas modalidades, compostos da invenção têm a Fórmula IV onde L é ausente, SO₂ ou CO₂. Em algumas modalidades adicionais, A é cicloexila substituída por 1 ou 2 OH. Em ainda outras modalidades, L é ausente e Cy é arila ou heteroarila; cada uma opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 -W-X-Y-Z.

- Em vários lugares no presente relatório descritivo, substituintes de compostos da invenção são descritos em grupos ou em faixas. É especificamente pretendido que a invenção inclua cada um e todas subcombinações individuais dos membros de tais grupos e faixas. Por exemplo, o termo "C₁₋₆ alquila" pretende aqui especifica e individualmente descrever metila, etila, C₃ alquila, C₄ alquila, C₅ alquila e C₆ alquila.

- É ainda compreendido que certas características da invenção que são, para clareza, descritas no contexto de modalidades separadas, podem ser também provida em combinação em uma única modalidade. Por outro lado, várias características da invenção que são, para brevidade, descritas no contexto de uma única modalidade, podem ser também providas separadamente ou em qualquer subcombinação adequada.

- Em vários lugares no presente relatório, substituintes de ligação são descritos. É especificamente pretendido que cada substituinte de ligação inclua ambas formas adiantada e reversa do substituinte de ligação. Por exemplo, -NR(CR'R")_n- inclui ambos NR(CRR)_n e -(CR'R")_nNR-. Onde a estrutura claramente requerer um grupo de ligação, as variáveis Markush lista-

das para este grupo são compreendidas ser grupos de ligação. Por exemplo, se a estrutura requerer um grupo de ligação (por exemplo, X de Fórmula I) e a definição de grupo Markush para esta variável listar "alquila", então é compreendido que "alquila" representa um grupo alquilenos de ligação.

5 O termo "n-membro" onde n é um inteiro tipicamente descreve o número de átomos de formação de anel em uma porção onde o número de átomos de formação de anel é n. Por exemplo, piperidinila é um exemplo de um anel heterocicloalquila de 6 membros e 1,2,3,4-tetraidro-naftaleno é um exemplo de um grupo cicloalquila de 10 membros.

10 Conforme aqui usado, o termo "alquila" refere-se a um grupo hidrocarbono saturado que é de cadeia reta ou ramificada. Exemplo de grupos alquila inclui metila (Me), etila (Et), propila (por exemplo, n-propila e isopropila), butila (por exemplo, n-butila, isobutila, t-butila), pentila (por exemplo, n-pentila, isopentila, neopentila) e similar. Um grupo alquila pode conter de a
15 partir de 1 a cerca de 20, de a partir de 2 a cerca de 20, de a partir de 1 a cerca de 10, de a partir de 1 a cerca de 8, de a partir de 1 a cerca de 6, de a partir de 1 a cerca de 4 ou de a partir de 1 a cerca de 3 átomos de carbono. O termo "alquilenila" refere-se a um grupo de ligação alquila divalente.

Conforme aqui usado "alquenila" refere-se a um grupo alquila
20 tendo uma ou mais ligações dupla carbono-carbono. Exemplo de grupos alquenila inclui etenila, propenila, cicloexenila e similar. O termo "alquenilenila" refere-se a um grupo alquenila de ligação divalente.

Conforme aqui usado, "alquinila" refere-se a um grupo alquila
tendo uma ou mais ligações tripla carbono-carbono. Exemplo de grupos al-
25 quila incluem etinila, propinila e similar. O termo "alquinilenila" refere-se a um grupo alquinila de ligação divalente.

Conforme aqui usado, "haloalquila" refere-se a um grupo alquila
tendo um ou mais substituintes halogênio. Exemplo de grupos haloalquila
incluem CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CCl_3 , CHCl_2 , C_2Cl_5 e similar.

30 Conforme aqui usado, "arila" refere-se a hidrocarbonos aromáticos monocíclicos ou policíclicos (por exemplo, tendo 2, 3 ou 4 anéis fundidos), tal como, por exemplo, fenila, naftila, antracenila, fenantrenila, indanila,

indenila e similar. Em algumas modalidades, grupos arila têm de a partir de 6 a cerca de 20 átomos de carbono.

Conforme aqui usado, "cicloalquila" refere-se a hidrocarbonos cíclicos não-aromáticos incluindo grupos alquila, alquenila e alquinila ciclizados. Grupos cicloalquila podem incluir grupos mono- ou policíclicos (por exemplo, tendo 2, 3 ou 4 anéis fundidos) bem como espirociclos. Átomos de carbono de formação de anel de um grupo cicloalquila podem ser opcionalmente substituídos por oxo ou sulfido. Exemplo de grupos cicloalquila incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, ciclopentenila, cicloexenila, cicloexadienila, cicloeptatrienila, norbornila, norpinila, norcarnila, adamantila e similar. Também incluídas na definição de cicloalquila estão porções que têm um ou mais anéis aromáticos fundidos (isto é, tendo uma ligação em comum com) ao anel cicloalquila, por exemplo, derivados benzo ou tienila de ciclopentano, cicloexano e similar.

Conforme aqui usado, "heteroarila" refere-se a um heterociclo aromático tendo pelo menos um membro de anel heteroátomo tal como enxofre, oxigênio ou nitrogênio. Grupos heteroarila incluem sistemas monocíclicos e policíclicos (por exemplo, tendo 2, 3 ou 4 anéis fundidos). Exemplos de grupos heteroarila incluem, sem limitação, piridila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, triazinila, furila, quinolila, isoquinolila, tienila, imidazolila, tiazolila, indolila, pirrila, oxazolila, benzofurila, benzotienila, benzotiazolila, isoxazolila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, indazolila, 1,2,4-tiadiazolila, isotiazolila, benzotienila, purinila, carbazolila, benzomidazolila, indolinila e similar. Em algumas modalidades, o grupo heteroarila tem de a partir de 1 a cerca de 20 átomos de carbono, e em modalidades adicionais de a partir de cerca de 3 a cerca de 20 átomos de carbono. Em algumas modalidades, o grupo heteroarila contém 3 a cerca de 14, 4 a cerca de 14, 3 a cerca de 7 ou 5 a 6 átomos de formação de anel. Em algumas modalidades, o grupo heteroarila tem 1 a cerca de 4, 1 a cerca de 3 ou 1 a 2 heteroátomos.

Conforme aqui usado, "heterocicloalquila" refere-se a heterociclos não-aromáticos incluindo grupos alquila, alquenila e alquinila ciclizados onde um ou mais dos átomos de formação de anel é substituído por um he-

teroátomo tal como um átomo de O, N ou S. Grupos heterocicloalquila incluem sistemas monocíclicos e policíclicos (por exemplo, tendo 2, 3 ou 4 anéis fundidos) bem como espirociclos. Exemplo de grupos "heterocicloalquila" incluem morfolino, tiomorfolino, piperazinila, tetraidrofurânila, tetraidrotienila, 5 2,3-diidrobenzofurila, 1,3-benzodioxol, benzo-1,4-dioxano, piperidinila, pirrolidinila, isoxazolidinila, isotiazolidinila, pirazolidinila, oxazolidinila, tiazolidinila, imidazolidinila e similar. Átomos de carbono de formação de anel e heteroátomos de um grupo heterocicloalquila podem ser opcionalmente substituídos por oxo ou sulfido. Também incluídas na definição de heterocicloalquila estão 10 porções que têm um ou mais anéis aromáticos fundidos (isto é, tendo uma ligação em comum com) ao anel heterocíclico não-aromático, por exemplo, ftalimidila, naftalimida, e derivados benzo de heterociclos. Em algumas modalidades, o grupo heterocicloalquila tem de a partir de 1 a cerca de 20 átomos de carbono, e em modalidades adicionais de a partir de cerca de 15 3 a cerca de 20 átomos de carbono. Em algumas modalidades, o grupo heterocicloalquila contém 3 a cerca de 14, 4 a cerca de 14, 3 a cerca de 7 ou 5 ou 6 átomos de formação de anel. Em algumas modalidades, o grupo heterocicloalquila tem 1 a cerca de 4, 1 a cerca de 3 ou 1 ou 2 heteroátomos. Em algumas modalidades, o grupo heterocicloalquila contém 0 a 3 ligações duplas ou triplas. Em algumas modalidades, o grupo heterocicloalquila contém 20 0 a 2 ligações duplas ou triplas.

Conforme aqui usado, "halo" ou "halogênio" inclui flúor, cloro, bromo e iodo.

Conforme aqui usado, "alcóxi" refere-se a um grupo -O-alquila. 25 Exemplo de grupos alcóxi inclui metóxi, etóxi, propóxi (por exemplo, n-propóxi e isopropóxi), t-butóxi e similar.

Conforme aqui usado, "haloalcóxi" refere-se a um grupo -O-haloalquila. Um exemplo de grupo haloalcóxi é OCF_3 .

Conforme aqui usado, "heteroarilóxi" refere-se a -O-heteroarila. 30 Um exemplo de heteroarilóxi é piridin-2-ilóxi [isto é, -O-(piridin-2-ila)].

Conforme aqui usado, "arilalquila" refere-se a uma alquila substituída por arila e "cicloalquila" refere-se à alquila substituída por cicloalquila.

Um exemplo de grupo arilalquila é benzila.

Conforme aqui usado, "heteroarilalquila" refere-se a uma alquila substituída por heteroarila e "heterocicloalquila" refere-se a uma alquila substituída por heterocicloalquila.

- 5 Conforme aqui usado, "halossulfanila" refere-se a um grupo enxofre tendo um ou mais substituintes halogênio. Exemplo de grupos halossulfanila incluem grupos penta-halossulfanila tal como SF_5 .

Conforme aqui usado, "amino" refere-se a NH_2 .

- 10 Conforme aqui usado, "alquilamino" refere-se a um grupo amino substituído por um grupo alquila.

Conforme aqui usado, "dialquilamino" refere-se a um grupo amino substituído por dois grupos alquila.

- Os compostos descritos aqui podem ser assimétricos (por exemplo, tendo um ou mais estereocentros). Todos os estereoisômeros, tal como enantiômeros e diastereômeros, são pretendidos a menos que de outro modo indicado. Compostos da presente invenção que contêm átomos de carbono assimetricamente substituídos podem ser isolados em formas opticamente ativas ou racêmicas. Métodos em como preparar formas opticamente ativas a partir de materiais de partida opticamente ativos são conhecidos na técnica, tal como através de separação de misturas racêmicas ou através de síntese estereosseletiva. Muitos isômeros geométricos de olefinas, ligações duplas $\text{C}=\text{N}$ e similar podem também estar presentes nos compostos descritos aqui, e tais isômeros estáveis são compreendidos na presente invenção. Isômeros geométricos cis e trans dos compostos da presente invenção são descritos e podem ser isolados como uma mistura de isômeros ou como formas isoméricas separadas.
- 15
20
25

- Separação de misturas racêmicas de compostos pode ser realizada através de qualquer um de vários métodos conhecidos na técnica. Um exemplo de métodos inclui recristalização fracional usando um ácido de separação quiral que é opticamente ativo, ácido orgânico de formação de sal. Agentes de separação adequados para métodos de recristalização fracional são, por exemplo, ácidos opticamente ativos, tal como as formas D e L de
- 30

ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico ou os vários ácidos canforsulfônicos opticamente ativos tal como ácido β -canforsulfônico. Outros agentes de separação adequados para métodos de cristalização fracional incluem formas estereoisomericamente puras de α -metilbenzilamina (por exemplo, formas S e R ou formas diastereomericamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, cicloexiletilamina, 1,2-diaminocicloexano e similar.

5 Separação de misturas racêmicas pode ser também realizada através de eluição em uma coluna cheia (*packed*) com um agente de separação opticamente ativo (por exemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). Composição de solvente de eluição adequado pode ser determinada por um versado na técnica.

10 Compostos da invenção também incluem todas as formas tautoméricas. Formas tautoméricas resultam da troca de uma ligação simples com uma ligação dupla junto com a migração concomitante de um próton. Formas tautoméricas incluem tautômeros prototrópicos que são estados de protonação isoméricos tendo a mesma fórmula empírica e carga total. Tautômeros prototrópicos incluem pares de cetona-enol, pares de amida-imídico, pares de lactama-lactim, pares de amida-ácido imídico, pares de enamina-imina e formas anulares onde um próton pode ocupar duas ou mais posições de um sistema heterocíclico, por exemplo, 1H e 3H-imidazol, 1H-, 2H- e 4H-1,2,4-triazol, 1H- e 2H-isoindol e 1H- e 2H-pirazol. Formas tautoméricas podem estar em equilíbrio ou estericamente fixadas em uma forma através de substituição apropriada.

20 Os compostos da invenção incluem ainda hidratos e solvatos, bem como formas anidras e não-solvatadas.

25 Os compostos da invenção podem também incluir todos os isótopos de átomos acontecendo nos compostos intermediários ou finais. Isótopos incluem aqueles átomos tendo o mesmo número atômico, mas números de massa diferentes. Por exemplo, isótopos de hidrogênio incluem trítio e deutério.

30 A expressão "farmaceuticamente aceitável" é empregada aqui

para se referir àqueles compostos, materiais, composições e/ou formas de dosagem que são, dentro do escopo do julgamento médico seguro, adequados para uso em contato com os tecidos de seres humanos e animais sem toxidez excessiva, irritação, resposta alérgica ou outro problema ou complicação, proporcional a uma razão de benefício/risco razoável.

A presente invenção também inclui sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos descritos aqui. Conforme aqui usado, "sais farmaceuticamente aceitáveis" refere-se a derivados dos compostos descritos onde o composto de origem é modificado através de conversão de uma porção ácido ou base existente em sua forma de sal. Exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados a, sais de ácido mineral ou orgânico de resíduos básicos tal como aminas; sais alcalinos ou orgânicos de resíduos ácidos tal como ácidos carboxílicos; e similar. Os sais farmaceuticamente aceitáveis da presente invenção incluem os sais não-tóxicos convencionais do composto de origem formados, por exemplo, a partir de ácidos inorgânicos ou orgânicos não-tóxicos. Os sais farmaceuticamente aceitáveis da presente invenção podem ser sintetizados a partir do composto de origem que contém uma porção básica ou ácida através de métodos químicos convencionais. Geralmente, tais sais podem ser preparados através de reação das formas de ácido livre ou base desses compostos com uma quantidade estequiométrica da base ou ácido apropriado em água ou em um solvente orgânico, ou em uma mistura dos dois; geralmente, meios não-aquosos tal como éter, acetato de etila, etanol, isopropanol ou acetonitrila são preferidos. Listas de sais adequados são encontradas em *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17ª Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 e *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), cada um dos quais é aqui incorporado a título de referência em sua totalidade.

A presente invenção também inclui pró-fármacos dos compostos descritos aqui. Conforme aqui usado "pró-fármacos" refere-se a veículos covalentemente ligados que liberam o fármaco de origem quando administrados a um indivíduo mamífero. Pró-fármacos podem ser preparados através da modificação de grupos funcionais presentes nos compostos de tal maneir-

ra que as modificações são clivadas, ou em manipulação de rotina ou *in vivo*, nos compostos de origem. Pró-fármacos incluem compostos onde grupos hidroxila, amino, sulfidril ou carboxila são ligados a qualquer grupo que, quando administrado a um indivíduo mamífero, cliva para formar um grupo

5 hidroxila, amino, sulfidril ou carboxila livre respectivamente. Exemplos de pró-fármacos incluem, mas não estão limitados a, derivados de acetato, formiato e benzoato de grupos funcionais álcool e amina nos compostos da invenção. Preparação e uso de pró-fármacos são discutidos em T. Higuchi e V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 da A.C.S. Symposium Series, e em *Biorreversible Carriers in Drug Design*, Ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, ambos aqui incorporados a título de referência em sua totalidade.

10

Síntese

Os novos compostos da presente invenção podem ser preparados

15 dos em uma variedade de maneiras conhecidas de um versado na técnica de síntese orgânica. Os compostos da presente invenção podem ser sintetizados usando os métodos descritos abaixo, junto com métodos sintéticos conhecidos na técnica de química orgânica sintética ou variações deles conforme compreendido por aqueles versados na técnica.

20 Os compostos da presente invenção podem ser preparados a partir de materiais de partida prontamente disponíveis usando os métodos e procedimentos gerais que seguem. Será compreendido que onde condições de processo típicas ou preferidas (isto é, temperaturas de reação, tempos, razões molares e reagentes, solventes, pressões, etc) forem dadas, outras

25 condições de processo podem ser também usadas a menos que de outro modo declarado. Condições de reação ótimas podem variar com os reagentes ou solvente particulares usados, mas tais condições podem ser determinadas por um versado na técnica através de procedimentos de otimização de rotina.

30 Os processos descritos aqui podem ser monitorados de acordo com qualquer método adequado conhecido na técnica. Por exemplo, formação de produto pode ser monitorada através de meios espectrométricos, tal

como espectroscopia de ressonância magnética (por exemplo, ^1H ou ^{13}C), espectroscopia infravermelha, espectrometria (por exemplo, visível em UV) ou espectrometria de massa, ou através de cromatografia tal como cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) ou cromatografia de camada fina.

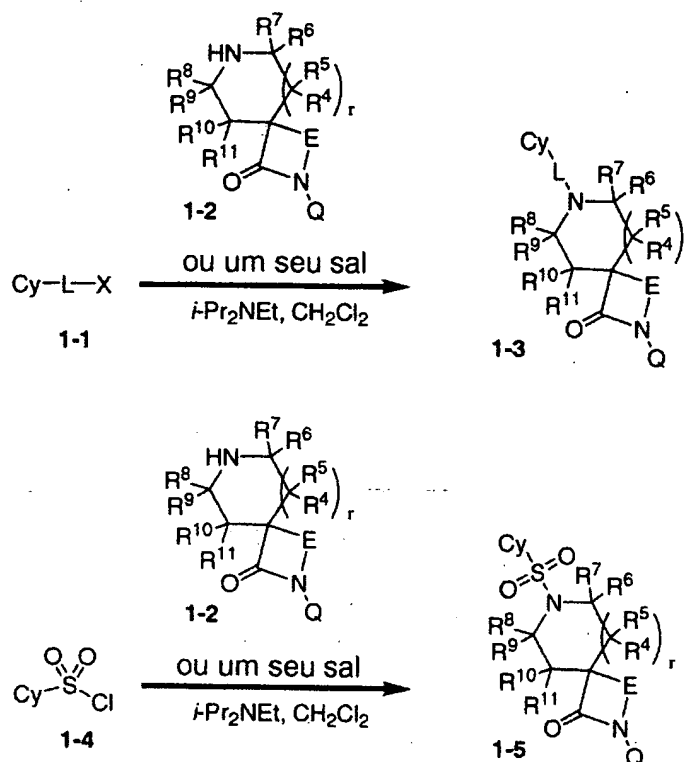
5 Preparação de compostos pode envolver a proteção e desproteção de vários grupos químicos. A necessidade de proteção e desproteção e a seleção de grupos de proteção apropriados podem ser prontamente determinadas por um versado na técnica. A química de grupos de proteção pode ser encontrada, por exemplo, em Greene e outros, *Protective Groups*
10 *in Organic Synthesis*, 2^a Ed., Wiley & Sons, 1991, que é aqui incorporado a título de referência em sua totalidade.

As reações dos processos descritas aqui podem ser realizadas em solventes adequados que podem ser prontamente selecionados por um versado na técnica de síntese orgânica. Solventes adequados podem ser
15 substancialmente não-reativos com os materiais de partida (reagentes), os intermediários ou produtos nas temperaturas nas quais as reações são realizadas, isto é, temperaturas que podem variar da temperatura de congelamento do solvente para a temperatura de ebulição do solvente. Uma dada reação pode ser realizada em um solvente ou uma mistura de mais de um
20 solvente. Dependendo da etapa de reação particular, solventes adequados para uma etapa de reação particular podem ser selecionados.

Os compostos da invenção podem ser preparados, por exemplo, usando os cursos de reação e técnicas descritos abaixo.

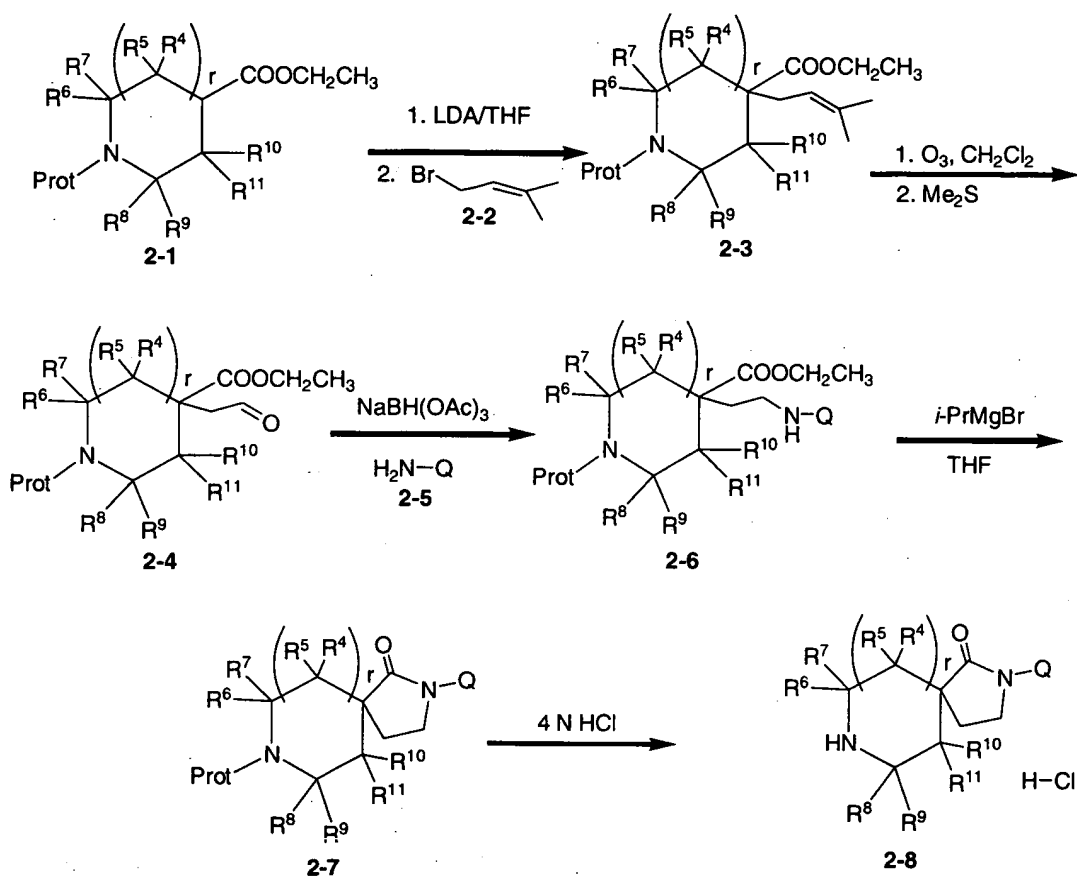
Os compostos da invenção podem ser geralmente preparados
25 através do método mostrado no Esquema 1. Um reagente 1-1 (X é um grupo de saída tal como halo) pode ser reagido com uma amina 1-2 (ou um sal) em um solvente adequado (por exemplo, CH_2Cl_2) e opcionalmente na presença de uma base tal como diisopropil etil amina para prover o produto 1-3 desejado. Como um exemplo, um cloreto de sulfonila 1-4 pode ser reagido com
30 amina 1-2 para prover um composto 1-5 ligado à sulfonila.

Esquema 1

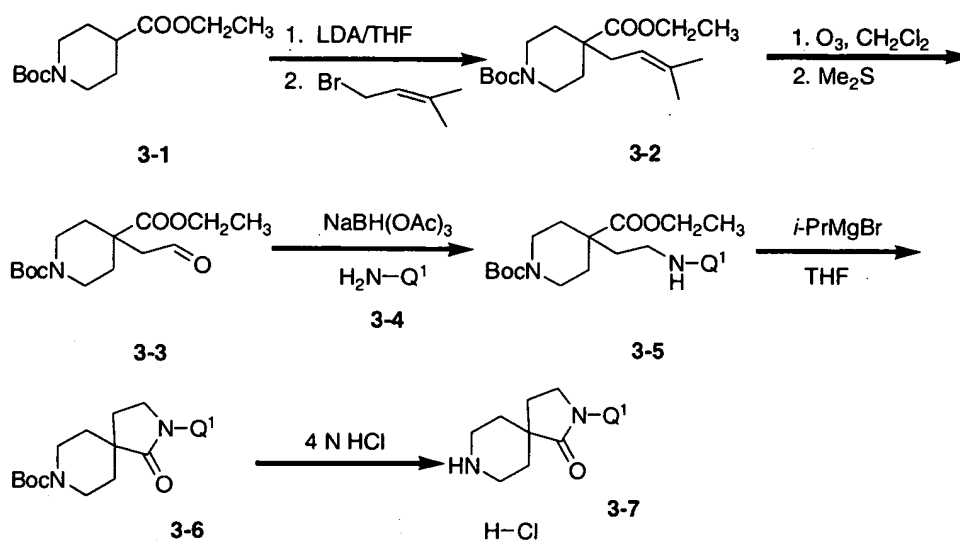


- Uma série de espirocicilil aminas de fórmula **2-8** pode ser preparada de acordo com o procedimento mostrado no Esquema 2. Amina N-protetida **2-1** (Prot é um grupo de proteção amino tal como terc-butiloxicarbonila (Boc)) pode ser tratada com uma base tal como LDA em temperatura baixa em um solvente tal como tetraidrofurano (THF) seguido pela adição de 1-bromo-3-metil-2-buteno **2-2**. O intermediário **2-3** resultante pode ser tratado com ozônio e então reduzido com sulfeto de metila para prover o aldeído **2-4**. Aaminação redutiva de **2-4** com uma amina **2-5** pode ser conduzida em um solvente tal como metanol e com um agente de redução tal como triacetoxiboroidreto de sódio. Então o produto de aaminação **2-6** pode ser ciclizado na presença de uma base tal como brometo de isopropilmagnésio para prover a lactama **2-7** sobre a qual clivagem ácida do grupo Boc dá a amina desejada **2-8** como um sal de HCl.

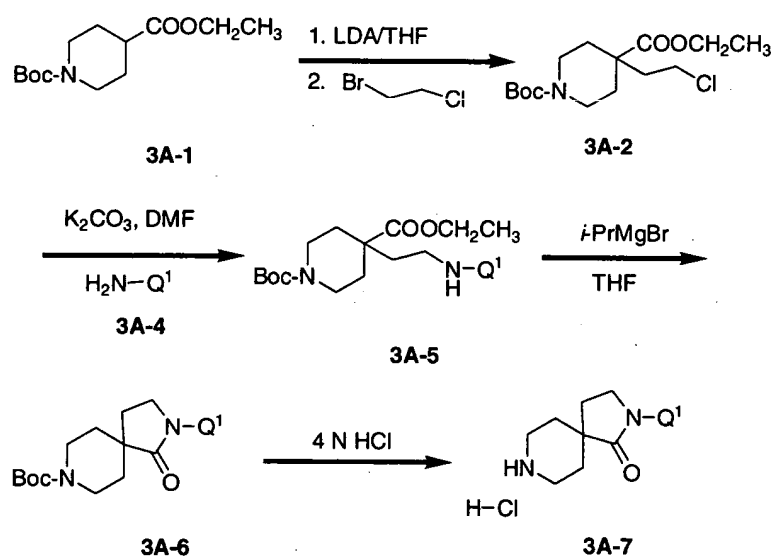
Esquema 2



- Uma série de aminas de fórmula **3-7** pode ser preparada de acordo com o procedimento mostrado no Esquema 3. Tratamento de etil éster Boc protegido **3-1** com uma base tal como diisopropil amida de lítio (LDA) em temperatura baixa em um solvente tal como tetraidrofurano seguido pela
- adição de 1-bromo-3-metil-2-buteno pode resultar em intermediário **3-2** que pode ser tratado com ozônio seguido por redução com sulfeto de metila para prover o aldeído **3-3**. Aaminação redutiva de **3-3** com uma amina **3-4** (onde Q^1 é, por exemplo, cicloalquila, heterocicloalquila ou heteroarila substituída ou não-substituída) pode ser conduzida em um solvente tal como metanol e com um agente de redução tal como triacetoxiboroidreto de sódio. O intermediário **3-5** resultante pode ser ciclizado na presença de uma base tal como brometo de isopropilmagnésio para prover a lactama **3-6** sobre a qual clivagem ácida do grupo Boc dá a piperidina **3-7** desejada como sal de HCl.

Esquema 3

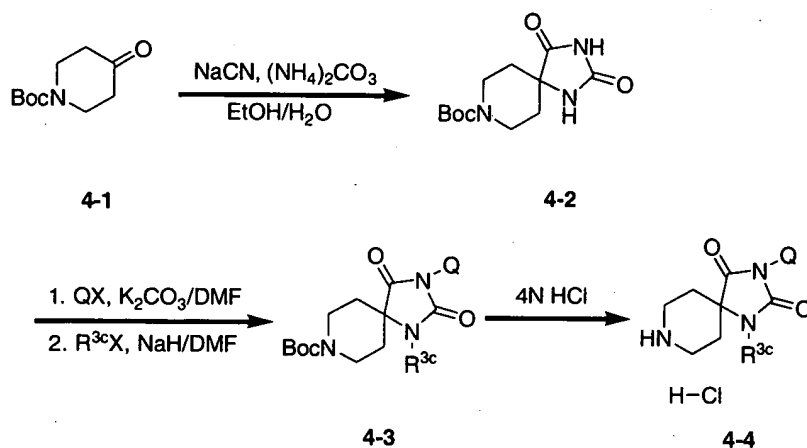
Alternativamente, uma série de aminas de fórmula **3A-1-3A-7** pode ser preparada de acordo com o procedimento mostrado no Esquema 3A.

Esquema 3A

- 5 Uma série de derivados de piperidina **4-4** pode ser preparada através dos métodos mostrados no Esquema 4. O composto **4-1** pode ser prontamente convertido na espiroidantoína **4-2** sob condições Bucherer-Bergs, usando, por exemplo, carbonato de amônio e ou cianida de sódio ou cianida de potássio em etanol aquoso. Alquilação de composto **4-2** com um equivalente de haleto de alquila QX (X é um grupo de saída tal como halo) na presença de carbonato de potássio em N,N-dimetilformamida (DMF), se-
- 10

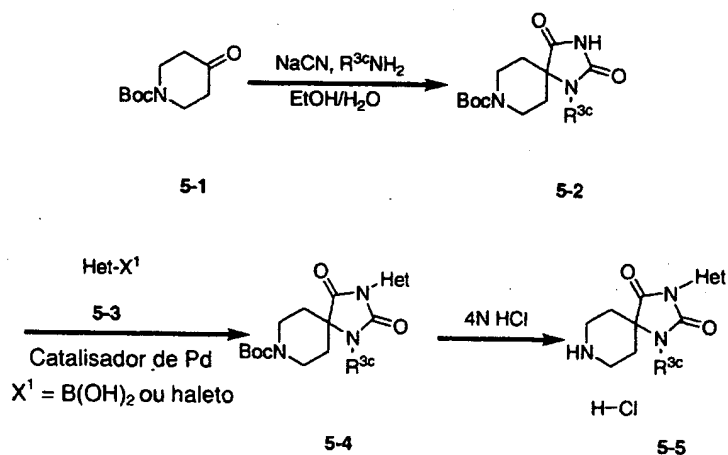
guido por uma segunda alquilação com $R^{3c}X$ (X é um grupo de saída tal como halo) na presença de hidreto de sódio em DMF provê uma hidantoína substituída **4-3**, que quando da clivagem ácida do grupo Boc dá o derivado piperidina desejado **4-4**.

5 Esquema 4



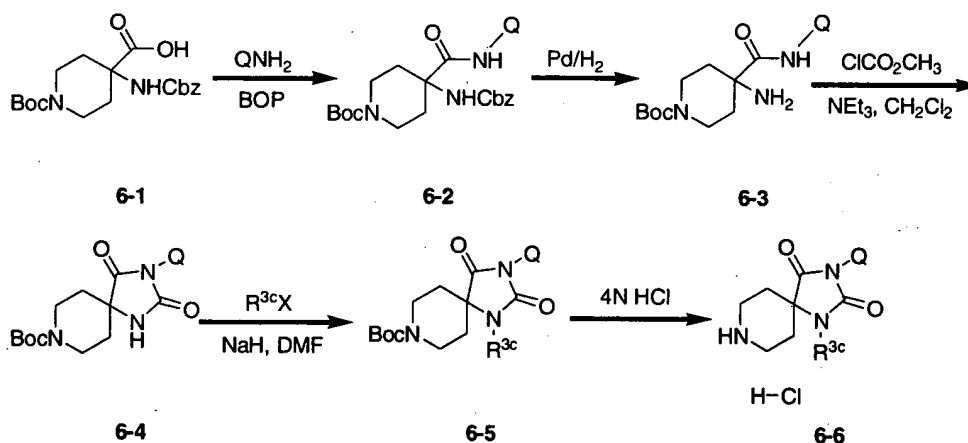
- Conforme mostrado no Esquema 5, alternativamente, tratamento de um compostos **5-1** com uma alquil amina $R^{3c}NH_2$ e cianida de sódio pode prover uma derivado hidantoína alquilado **5-2**. Hidantoínas **5-4** substituídas por heteroarila podem ser obtidas através de acoplamento de compostos **5-2** com um ácido borônico aromático ou haleto aromático **5-3** (onde Het é um grupo heteroarila que é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes tal como alquila) na presença de catalisador. Clivagem ácida do grupo Boc dá o derivado de piperidina desejado **5-4**.

Esquema 5



- Em uma via alternativa adicional, derivados de piperidina **6-6** podem ser preparados através do método mostrado no Esquema 6. Um aminoácido **6-1** protegido por carbobenxilóxi (Cbz) pode ser acoplado a uma amina Q-NH₂ usando um agente de acoplamento tal como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-ilóxi)tris(dimetilamino)-fosfônio (BOP) para prover uma amida **6-2** que, por sua vez, pode ser hidrogenada sob catalisador de Pd para dar o composto **6-3**. O composto **6-3** pode ser tratado com cloroformiato de metila e uma base tal como trietil amina em CH₂Cl₂ para completar o fechamento do anel e formar a hidantoína **6-4**. N-alkilação da hidantoína **6-4** com R^{3c}X (X é um grupo de saída tal como halo) pode dar compostos de fórmula **6-5**. Clivagem ácida do grupo Boc pode dar o composto **6-6**.

Esquema 6



Métodos

- Os compostos da invenção podem modular a atividade de 11βHSD1. O termo "modular" pretende se referir a uma habilidade em aumentar ou diminuir a atividade de uma enzima. Deste modo, os compostos da invenção podem ser usados nos métodos de modulação de 11βHSD1 através de contato da enzima com qualquer um ou mais dos compostos ou composições descritos aqui. Em algumas modalidades, os compostos da presente invenção podem agir como inibidores de 11βHSD1. Em modalidades adicionais, os compostos da invenção podem ser usados para modular a atividade de 11βHSD1 em um indivíduo com necessidade de modulação da enzima através da administração de uma quantidade de modulação de um

composto da invenção.

A presente invenção provê ainda métodos de inibição da conversão de cortisona em cortisol em uma célula, ou inibição da produção de cortisol em uma célula, onde conversão em ou produção de cortisol é mediada, pelo menos em parte, por atividade de 11 β HSD1. Métodos de medição de taxas de conversão de cortisona em cortisol e vice-versa, bem como métodos para medição dos níveis de cortisona e cortisol em células, são rotina na técnica.

A presente invenção provê ainda métodos de aumento da sensibilidade à insulina de uma célula através de contato da célula com um composto da invenção. Métodos de medição da sensibilidade à insulina são rotina na técnica.

A presente invenção provê ainda métodos de tratamento de doença associada com atividade ou expressão, incluindo atividade anormal e superexpressão, de 11 β HSD1 em um indivíduo (por exemplo, paciente) através da administração ao indivíduo com necessidade de tal tratamento de uma quantidade ou dose terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção ou uma composição farmacêutica dele. Exemplo de doenças pode incluir qualquer doença, distúrbio ou condição que esteja diretamente ou indiretamente ligado à expressão ou atividade da enzima ou receptor. Uma doença associada com 11 β HSD1 pode também incluir qualquer doença, distúrbio ou condição que pode ser prevenido, melhorado ou curado através da modulação da atividade da enzima.

Exemplos de doenças associadas com 11 β HSD1 incluem obesidade, diabetes, intolerância à glicose, resistência à insulina, hiperglicemia, aterosclerose, hipertensão, hiperlipidemia, dano cognitivo, demência, depressão (por exemplo, depressão psicótica), glaucoma, distúrbios cardiovasculares, osteoporose e inflamação. Exemplos adicionais de doenças associadas com 11 β HSD1 incluem síndrome metabólica, doença cardíaca coronária, diabetes tipo 2, hipercortisolemia, excesso de androgênio (hirsutismo, irregularidade menstrual, hiperandrogenismo) e síndrome do ovário policístico (PCOS).

Conforme aqui usado, o termo "célula" pretende se referir a uma célula que está *in vitro*, *ex vivo* ou *in vivo*. Em algumas modalidades, uma célula *ex vivo* pode ser parte de uma amostra de tecido excisado de um organismo tal como um mamífero. Em algumas modalidades, uma célula *in vitro* pode ser uma célula em uma cultura celular. Em algumas modalidades, uma célula *in vivo* é uma célula vivendo em um organismo tal como um mamífero. Em algumas modalidades, a célula é um adipócito, uma célula pancreática, um hepatócito, um neurônio ou uma célula ocular.

Conforme aqui usado, o termo "contato" refere-se ao ato de juntar porções indicadas em um sistema *in vitro* ou um sistema *in vivo*. Por exemplo, "contato" da enzima 11 β HSD1 com um composto da invenção inclui a administração de um composto da presente invenção a um indivíduo ou paciente, tal como um humano, tendo 11 β HSD1, também, por exemplo, introduzindo um composto da invenção em uma amostra contendo uma preparação celular ou purificada contendo a enzima 11 β HSD1.

Conforme aqui usado, o termo "indivíduo" ou "paciente", usado intercomutavelmente, refere-se a um animal, incluindo mamíferos, de preferência camundongos, ratos, outros roedores, coelhos, cachorros, gatos, camundongos, suíno, gado, ovelha, cavalos ou primatas e com mais preferência humanos.

Conforme aqui usado, a expressão "quantidade terapêuticamente eficaz" refere-se à quantidade de composto ativo ou agente farmacêutico que elicit a resposta biológica ou médica que está sendo tentada em um tecido, sistema, animal, indivíduo ou humano por um pesquisador, veterinário, médico ou outro clínico, que inclui um ou mais do que segue:

(1) prevenção da doença; por exemplo, prevenção de uma doença, condição ou distúrbio em um indivíduo que pode estar predisposto à doença, condição ou distúrbio, mas não sofre ainda ou mostra a patologia ou sintomatologia da doença;

(2) inibição da doença; por exemplo, inibição de uma doença, condição ou distúrbio em um indivíduo que está sofrendo ou mostrando a patologia ou sintomatologia da doença, condição ou distúrbio (isto é, parada

de desenvolvimento adicional da patologia e/ou sintomatologia); e

(3) melhora da doença; por exemplo, melhora de uma doença, condição ou distúrbio em um indivíduo que está sofrendo ou mostrando a patologia ou sintomatologia da doença, condição ou distúrbio (isto é, reversão da patologia e/ou sintomatologia).

Formulações Farmacêuticas e Formas de Dosagem

Quando empregados como agentes farmacêuticos, os compostos da invenção podem ser administrados na forma de composições farmacêuticas. Essas composições podem ser preparadas de uma maneira bem conhecida na técnica farmacêutica e podem ser administradas através de uma variedade de vias, dependendo de se tratamento local ou sistêmico é desejado e da área a ser tratada. Administração pode ser tópica (incluindo oftálmica e administração às membranas da mucosa incluindo aplicação intranasal, vaginal e retal), pulmonar, (por exemplo, através de inalação ou insuflação de pós ou aerossóis, incluindo por nebulizador; intratraqueal, intranasal, epidermal e transdermal), ocular, oral ou parenteral. Métodos para aplicação ocular podem incluir administração tópica (gotas para o olho), injeção subconjuntival, periocular ou intravítrea ou introdução por cateter de balaço ou insertos oftálmicos cirurgicamente postos no saco conjuntival. Administração parenteral inclui injeção ou infusão intravenosa, intra-arterial, subcutânea, intraperitoneal ou intramuscular; ou administração intracranial, por exemplo, intratecal ou intraventricular. Administração parenteral pode estar na forma de dose de bolo simples, ou pode ser, por exemplo, uma bomba de perfusão contínua. Composições e formulações farmacêuticas para administração tópica podem incluir emplastos transdermais, ungüentos, loções, cremes, géis, gotas, supositórios, sprays, líquidos e pós. Veículos farmacêuticos convencionais, bases aquosas, em pó ou oleosas, espessantes e similar podem ser necessários ou desejáveis.

A presente invenção também inclui composições farmacêuticas que contêm, como o ingrediente ativo, um ou mais dos compostos da invenção acima em combinação com um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis. Na fabricação das composições da invenção, o ingrediente ativo

é tipicamente misturado com um excipiente, diluído por um excipiente ou encerrado dentro de tal veículo na forma de, por exemplo, uma cápsula, sachê, papel ou outro recipiente. Quando o excipiente serve como um diluente, ele pode ser um material sólido, semi-sólido ou líquido, que age como um veículo, veículo ou meio para o ingrediente ativo. Deste modo, as composições podem estar na forma de comprimidos, pílulas, pós, pastilhas, sachês, *cachets*, elixires, suspensões, emulsões, soluções, xaropes, aerossóis (como um sólido ou em um meio líquido), ungüentos contendo, por exemplo, até 10% em peso do composto ativo, cápsulas de gelatina mole e dura, supositórios, soluções injetáveis estéreis e pós embalados estéreis.

Na preparação de uma formulação, o composto ativo pode ser moído para prover o tamanho de partícula apropriado antes da combinação com os outros ingredientes. Se o composto ativo for substancialmente insolúvel, ele pode ser moído para um tamanho de partícula de menos do que malha 200. Se o composto ativo for substancialmente solúvel em água, o tamanho de partícula pode ser ajustado através de moagem para prover uma distribuição substancialmente uniforme na formulação, por exemplo, cerca de malha 40.

Alguns exemplos de excipientes adequados incluem lactose, dextrose, sacarose, sorbitol, manitol, amidos, goma acácia, fosfato de cálcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de cálcio, celulose microcristalina, polivinilpirrolidona, celulose, água, xarope e metil celulose. As formulações podem adicionalmente incluir: agentes lubrificantes tal como talco, estearato de magnésio e óleo mineral; agentes umectantes; agentes emulsificantes e de suspensão; agentes preservantes tal como metil- e propil hidróxi-benzoatos; agentes adoçantes; e agentes aromatizantes. As composições da invenção podem ser formuladas de modo a proverem liberação rápida, sustentada ou retardada do ingrediente ativo após administração ao paciente empregando procedimentos conhecidos na técnica.

As composições podem ser formuladas em uma forma de dosagem unitária, cada dosagem contendo de a partir de cerca de 5 a cerca de 100 mg, mais geralmente cerca de 10 a cerca de 30 mg, do ingrediente ati-

vo. O termo "formas de dosagem unitária" refere-se a formas fisicamente separadas adequadas como dosagens unitárias para indivíduos humanos e outros mamíferos, cada unidade contendo uma quantidade predeterminada de material ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado, em
5 associação com um excipiente farmacêutico adequado.

O composto ativo pode ser eficaz em uma faixa de dosagem ampla e é geralmente administrado em uma quantidade farmacêuticamente eficaz. Será compreendido, no entanto, que a quantidade do composto realmente administrada vai geralmente ser administrada por um médico, de acordo com as circunstâncias relevantes, incluindo a condição a ser tratada, a
10 via de administração escolhida, o composto real administrado, a idade, peso e resposta do paciente individual, a severidade dos sintomas do paciente e similar.

Para preparação de composições sólidas tal como comprimidos, o ingrediente ativo principal é misturado com um excipiente farmacêutico para formar uma composição de pré-formulação sólida contendo uma mistura homogênea de um composto da presente invenção. Quando se referindo a essas composições de pré-formulação como homogêneas, o ingrediente ativo é tipicamente disperso uniformemente em toda a composição de modo
15 que a composição pode ser prontamente subdividida em formas de dosagem unitárias igualmente eficazes tal como comprimidos, pílulas e cápsulas. Esta pré-formulação sólida é então subdividida em formas de dosagem unitária do tipo acima descrito contendo de a partir de, por exemplo, 0,1 a cerca de 500 mg do ingrediente ativo da presente invenção.

Os comprimidos ou pílulas da presente invenção podem ser revestidos ou de outro modo compostos para proverem uma forma de dosagem dando a vantagem de ação prolongada. Por exemplo, o comprimido ou pílula pode compreender um componente de dosagem interna e dosagem externa, o último estando na forma de um envelope sobre o primeiro. Os
25 dois componentes podem ser separados por uma camada entérica que serve para resistir à desintegração no estômago e permitir que o componente interno passe intacto para o duodeno ou seja retardado em liberação. Uma
30

variedade de materiais pode ser usada para tais camadas ou revestimentos entéricos, tal como materiais incluindo vários ácidos poliméricos e misturas de ácidos poliméricos com tais materiais tal como goma-laca, álcool cetílico e acetato de celulose.

- 5 As formas líquidas onde os compostos e composições da presente invenção podem ser incorporados para administração oralmente ou através de injeção incluem soluções aquosas, xaropes adequadamente aromatizados, suspensões aquosas ou oleosas e emulsões aromatizadas com óleos comestíveis tal como óleo de semente de algodão, óleo de sésa-
- 10 mo, óleo de coco ou óleo de amendoim, bem como elixires e veículos farmacêuticos similares.

- Composições para inalação ou insuflação incluem soluções e suspensões em solventes aquosos ou orgânicos, farmaceuticamente aceitáveis, ou suas misturas, e pós. As composições líquidas ou sólidas podem
- 15 conter excipientes farmaceuticamente aceitáveis conforme descrito *supra*. Em algumas modalidades, as composições são administradas através de via respiratória oral ou nasal para efeito local ou sistêmico. As composições podem ser nebulizadas através do uso de gases inertes. Soluções nebulizadas podem ser aspiradas diretamente do dispositivo de nebulização ou o dispositivo
- 20 de nebulização pode ser ligado a uma tenda de máscara de face ou máquina de respirar de pressão positiva intermitente. Solução, suspensão ou composições em pó podem ser administradas oralmente ou nasalmente a partir de dispositivos que aplicam a formulação de uma maneira apropriada.

- A quantidade de composto ou composição administrada a um
- 25 paciente vai variar dependendo do que está sendo administrado, o propósito da administração, tal como profilaxia ou terapia, o estado do paciente, a maneira de administração e similar. Em aplicações terapêuticas, as composições podem ser administradas a um paciente já sofrendo de uma doença em uma quantidade suficiente para curar ou pelo menos parcialmente parar os
- 30 sintomas da doença ou suas complicações. Doses eficazes vão depender da condição de doença sendo tratada bem como do julgamento do médico atendente dependendo de fatores tal como severidade da doença, a idade,

peso e condição geral do paciente e similar.

As composições administradas a um paciente podem estar na forma de composições farmacêuticas descritas acima. Essas composições podem ser esterilizadas através de técnicas de esterilização convencionais ou podem ser filtradas estéreis. Soluções aquosas podem ser empacotadas para uso como é, ou liofilizadas, a preparação liofilizada sendo combinada com um veículo aquoso estéril antes da administração. O pH das preparações de composto tipicamente estará entre 3 e 11, com mais preferência de a partir de 5 a 9 e com mais preferência de a partir de 7 a 8. Será compreendido que uso de certos dos excipientes, veículos ou estabilizadores acima vai resultar na formação de sais farmacêuticos.

A dosagem terapêutica dos compostos da presente invenção pode variar de acordo com, por exemplo, o uso particular para o qual o tratamento é feito, a maneira de administração do composto, a saúde e condição do paciente e o julgamento do médico que está prescrevendo. A proporção ou concentração de um composto da invenção em uma composição farmacêutica pode variar dependendo de vários fatores incluindo dosagem, características químicas (por exemplo, hidrofobicidade) e a via de administração. Por exemplo, os compostos da invenção podem ser providos em uma solução tampão fisiológica aquosa contendo cerca de 0,1 a cerca de 10% p/v do composto para administração parenteral. Algumas faixas de dose típicas são de a partir de cerca de 1 µg/kg a cerca de 1 g/kg de peso do corpo por dia. Em algumas modalidades, a faixa de dosagem é de a partir de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 100 mg/kg de peso do corpo por dia. A dosagem é provável de depender de tais variáveis como o tipo e extensão de progressão da doença ou distúrbio, o estado de saúde geral do paciente particular, a eficácia biológica do composto selecionado, formulação do excipiente e sua via de administração. Doses eficazes podem ser extrapoladas de curvas de dose-resposta derivadas de sistemas de teste de modelo *in vitro* ou animal.

Os compostos da invenção podem ser também formulados em combinação com um ou mais ingredientes ativos adicionais que podem in-

cluir qualquer agente farmacêutico tal como agentes antivirais, anticorpos, imunossuppressores, agentes antiinflamatórios e similar.

Compostos Marcados e Métodos de Ensaio

Outro aspecto da presente invenção refere-se a compostos marcados da invenção (radiomarcados, marcadores com fluorescente, etc) que seriam úteis não apenas em radioimagem, mas também em ensaios, ambos *in vitro* e *in vivo*, para localização e quantificação da enzima em amostras de tecido, incluindo humano, e para identificação de ligantes através da inibição da ligação de um composto marcado. Deste modo, a presente invenção inclui ensaios de enzima que contêm tais compostos marcados.

A presente invenção inclui ainda compostos isotopicamente marcados da invenção. Um composto "isotopicamente" ou "radiomarcado" é um composto da invenção onde um ou mais átomos são trocados ou substituídos por um átomo tendo uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa tipicamente encontrado na natureza (isto é, de ocorrência natural). Radionuclídeos úteis que podem ser incorporados nos compostos de presente invenção incluem, mas não estão limitados a, ^2H (também escrito como D para deutério), ^3H (também escrito como T para trítio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I e ^{131}I . O radionuclídeo que é incorporado aos presentes compostos radiomarcados vai depender da aplicação específica deste composto radiomarcado. Por exemplo, para ensaios de marcação e competição de receptor *in vitro*, compostos que incorporam ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S ou serão geralmente mais úteis. Para aplicações de radioimagem ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br ou ^{77}Br serão geralmente mais úteis.

É compreendido que um "composto radiomarcado" é um composto que tem incorporado pelo menos um radionuclídeo. Em algumas modalidades o radionuclídeo é selecionado do grupo consistindo em ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S e ^{82}Br .

Em algumas modalidades, os compostos marcados da presente invenção contêm um marcador fluorescente.

Métodos sintéticos para incorporação de radioisótopos e marca-

dores fluorescentes em compostos orgânicos são bem conhecidos na técnica.

Um composto marcado da invenção (radiomarcado, marcado com fluorescente, etc) pode ser usado em um ensaio de avaliação para identificar/avaliar compostos. Por exemplo, um composto recém-sintetizado ou
5 identificado (isto é, composto de teste) que é marcado pode ser avaliado quanto à sua habilidade em se ligar a uma 11 β HSD1 através de monitoramento de sua variação de concentração quando contatando com a 11 β HSD1, através de rastreamento do marcador. Para outro exemplo, um composto de teste (marcado) pode ser avaliado quanto à sua habilidade em re-
10 duzir a ligação de outro composto que é conhecido se ligar à 11 β HSD1 (isto é, composto padrão). Deste modo, a habilidade de um composto de teste em competir com o composto padrão para ligação à 11 β HSD1 se refere diretamente à sua afinidade de ligação. Por outro lado, em alguns outros ensaios de avaliação, o composto padrão é marcado e compostos de teste são não-
15 marcados. Deste modo, a concentração do composto padrão marcado é monitorada a fim de avaliar a competição entre o composto padrão e o composto de teste, e a afinidade de ligação relativa do composto de teste é então averiguada.

Estojo

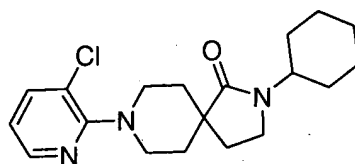
20 A presente invenção também inclui estojo farmacêuticos úteis, por exemplo, no tratamento ou prevenção de doenças ou distúrbios associados com 11 β HSD1, obesidade, diabetes e outras doenças referidas aqui que incluem um ou mais recipientes contendo uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto
25 da invenção. Tais estojo podem incluir ainda, se desejado, um ou mais de vários componentes de estojo farmacêutico convencionais, tal como, por exemplo, recipientes com um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis, recipientes adicionais, etc, como será prontamente aparente àqueles versados na técnica. Instruções, ou como bulas ou rótulos, indicando quantida-
30 des dos componentes a serem administrados, orientações para administração e/ou orientações para mistura dos componentes podem ser também incluídas no estojo.

A invenção será descrita em mais detalhes a título de exemplos específicos. Os exemplos que seguem são oferecidos para propósitos ilustrativos, e não pretendem limitar a invenção de modo algum. Aqueles versados na técnica vão prontamente reconhecer uma variedade de parâmetros não-críticos que podem ser mudados ou modificados para dar essencialmente os mesmos resultados. Certos compostos dos Exemplos foram verificados ser inibidores de 11 β HSD1 de acordo com um ou mais dos ensaios providos aqui.

EXEMPLOS

10 Exemplo 1

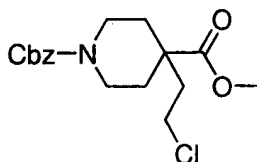
8-(3-cloropiridin-2-il)-2-ciclohexil-2,8-diazaspiro[4,5]decan-1-ona



1) 1-Benzil 4-metil piperidina-1,4-dicarboxilato

Cloroformiato de benzila (11,0 mL, 0,0768 mol) foi adicionado a uma solução de metil piperidina-4-carboxilato (10,0 g, 0,0698 mol) e 4-metilmorfolina (15,4 mL, 0,140 mol) em acetonitrila (20,0 mL). Após 30 minutos, a mistura foi diluída com NaHCO₃ (7,5%), extraída com acetato de etila (AcOEt) (3x30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas, concentradas para dar 1-benzil 4-metil piperidina-1,4-dicarboxilato (12 gramas) que foi diretamente usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

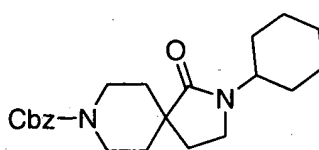
2) 1-Benzil 4-metil 4-(2-cloroetil)piperidina-1,4-dicarboxilato



Bis(trimetilsilil)amida de lítio (LiHMDS) em THF (1,0M, 7,2 mL, 0,0072 mL) foi adicionada a uma solução de 1-benzil 4-metil piperidina-1,4-dicarboxilato (1,00 g, 0,00360 mol) em tetraidrofurano (10,0 mL) a -78°C. A mistura de reação foi agitada a -78°C por 1 hora, então 1-bromo-2-cloro-

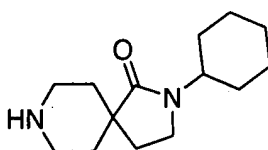
etano (0,45 mL, 0,0054 mol) foi lentamente adicionado à mistura. A mistura de reação foi deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada por 2 horas. A reação foi extinta com NH_4Cl saturado, extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 , filtradas, concentradas. O resíduo sofreu cromatografia instantânea (acetato de etila em hexano: 20%) para dar 1-benzil 4-metil 4-(2-cloroetil)piperidina-1,4-dicarboxilato.

3) Benzil 2-cicloexil-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato



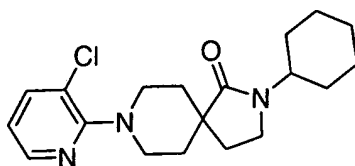
Uma mistura de 1-benzil 4-metil 4-(1-cloroetil)piperidina-1,4-dicarboxilato (0,5 g, 0,001 mol), cicloexilamina (0,18 mL, 0,0016 mol), iodeto de sódio (0,22 g, 0,0015 mol) e carbonato de potássio (0,61 g, 0,0044 mol) em DMF (5,0 mL) foi agitada e aquecida a 120°C da noite para o dia. Então a mistura de reação foi diluída com salmoura e extraída com acetato de etila (3X). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 , filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado através de "combiflash" (acetato de etila em hexanos: 40%) para dar 180 mg de benzil 2-cicloexil-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato.

4) 2-Cicloexil-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Pd/C (100 mg) foi adicionado a uma solução de benzil 2-cicloexil-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (1,0 g, 0,0027 mol) em metanol (10 mL) sob N_2 . A mistura de reação foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio por 2 horas. A mistura foi filtrada. O filtrado foi concentrado para dar 2-cicloexil-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona que foi diretamente usada na etapa de reação seguinte sem purificação adicional.

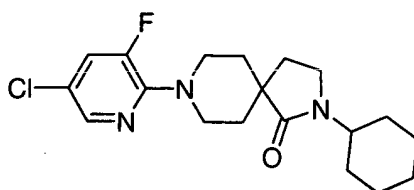
5) 8-(3-Cloropiridin-2-il)-2-cicloexil-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Uma mistura de 2-cicloexil-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (20 mg, 0,00008 mol), 2,3-dicloropiridina (15,0 mg, 0,000102 mol) e N,N-diisopropiletilamina (44 μ L, 0,0025 mol) em N-metilpirrolidin-2-ona (1,0 mL) foi irradiada sob microondas a 200°C por 15 minutos. A mistura foi ajustada ácida (pH para ~2,0) com ácido trifluoracético (TFA) e foi diluída com metanol (0,8 mL). A solução resultante foi purificada através de HPLC preparativa para dar 8-(3-cloropiridin-2-il)-2-cicloexil-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona. LCMS: (M+H)⁺ = 348,20/350,20.

10 Exemplo 2

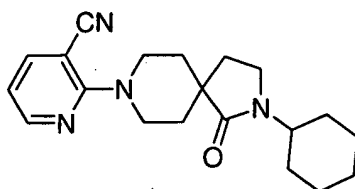
8-(5-Cloro-3-fluorpiridin-2-il)-2-cicloexil-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



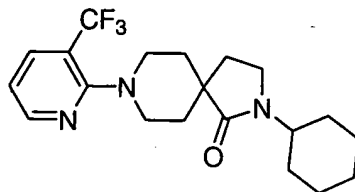
Este composto foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 1. LCMS: (M+H)⁺ = 366,20/368,20.

Exemplo 3

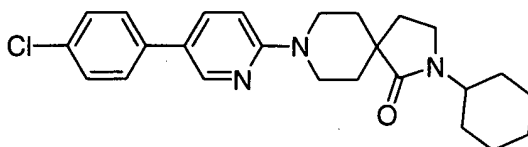
15 2-(2-Cicloexil-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il)nicotinonitrila



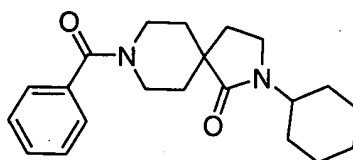
Este composto foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 1. LCMS: (M+H)⁺ = 339,20.

Exemplo 42-Cicloexil-8-[3-(trifluormetil)piridin-2-il]-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona

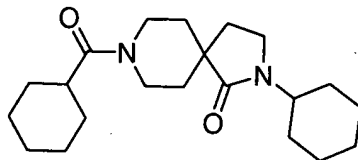
Este composto foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 1. LCMS: $(M+H)^+ = 382,20$.

5 Exemplo 58-[5-(4-Clorofenil)piridin-2-il]-2-cicloexil-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona

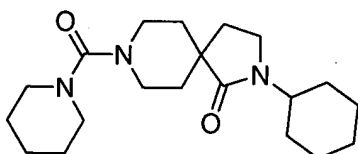
Este composto foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 1. LCMS: $(M+H)^+ = 424,2/426,2$.

Exemplo 610 8-Benzoil-2-cicloexil-2,8-diazaespiro [4.5] decan-1-ona

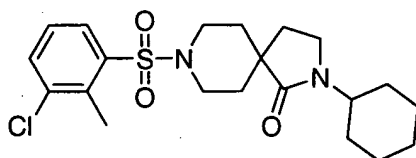
- 15 Cloreto de benzoíla (15 μ L, 0,00013 mol) foi adicionado a uma solução de 2-cicloexil-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona (20,0 mg, 0,0000846 mol) e N,N-diisopropiletilamina (44 μ L, 0,00025 mol) em N,N-dimetilformamida (1,0 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos, então ajustada para ser ácida (pH para ~2,0) com TFA e diluída com metanol (0,8 mL). A solução resultante foi purificada através de HPLC preparativa para dar 8-benzoil-2-cicloexil-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona. LCMS: $(M+H)^+ = 341,20$.

Exemplo 72-Cicloexil-8-(cicloexilcarbonil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona

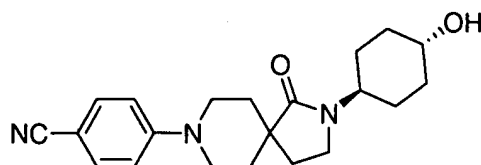
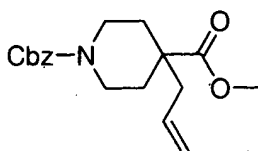
Este composto foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 6. LCMS: $(M+H)^+ = 347,3$.

5 Exemplo 82-Cicloexil-8-(piperidin-1-ilcarbonil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 6. LCMS: $(M+H)^+ = 348,30$.

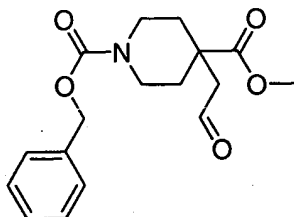
Exemplo 910 8-[(3-Cloro-2-metilfenil)sulfonyl]-2-cicloexil-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 6. LCMS: $(M+H)^+ = 425,1/427,1$.

Exemplo 104-[2-(trans-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]benzonitrila15 1) 1-Benzil 4-metil 4-alilpiperidino-1,4-dicarboxilato

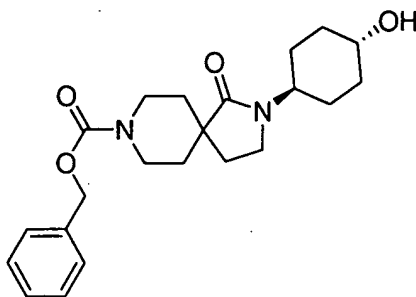
Bis(trimetilsilil)amida de lítio (LiHMDS) em THF (1,0 M, 45 mL) foi adicionada a uma solução de 1-benzil 4-metil piperidina-1,4-dicarboxilato (10,0 g, 0,0360 mol) a -78°C. A mistura de reação foi lentamente aquecida para -50°C e mantida nesta temperatura por 10 minutos e então novamente
 5 esfriada para -78°C. 3-Iodo-1-propeno (4,95 mL, 0,0541 mol) foi adicionado lentamente. Após a adição, a mistura foi deixada aquecer lentamente para temperatura ambiente e mantida em temperatura ambiente por 3 horas. A mistura foi cuidadosamente extinta (o pH foi ajustado para ~4) com solução de HCl a 1N e acetato de etila (200 mL) foi adicionado. A camada orgânica
 10 foi separada e lavada com água, NaHCO₃ (7,5%), salmoura, seca em MgSO₄ e filtrada. O filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado através de cromatografia instantânea com 20% de acetato de etila em hexano para dar 1-benzil 4-metil 4-alilpiperidino-1,4-dicarboxilato (10,4 g, 90,9%).

2) 1-Benzil 4-metil 4-(2-oxoetil)piperidina-1,4-dicarboxilato



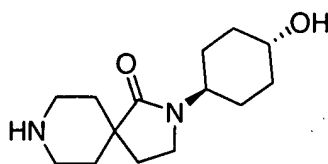
15 Ozônio foi passado por uma solução de 1-benzil 4-metil 4-alilpiperidina-1,4-dicarboxilato (10,0 g, 0,0315 mol) em cloreto de metileno (200,0 mL) a -78°C até que a cor da solução se tornou azul acinzentado. A mistura de reação sofreu fluxo com uma atmosfera de nitrogênio. Então à solução foi adicionado sulfato de dimetila (6,0 mL, 0,063 mol) seguido por trietilamina
 20 (8,8 mL, 0,063 mol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente da noite para o dia e então concentrada. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila e a solução resultante foi lavada com solução de NH₄Cl saturada, NaHCO₃ (7,5%), salmoura, seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada para dar 1-benzil 4-metil 4-(2-oxoetil)piperidina-1,4-dicarboxilato.

3) Benzil 2-(trans-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato



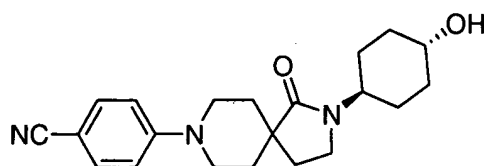
Uma mistura de 1-benzil 4-metil 4-(2-oxoetil)piperidina-1,4-dicarboxilato (4,80 g, 0,0150 mol), cloridrato de trans-4-aminocicloexanol (2,5 g, 0,016 mol) e trietilamina (3,3 mL, 0,024 mol) em 1,2-dicloroetano (30,0 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. À mistura foi adicionado triacetoxiboroidreto de sódio (7,9 g, 0,038 mol) com agitação. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora, então foi aquecida a 80°C por 2 horas. Após esfriar, a mistura foi diluída com diclorometano e lavada com solução de HCl a 1N, NaHCO₃ (7,5%), água e salmoura sucessivamente, seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia instantânea para dar benzil 2-(trans-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (4,20 g, 72,0%).

4) 2-(trans-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



200 mg de Pd/C foram adicionados a uma solução de benzil 2-(trans-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (2,13 g, 0,00551 mol) em metanol (50 mL) sob nitrogênio. A mistura de reação foi agitada sob atmosfera de hidrogênio por 3 horas. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado para dar 2-(trans-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (1,29 g, 93%).

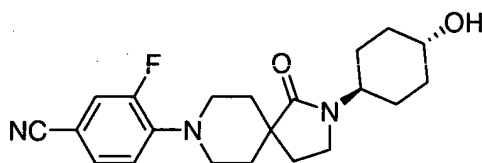
5) 4-[2-(trans-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]benzonitrila



- Uma mistura de 2-(trans-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (20 mg, 0,00008 mol), 4-fluorbenzonitrila (12,3 mg, 0,000102 mol) e N,N-diisopropiletilamina (44 μ L, 0,00025 mol) em N-metilpirrolidinona (0,5 mL) foi irradiada sob microondas a 200°C por 15 minutos. A mistura foi diluída com metanol (1,3 mL) e purificada através de HPLC preparativa para dar 4-[2-(trans-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il] benzonitrila. LCMS: $(M+H)^+ = 354,2$.

Exemplo 11

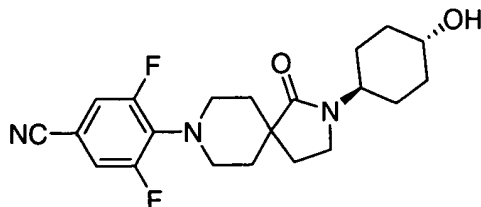
- 10 3-Flúor-4-[2-(trans-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il] benzonitrila



Este composto foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 10. LCMS: $(M+H)^+ = 372,20$.

Exemplo 12

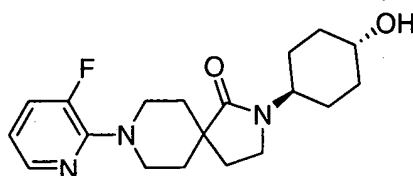
- 15 3,5-diflúor-4-[2-(trans-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il] benzonitrila



Este composto foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 10. LCMS: $(M+H)^+ = 390,20$.

Exemplo 13

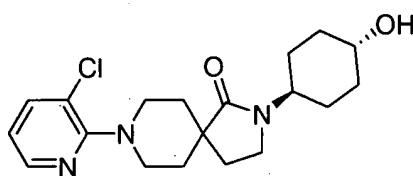
8-(3-fluorpiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona:



Este composto foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 10. LCMS: $(M+H)^+ = 348,20$.

Exemplo 14

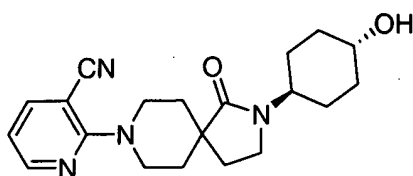
8-(3-Cloropiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este composto foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 10. LCMS: $(M+H)^+ = 364,20, 366,20$.

10 Exemplo 15

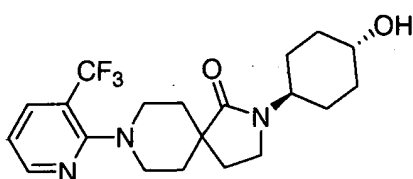
2-[2-(trans-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]nicotinonitrila



Este composto foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 10. LCMS: $(M+H)^+ = 355,20$.

Exemplo 16

15 2-(trans-4-hidroxicicloexil)-8-[3-(trifluormetil)piridin-2-il]-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona

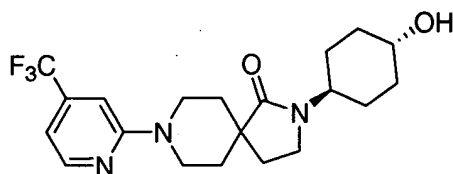


Este composto foi preparado usando procedimentos análogos

àqueles para o Exemplo 10. LCMS: $(M+H)^+ = 398,20$.

Exemplo 17

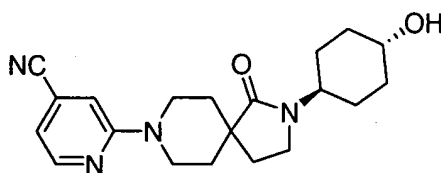
2-(trans-4-hidroxicicloexil)-8-[4-(trifluormetil)piridin-2-il]-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



- 5 Este composto foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 10. LCMS: $(M+H)^+ = 398,20$.

Exemplo 18

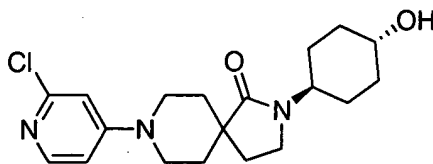
2-[2-(trans-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il] isonicotinonitrila



- 10 Este composto foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 10. LCMS: $(M+H)^+ = 355,20$.

Exemplo 19

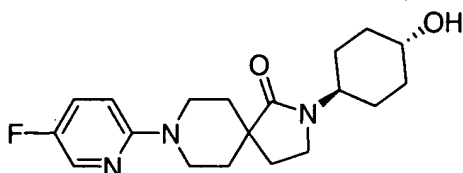
8-(2-Cloropiridin-4-il)-2-(trans-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



- 15 Este composto foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 10. LCMS: $(M+H)^+ = 364,20/366,20$.

Exemplo 20

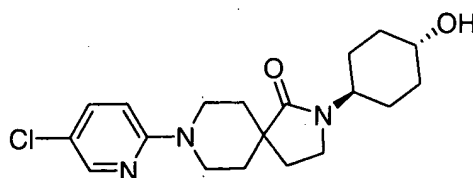
8-(5-fluorpiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este composto foi preparado usando procedimentos análogos
5 àqueles para o Exemplo 10. LCMS: (M+H)⁺ = 348,20.

Exemplo 21

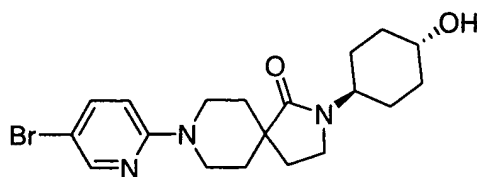
8-(5-Cloropiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este composto foi preparado usando procedimentos análogos
10 àqueles para o Exemplo 10. LCMS: (M+H)⁺ = 364,20/366,20.

Exemplo 22

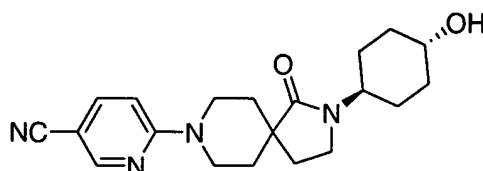
8-(5-Bromopiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este composto foi preparado usando procedimentos análogos
15 àqueles para o Exemplo 10. LCMS: (M+H)⁺ = 408,1/410,1.

Exemplo 23

6- [2-(trans-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5] dec-8-il] nicotinonitrila

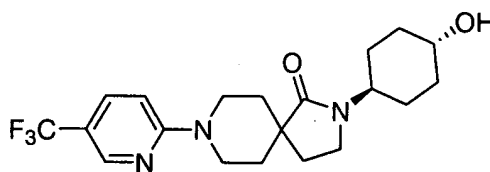


Este composto foi preparado usando procedimentos análogos

5 àqueles para o Exemplo 10. LCMS: $(M+H)^+ = 355,20$.

Exemplo 24

2-(trans-4-hidroxicicloexil)-8-[5-(trifluormetil)piridin-2-il]-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona

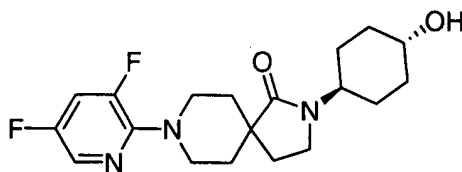


Este composto foi preparado usando procedimentos análogos

10 àqueles para o Exemplo 10. LCMS: $(M+H)^+ = 398,20$.

Exemplo 25

8-(3,5-difluorpiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5] decan-1-ona

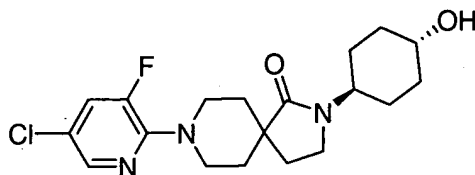


Este composto foi preparado usando procedimentos análogos

15 àqueles para o Exemplo 10.. LCMS: $(M+H)^+ = 366,20$.

Exemplo 26

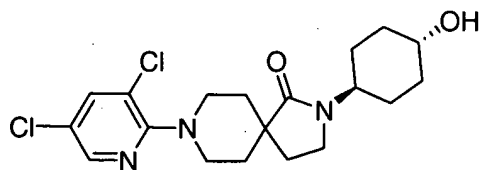
8-(5-Cloro-3-fluorpiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este composto foi preparado usando procedimentos análogos
5 àqueles para o Exemplo 10. LCMS: $(M+H)^+ = 382,2/384,2$.

Exemplo 27

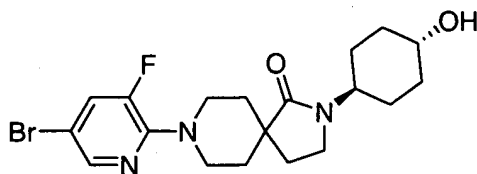
8-(3,5-dicloropiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este composto foi preparado usando procedimentos análogos
10 àqueles para o Exemplo 10. LCMS: $(M+H)^+ = 398,1, 400,2/402,1$.

Exemplo 28

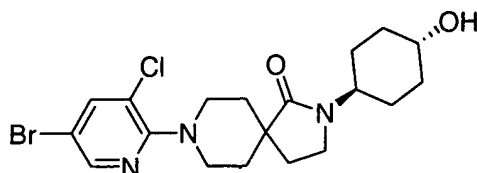
8-(5-Bromo-3-fluorpiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este composto foi preparado usando procedimentos análogos
15 àqueles para o Exemplo 10. LCMS: $(M+H)^+ = 426,10/428,1$.

Exemplo 29

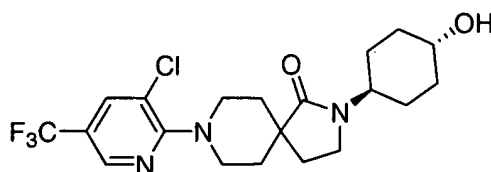
8-(5-Bromo-3-cloropiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro
[4.5]decan-1-ona



Este composto foi preparado usando procedimentos análogos
 5 àqueles para o Exemplo 10. LCMS: $(M+H)^+ = 442,0/444,1/446,0$.

Exemplo 30

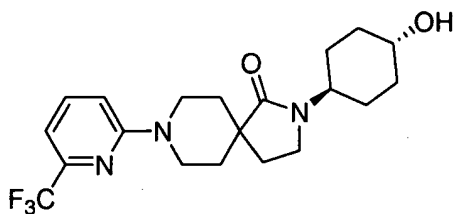
8-[3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il]-2-(trans-4-hidroxicicloexil)-2,8- diazaes-
piro [4.5] decan-1-ona



Este composto foi preparado usando procedimentos análogos
 10 àqueles para o Exemplo 10. LCMS: $(M+H)^+ = 432,2/434,2$.

Exemplo 31

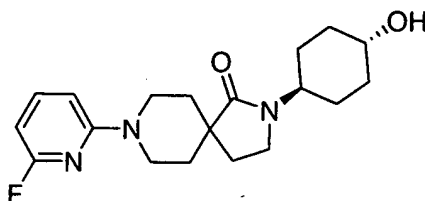
2-(trans-4-hidroxicicloexil)-8-[6-(trifluormetil)piridin-2-il]-2,8-diazaespiro[4.5]
decan-1-ona



Este composto foi preparado usando procedimentos análogos
 15 àqueles para o Exemplo 10. LCMS: $(M+H)^+ = 398,20$.

Exemplo 32

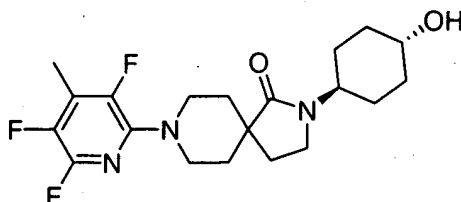
8-(6-fluorpiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro [4.5] decan-1-ona



- 5 Este composto foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 10. LCMS: $(M+H)^+ = 348,20$.

Exemplo 33

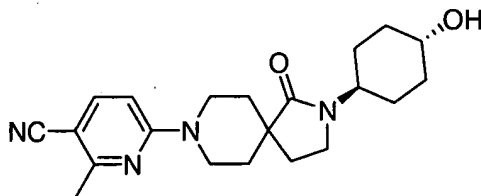
2-(trans-4-hidroxicicloexil)-8-(3,5,6-trifluór-4-metilpiridin-2-il)-2,8- diazaespiro [4.5] decan-1-ona



- 10 Este composto foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 10. LCMS: $(M+H)^+ = 398,20$.

Exemplo 34

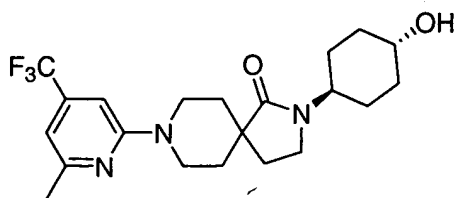
6-[2-(trans-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]-2-metilnicotinonitrila



- 15 Este composto foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 10. LCMS: $(M+H)^+ = 369,20$.

Exemplo 35

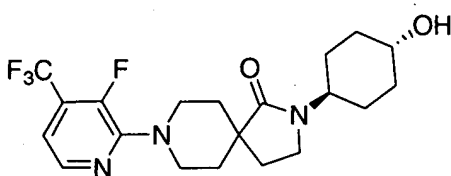
2-(trans-4-hidroxicicloexil)-8-[6-metil-4-(trifluormetil)piridin-2-il]-2,8-diazaespiro [4.5] decan-1-ona



- 5 Este composto foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 10. LCMS: $(M+H)^+ = 412,10$.

Exemplo 36

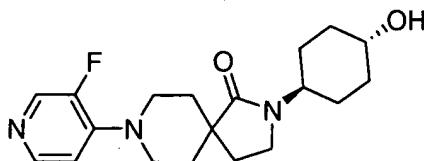
8-[3-flúor-4-(trifluormetil)piridin-2-il]-2-(trans-4-hidroxicicloexil)-2,8- diazaespiro [4.5] decan-1-ona



- 10 Este composto foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 10. LCMS: $(M+H)^+ = 416,20$.

Exemplo 37

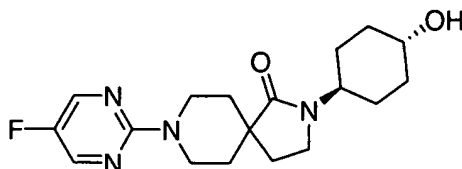
8-(3-fluorpiridin-4-il)-2-(trans-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro [4.5] decan-1-ona



- 15 Este composto foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 10. LCMS: $(M+H)^+ = 348,20$.

Exemplo 38

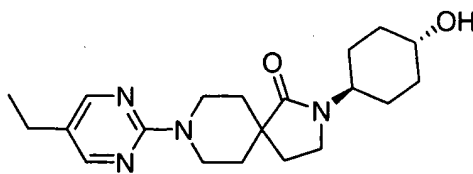
8-(5-fluorpirimidin-2-il)-2-(trans-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



- Este composto foi preparado usando procedimentos análogos
5 àqueles para o Exemplo 10. LCMS: $(M+H)^+ = 349,20$.

Exemplo 39

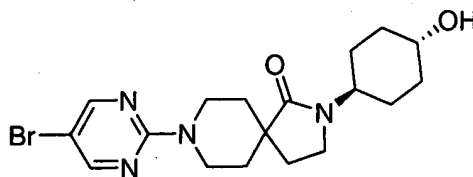
8-(5-etilpirimidin-2-il)-2-(trans-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



- Este composto foi preparado usando procedimentos análogos
10 àqueles para o Exemplo 10. LCMS: $(M+H)^+ = 359,30$.

Exemplo 40

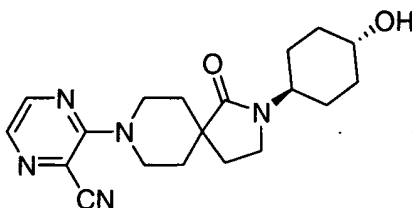
8-(5-Bromopirimidin-2-il)-2-(trans-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5] de-
can-1-ona



- Este composto foi preparado usando procedimentos análogos
15 àqueles para o Exemplo 10. LCMS: $(M+H)^+ = 409,10/411,10$.

Exemplo 41

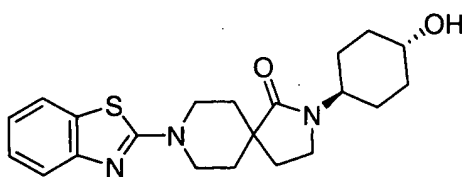
3-[2-(trans-4-hidroxícicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]pirazino-2-carbonitrila



- 5 Este composto foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 10. LCMS: $(M+H)^+ = 356,20$.

Exemplo 42

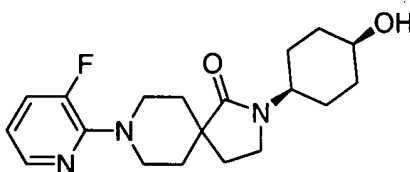
8-(1,3-Benzotiazol-2-il)-2-(trans-4-hidroxícicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



- 10 Este composto foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 10. LCMS: $(M+H)^+ = 386,20$.

Exemplo 43

8-(3-fluorpiridin-2-il)-2-(cis-4-hidroxícicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona

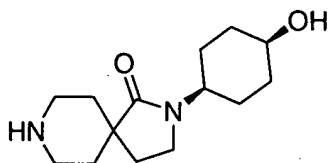


1) Benzil 2-(cis-4-hidroxícicloexil)-1-oxo-2, 8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato

- 15 Uma mistura de 1-benzil 4-metil 4-(2-oxoetil)piperidina-1,4-dicarboxilato (4,80 g, 0,0150 mol), cloridrato de cis-4-aminocicloexanol (2,5 g, 0,016 mol) e trietilamina (3,3 mL, 0,024 mol) em 1,2-dicloroetano (30,0 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. À mistura foi adicionado triacetoxiboroidreto de sódio (7,9 g, 0,038 mmol) com agitação.
- 20 A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora, então foi aquecida

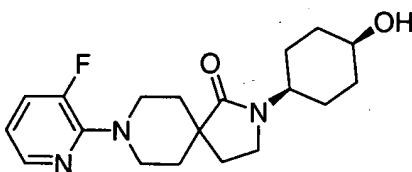
a 80°C por 2 horas. Após esfriar, a mistura foi diluída com diclorometano e lavada com solução de HCl a 1N, NaHCO₃ (7,5%), água e salmoura sucessivamente, seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia instantânea para dar benzil 2-(cis-4-hidrox cicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (4,20 g, 72,0%).

2) 2-(cis-4-hidrox cicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona

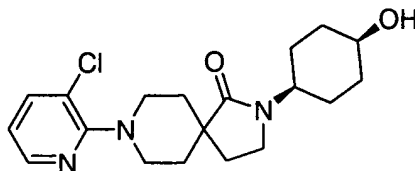


200 mg de Pd/C foram adicionados a uma solução de benzil 2-(cis-4-hidrox cicloexil)-1-oxo-2,8- diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (2,13 g, 0,00551 mol) em metanol (50 mL) sob nitrogênio. A mistura de reação foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio por 3 horas. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado para dar 2-(cis-4-hidrox cicloexil)-2,8-diazaespiro [4.5] decan-1-ona (1,29 g, 93%).

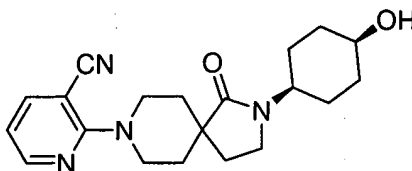
3) 8-(3-fluorpiridin-2-il)-2-(cis-4-hidrox cicloexil)-2, 8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



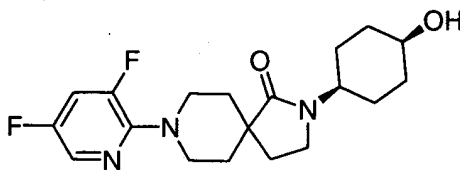
Uma mistura de 2-(cis-4-hidrox cicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5] decan-1-ona (20 mg, 0,08 mmol), 4-fluorbenzonitrila (12,3 mg, 0,102 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (44 µL, 0,25 mmol) em N-metilpirrolidinona (0,5 mL) foi irradiada sob microondas a 200°C por 15 minutos. A mistura foi diluída com metanol (1,3 mL) e purificada através de HPLC prep. para dar 8-(3-fluorpiridin-2-il)-2-(cis-4-hidrox cicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona. LCMS: (M+H)⁺ = 348,2.

Exemplo 448-(3-Cloropiridin-2-il)-2-(cis-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona

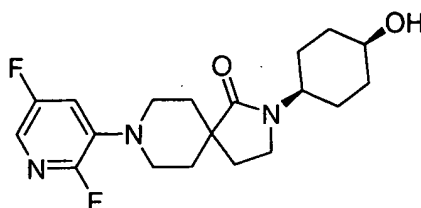
Este composto foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 43. LCMS: $(M+H)^+ = 364,2/266,2$.

5 Exemplo 452-[2-(Cis-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]nicotinonitrila

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 43. LCMS: $(M+H)^+ = 355,2$.

Exemplo 4610 8-(3,5-difluorpiridin-2-il)-2-(cis-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona

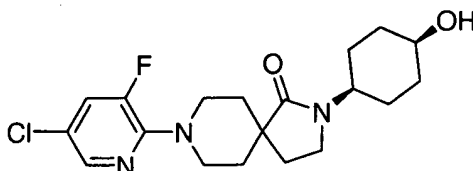
Este composto foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 43. LCMS: $(M+H)^+ = 366,2$.

Exemplo 4715 8-(2,5-difluorpiridin-3-il)-2-(cis-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 43. LCMS: $(M+H)^+ = 366,2$.

Exemplo 48

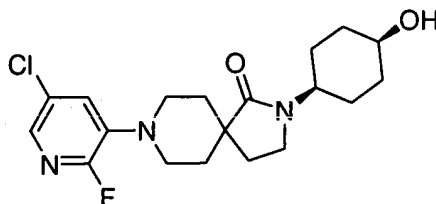
5 8-(5-cloro-3-fluorpiridin-2-il)-2-(cis-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5] de-
can-1-ona



Este composto foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 43. LCMS: $(M+H)^+ = 382,2/384,2$.

Exemplo 49

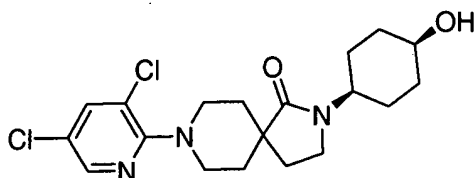
10 8-(5-Cloro-2-fluorpiridin-3-il)-2-(cis-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5]
decan-1-ona



Este composto foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 43. LCMS: $(M+H)^+ = 382,2/384,2$.

Exemplo 50

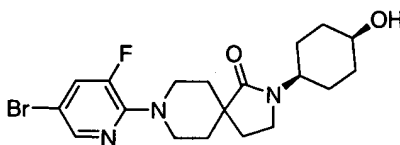
15 8-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-2-(cis-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-
1-ona



Este composto foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 43. LCMS: $(M+H)^+ = 398,2/400,2$.

Exemplo 51

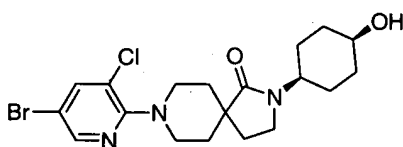
8-(5-Bromo-3-fluorpiridin-2-il)-2-(cis-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5]
decan-1-ona



Este composto foi preparado usando procedimentos análogos
5 àqueles para o Exemplo 43. LCMS: $(M+H)^+ = 426,1/428,1$.

Exemplo 52

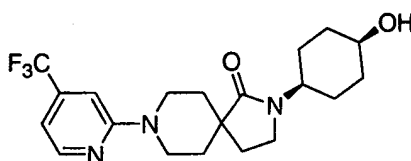
8-(5-Bromo-3-cloropiridin-2-il)-2-(cis-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5]
decan-1-ona



Este composto foi preparado usando procedimentos análogos
10 àqueles para o Exemplo 43. LCMS: $(M+H)^+ = 442,1/444,1$.

Exemplo 53

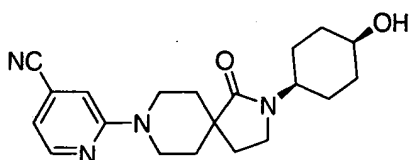
2-(Cis-4-hidroxicicloexil)-8-[4-(trifluormetil)piridin-2-il]-2,8-diazaespiro[4.5]
decan-1-ona



Este composto foi preparado usando procedimentos análogos
15 àqueles para o Exemplo 43. LCMS: $(M+H)^+ = 398,2$.

Exemplo 54

2-[2-(Cis-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]isonicotino-
nitrila

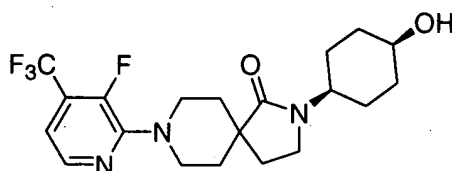


Este composto foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 43. LCMS: $(M+H)^+ = 355,2$.

Exemplo 55

8-[3-flúor-4-(trifluormetil)piridin-2-il]-2-(cis-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro

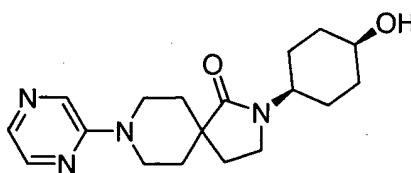
5 [4.5] decan-1-ona



Este composto foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 43. LCMS: $(M+H)^+ = 416,2$.

Exemplo 56

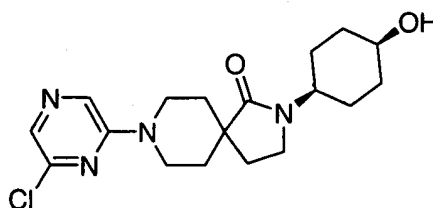
2-(Cis-4-hidroxicicloexil)-8-pirazin-2-il-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



10 Este composto foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 43. LCMS: $(M+H)^+ = 331,2$.

Exemplo 57

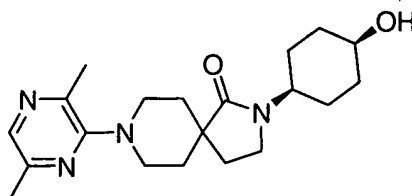
8-(6-Cloropirazin-2-il)-2-(cis-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro [4.5] decan-1-ona



15 Este composto foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 43. LCMS: $(M+H)^+ = 365,2/367,2$.

Exemplo 58

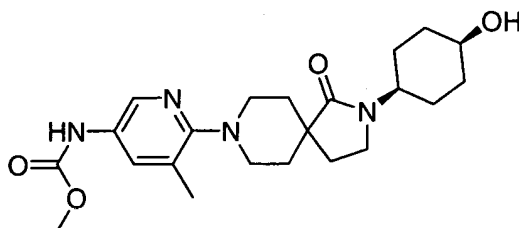
8-(3,6-Dimetilpirazin-2-il)-2-(cis-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



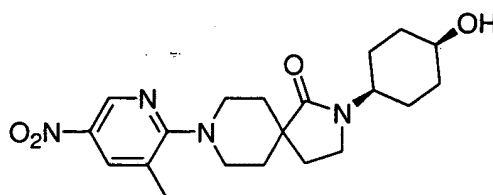
Este composto foi preparado usando procedimentos análogos
5 àqueles para o Exemplo 43. LCMS: $(M+H)^+ = 359,3$.

Exemplo 59

Metil {6-[2-(cis-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]-5-metil-piridin-3-il}carbamato

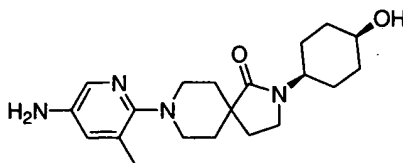


1) 2-(cis-4-hidroxicicloexil)-8-(3-metil-5-nitropiridin-2-il)-2,8-diazaespiro[4.5]
10 decan-1-ona:



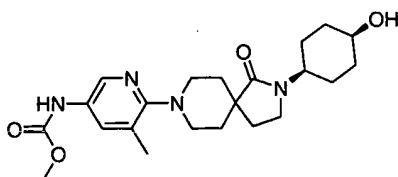
Uma mistura de 2-(cis-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (0,10 g, 0,40 mmol), 2-cloro-3-metil-5-nitropiridina (0,0718 g, 0,416 mmol) e carbonato de potássio (0,11 g, 0,79 mmol) em N,N-dimetilformamida (2,0 mL) foi aquecida a 90°C da noite para o dia. Após esfriar para
15 temperatura ambiente, a mistura foi diluída com acetato de etila, lavada com água e salmoura. A fase orgânica foi seca em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O resíduo foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional.

2) 8-(5-Amino-3-metilpiridin-2-il)-2-(cis-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona:



5 Pd/C (15 mg) foi adicionado a uma solução de 2-(cis-4-hidroxicicloexil)-8-(3-metil-5-nitropiridin-2-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona em metanol (5,0 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio por 2 horas e filtrada. O filtrado foi concentrado para dar 8-(5-amino-3-metilpiridin-2-il)-2-(cis-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona.

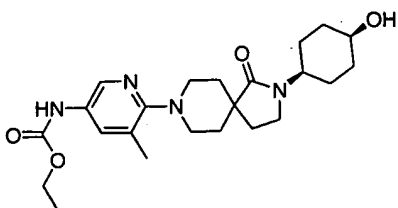
10 3) Metil {6-[2-(cis-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]-5-metilpiridin-3-il}carbamato



15 Cloroformiato de metila (6,0 µL) foi adicionado a uma mistura de 8-(5-amino-3-metilpiridin-2-il)-2-(cis-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (18,0 mg) e N,N-diisopropiletilamina (20,0 µL) em acetonitrila (1,0 mL). A mistura foi agitada por 2 horas e foi diluída com metanol. A solução resultante foi purificada através de HPLC preparativa sob condição básica para dar metil {6-[2-(cis-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]-5-metilpiridin-3-il} carbamato. LCMS: (M+H)⁺ = 416,2.

Exemplo 60

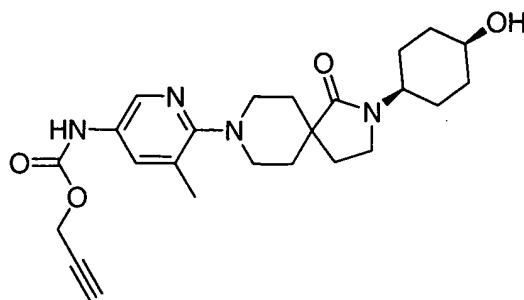
20 Etil {6-[2-(cis-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]-5-metilpiridin-3-il}carbamato



Este composto foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 59. LCMS: $(M+H)^+ = 431,3$.

Exemplo 61

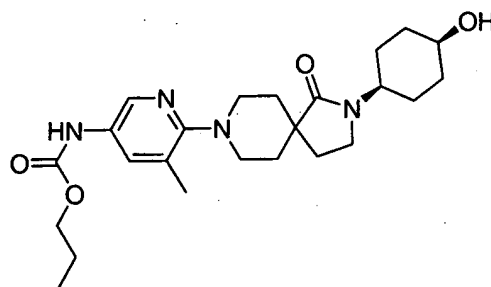
5 Etinil {6-[2-(cis-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]-5-metilpiridin-3-il}carbamato



Este composto foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 59. LCMS: $(M+H)^+ = 441,2$.

Exemplo 62

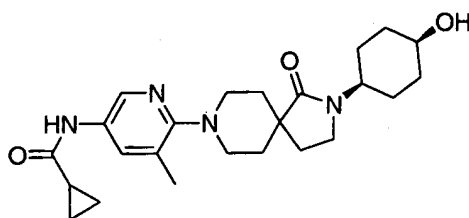
10 Propil {6-[2-(cis-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]-5-metilpiridin-3-il}carbamato



Este composto foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 59. LCMS: $(M+H)^+ = 445,30$.

Exemplo 63

15 N-{6-[2-(cis-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]-5-metilpiridin-3-il}ciclopropanocarboxamida

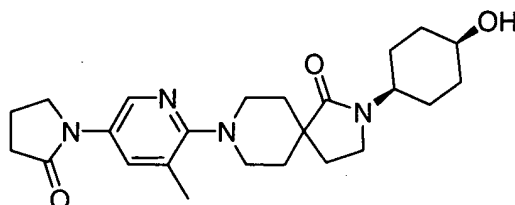


Este composto foi preparado usando procedimentos análogos

àqueles para o Exemplo 59. LCMS: $(M+H)^+ = 427,20$.

Exemplo 64

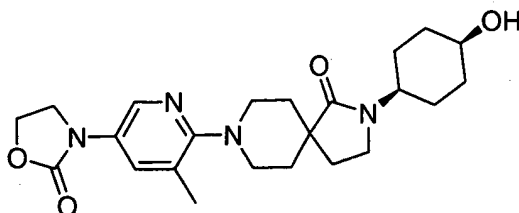
2-(Cis-4-hidroxicicloexil)-8-[3-metil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il]-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



- 5 Cloreto de 4-bromobutanoíla (13,0 μ L) foi adicionado a uma mistura de 8-(5-amino-3-metilpiridin-2-il)-2-(cis-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro [4.5]decan-1-ona (18,0 mg) e 4-dimetilaminopiridina (14,5 mg) em diclorometano (1,0 mL). A mistura foi agitada por 3 horas. Então terc-butoxido de potássio em tetraidrofurano (1,0M, 0,20 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada por mais 1 hora. O solvente foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em methanol (1,8 mL) e purificado através de HPLC preparativa sob condição básica para dar 2-(cis-4-hidroxicicloexil)-8-[3-metil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il]-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona. LCMS: $(M+H)^+ = 427,20$.
- 10

Exemplo 65

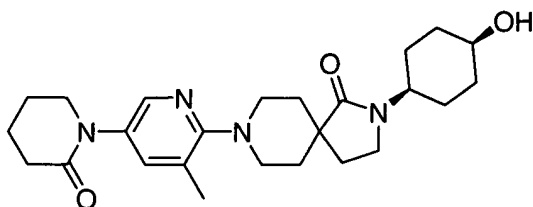
- 15 2-(Cis-4-hidroxicicloexil)-8-[3-metil-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]-2,8-diazaespiro [4.5] decan-1-ona



Este composto foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 64. LCMS: $(M+H)^+ = 429,25$.

Exemplo 66

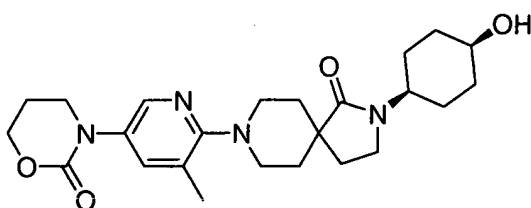
2-(Cis-4-hidroxicicloexil)-8-[3-metil-5-(2-oxopiperidin-1-il)piridin-2-il]-2,8-diazaespiro [4.5] decan-1-ona



- Este composto foi preparado usando procedimentos análogos
5 àqueles para o Exemplo 64. LCMS: $(M+H)^+ = 441,30$.

Exemplo 67

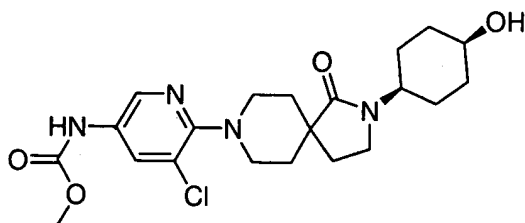
2-(Cis-4-hidroxicicloexil)-8-[3-metil-5-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)piridin-2-il]-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



- Este composto foi preparado usando procedimentos análogos
10 àqueles para o Exemplo 64. LCMS: $(M+H)^+ = 443,20$.

Exemplo 68

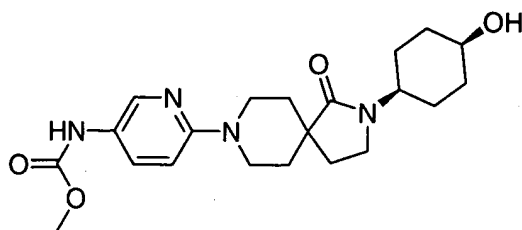
Metil {5-cloro-6-[2-(cis-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]piridin-3-il}carbamato



- Este composto foi preparado usando procedimentos análogos
15 àqueles para o Exemplo 59. LCMS: $(M+H)^+ = 437,2/439,2$.

Exemplo 69

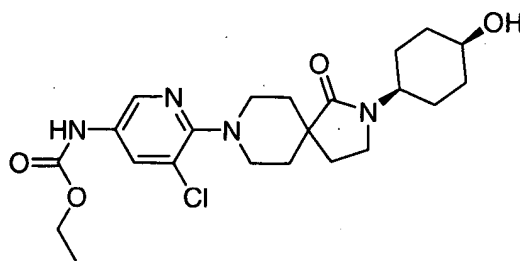
Metil {6-[2-(cis-4-hidroxícicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]piridin-3-il}carbamato



- Este composto foi preparado usando procedimentos análogos
5 àqueles para o Exemplo 59. LCMS: $(M+H)^+ = 403,3$.

Exemplo 70

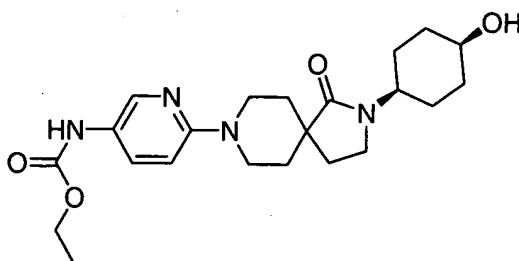
Etil {5-cloro-6-[2-(cis-4-hidroxícicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]piridin-3-il}carbamato



- Este composto foi preparado usando procedimentos análogos
10 àqueles para o Exemplo 59. LCMS: $(M+H)^+ = 451,2/453,2$.

Exemplo 71

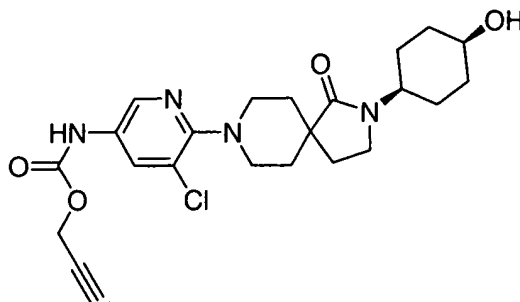
Etil {6-[2-(cis-4-hidroxícicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]piridin-3-il}carbamato



- Este composto foi preparado usando procedimentos análogos
15 àqueles para o Exemplo 59. LCMS: $(M+H)^+ = 417,2$.

Exemplo 72

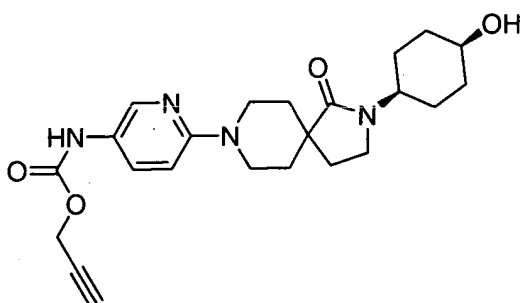
Prop-2-in-1-il{5-cloro-6-[2-(cis-4-hidroxícicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]piridin-3-il}carbamato



Este composto foi preparado usando procedimentos análogos
5 àqueles para o Exemplo 59. LCMS: (M+H)⁺ = 461,1/463,1.

Exemplo 73

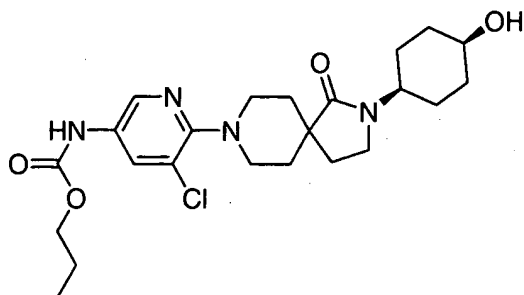
Etinil{6-[2-(cis-4-hidroxícicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]piridin-3-il}carbamato



Este composto foi preparado usando procedimentos análogos
10 àqueles para o Exemplo 59. LCMS: (M+H)⁺ = 427,2.

Exemplo 74

Propil {5-cloro-6-[2-(cis-4-hidroxícicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]piridin-3-il} carbamato

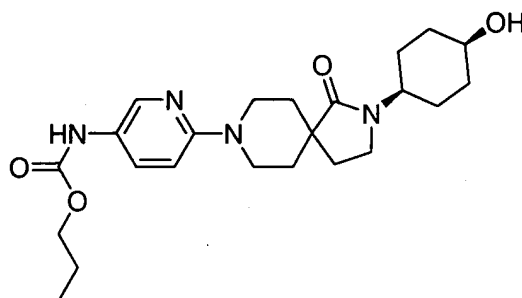


Este composto foi preparado usando procedimentos análogos

àqueles para o Exemplo 59. LCMS: $(M+H)^+ = 465,2/467,2$.

Exemplo 75

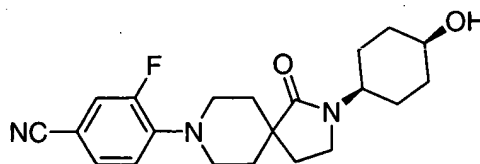
Propil {6-[2-(cis-4-hidroxícicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]piridin-3-il}carbamato



- 5 Este composto foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 59. LCMS: $(M+H)^+ = 431,3$.

Exemplo 76

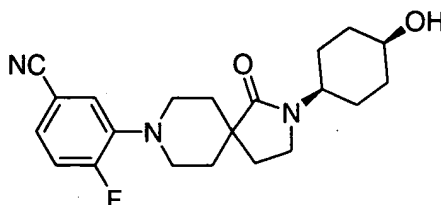
3-flúor-4-[2-(cis-4-hidroxícicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]benzo-nitrila



- 10 Este composto foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 43. LCMS: $(M+H)^+ = 372,2$.

Exemplo 77

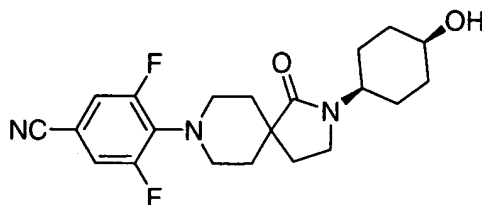
4-flúor-3-[2-(cis-4-hidroxícicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il] benzo-nitrila



- 15 Este composto foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 43. LCMS: $(M+H)^+ = 372,2$.

Exemplo 78

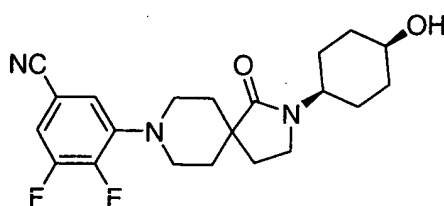
3,5-difluór-4-[2-(cis-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]
benzonitrila



Este composto foi preparado usando procedimentos análogos
5 àqueles para o Exemplo 43. LCMS: $(M+H)^+ = 390,2$.

Exemplo 79

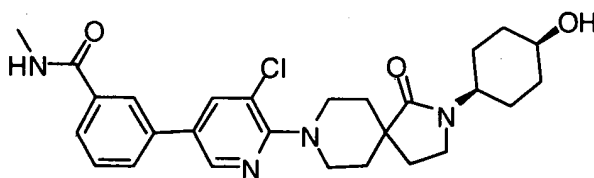
3,4-difluór-5-[2-(cis-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]
benzonitrila



Este composto foi preparado usando procedimentos análogos
10 àqueles para o Exemplo 43. LCMS: $(M+H)^+ = 390,2$.

Exemplo 80

3-{5-Cloro-6-[2-(cis-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il] piri-
din-3-il]-N-metilbenzamida

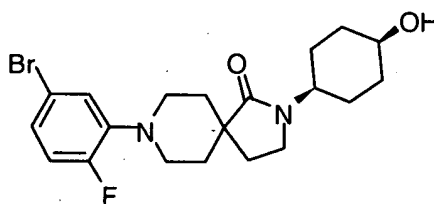


Fosfato de potássio (0,017 g, 0,078 mmol) em água (0,10 mL) foi
15 adicionado a uma mistura de 8-(5-bromo-3-cloropiridin-2-il)-2-(cis-4-hidroxici-
cloexil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (11,6 mg, 0,0262 mmol), ácido 3-
[(metilamino)carbonil]fenilborônico (7,0 mg, 0,039 mmol) e tetracis(trifenilfos-
fino)paládio (0) (0,9 mg, 0,0008 mmol) em 1,4-dioxano (0,78 mL). A mistura
resultante foi aquecida e agitada a 120°C por 2 horas. A mistura foi diluída

com acetato de etila e lavada com água e salmoura. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4 , filtrada, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa para dar o produto desejado. LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 497,1/499,1$.

5 Exemplo 81

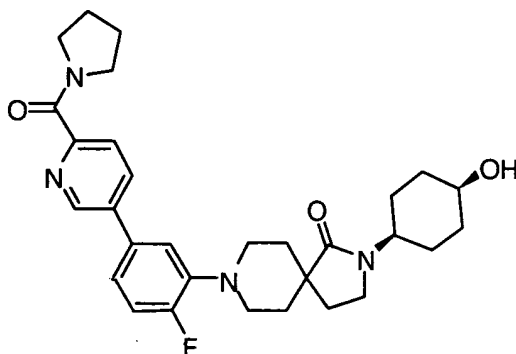
8-(5-Bromo-2-fluorfenil)-2-(cis-4-hidroxícicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Uma mistura de 2-(cis-4-hidroxícicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5] de-
can-1-ona (0,50 g, 2,0 mmols), 4-bromo-1-flúor-2-iodobenzeno (0,894 g, 2,97
10 mmols), iodeto de cobre(I) (0,0586 g, 0,308 mmol), fosfato de potássio (1,26
g, 0,596 mmol) e 1,2-etanodiol (0,23 mL, 4,1 mmols) em 1-butanol (2,5 mL)
foi aquecida a 100°C da noite para o dia. A mistura de reação foi tratada com
água, extraída com éter. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas
com salmoura, secas em MgSO_4 e filtradas. O filtrado foi concentrado sob
15 pressão reduzida. O resíduo foi purificado em uma coluna de sílica-gel com
acetato de etila em hexano (gradiente: 0 a 50%) para dar o produto desejado
(0,59 g, 70%). LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 425,0/427,0$.

Exemplo 82

20 8-{2-flúor-5-[6-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piridin-3-il]fenil}-2-(cis-4-hidroxícicloexil)-
2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



1) Cloreto de 5-bromopiridina-2-carboxila

A uma mistura de ácido 5-bromopiridina-2-carboxílico (2,5 g, 12 mmols) em cloreto de metileno (10,0 mL) foi adicionado cloreto de oxalila (1,6 mL, 18 mmols), seguido por N,N-dimetilformamida (0,020 mL, 0,26 mmol). Após agitar em temperatura ambiente por 2 horas, a mistura foi evaporada sob pressão reduzida. O resíduo era o cloreto ácido que foi usado diretamente na reação da etapa seguinte.

2) 5-Bromo-2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piridina

O cloreto ácido acima foi dissolvido em cloreto de metileno (20,0 mL). À solução foi adicionada uma mistura de pirrolidina (1,2 mL, 15 mmols) e trietilamina (5,2 mL, 37 mmols) em cloreto de metileno (5 mL). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos, extinta com bicarbonato de sódio aquoso. A mistura foi extraída com cloreto de metileno (3 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas em MgSO₄ e filtradas. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em uma coluna de sílica-gel com acetato de etila em hexano (gradiente: 0 a 60%) para dar o produto desejado.

3) 2-(Pirrolidin-1-ilcarbonil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

A uma mistura de 5-bromo-2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piridina (1,0 g, 4,1 mmols) e 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanil] (1,2 g, 4,6 moles) em 1,4-dioxano (10,0 mL) foi adicionado [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II), complexo com diclorometano (1 : 1) (0,2 g, 0,2 mol), acetato de potássio (1,2 g, 12 mmols), e 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,1 g, 0,2 mmol) sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi agitada a 80°C da noite para o dia. Após esfriar para temperatura ambiente, a mistura foi filtrada através de uma almofada de celite, lavada com acetato de etila e concentrada. O resíduo foi purificado em uma coluna de sílica-gel com acetato em hexano gradiente: (0 a 40%) para dar o produto desejado.

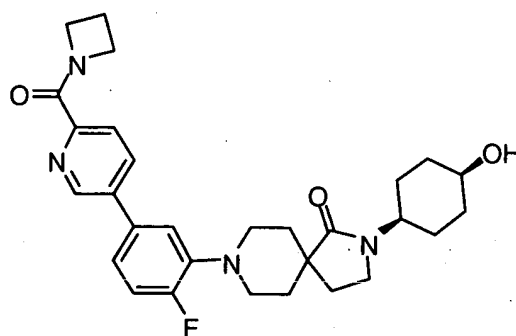
4) 8-{2-flúor-5-[6-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piridin-3-il]fenil}-2-(cis-4-hidroxícicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona

Fosfato de potássio (0,017 g, 0,078 mmol) em água (0,10 mL) foi

adicionado a uma mistura de 8-(5-bromo-2-fluorfenil)-2-(cis-4-hidroxícicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (15,0 mg, 0,0353 mmol), 2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (16 mg, 0,053 mmol), e tetracis(trifenilfosfina)paládio (0) (1,0 mg, 0,001 mmol) em 1,4-dioxano (0,30 mL). A mistura resultante foi aquecida e agitada a 120°C por 20 minutos. A mistura foi filtrada. O filtrado foi diluído com metanol e foi purificado através de cromatografia de fase reversa guiada por massa para dar o produto desejado. LCMS: $(M+H)^+ = 521,2$.

Exemplo 83

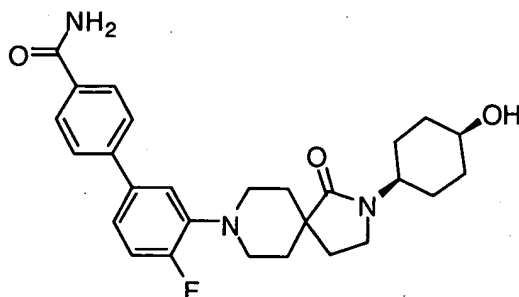
- 10 8-{5-[6-(Azetidin-1-ilcarbonil)piridin-3-il]-2-fluorfenil}-2-(cis-4-hidroxícicloexil)-2,8-diazaespiro[4,5] decan-1-ona



Este composto foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 82. LCMS: $(M+H)^+ = 507,1$.

Exemplo 84

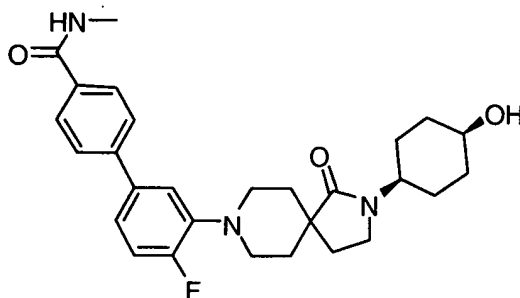
- 15 4'-flúor-3'-[2-(cis-4-hidroxícicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]bifenil-4-carboxamida



Este composto foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 82. LCMS: $(M+H)^+ = 466,0$.

Exemplo 85

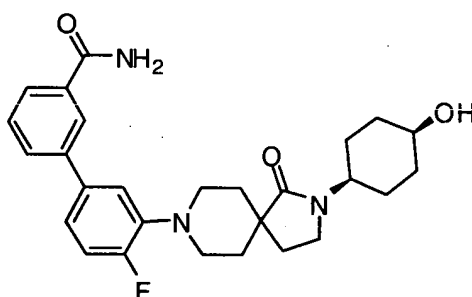
4'-flúor-3'-[2-(cis-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]-N-metilbifenil-4-carboxamida



- Este composto foi preparado usando procedimentos análogos
5 àqueles para o Exemplo 82. LCMS: $(M+H)^+ = 480,1$.

Exemplo 86

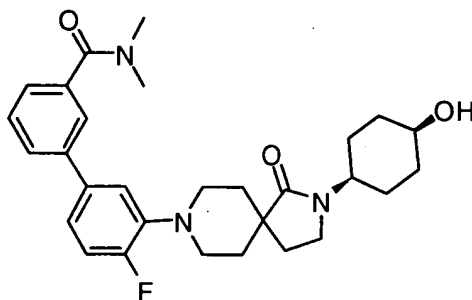
4'-flúor-3'-[2-(cis-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]bifenil-3-carboxamida



- Este composto foi preparado usando procedimentos análogos
10 àqueles para o Exemplo 82. LCMS: $(M+H)^+ = 466,1$.

Exemplo 87

4'-flúor-3'-[2-(cis-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]-N,N-dimetilbifenil-3-carboxamida

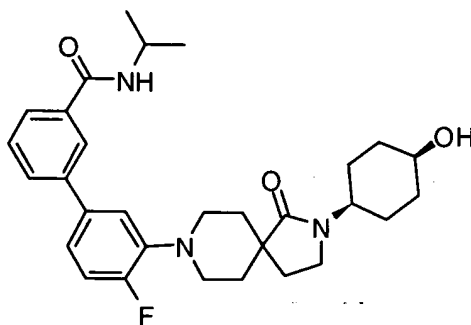


Este composto foi preparado usando procedimentos análogos

àqueles para o Exemplo 82. LCMS: $(MH-H)^+ = 494,1$.

Exemplo 88

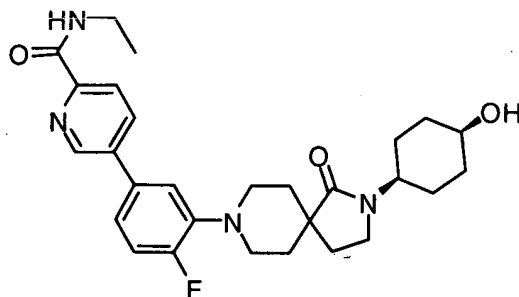
4'-flúor-3'-[2-(cis-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]-N- iso-propilbifenil-3-carboxamida



5 Este composto foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 82. LCMS: $(M+H)^+ = 508,2$.

Exemplo 89

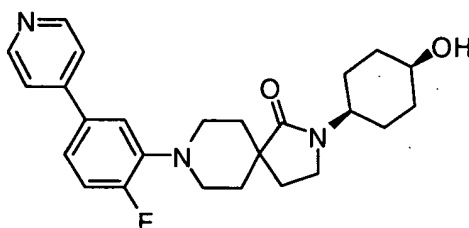
N-Etil-5-{4-flúor-3-[2-(cis-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]fenil}piridino-2-carboxamida



10 Este composto foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 82. LCMS: $(M+H)^+ = 495,1$.

Exemplo 90

8-(2-flúor-5-piridin-4-ilfenil)-2-(cis-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5] decan-1-ona

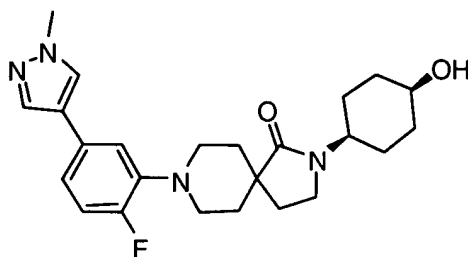


15 Este composto foi preparado usando procedimentos análogos

àqueles para o Exemplo 82. LCMS: $(M+H)^+ = 424,1$.

Exemplo 91

8-[2-flúor-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-2-(cis-4-hidroxícicloexil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona



5 Este composto foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 82. LCMS: $(M+H)^+ = 427,1$.

Exemplo A

Ensaio enzimático de 11 β HSD1

Todos os ensaios *in vitro* foram realizados com lisatos clarifica-
 10 dos como a fonte de atividade de 11 β HSD1. Transfectantes transientes de HEK-293 expressando uma versão marcada de epítipo de 11 β HSD1 humana de comprimento completo foram coletados através de centrifugação. Aproximadamente 2×10^7 células foram ressuspensas em 40 mL de tampão de lise (Tris-HCl a 25 mM, pH 7,5, NaCl a 0,1M, MgCl₂ a 1 mM e sacarose a
 15 250 mM) e lisadas em um microfluidizador. Lisatos foram clarificados através de centrifugação e os sobrenadantes foram separados em alíquota e congelados.

Inibição de 11 β HSD pelo composto de teste foi avaliada *in vitro* através de um *Scintillation Proximity Assay* (SPA). Compostos de teste se-
 20 cos foram dissolvidos a 5 mM em DMSO. Esses foram diluídos em DMSO para concentrações adequadas para o ensaio SPA. 0,8 μ L de diluições em séries de 2 vezes de compostos foi salpicado em placas de 384 cavidades em DMSO de modo que 3 logs de concentração de composto foram cober-
 25 tos. 20 μ L de lisato clarificado foram adicionados a cada cavidade. Reações foram iniciadas através da adição de 20 μ L de mistura de substrato-co-fator em tampão de ensaio (Tris-HCl a 25 mM, pH 7,5, NaCl a 0,1M, MgCl₂ a 1 mM) para concentrações finais de 400 μ M de NADPH, ³H-cortisona a 25 nM

e Triton X-100 a 0,007%. As placas foram incubadas a 37°C por uma hora. As reações foram extintas através da adição de 40 µL de contas de SPA revestidas com anticamundongo que tinham sido pré-incubadas com carbenoxolona a 10 µM e anticorpo monoclonal específico de cortisol. As placas extintas foram incubadas por um mínimo de 30 minutos em temperatura ambiente antes da leitura em um contador *Topcount scintillation*. Controles sem nenhum lisato, lisato inibido e sem nenhum mAB foram realizados rotineiramente. Aproximadamente 30% de cortisona inicial são reduzidos por 11βHSD na reação não-inibida sob essas condições.

- 10 Compostos de teste tendo um valor IC₅₀ de menos do que cerca de 20 µM de acordo com este ensaio foram considerados ativos.

Exemplo B

Ensaio baseado em célula para atividade de HSD

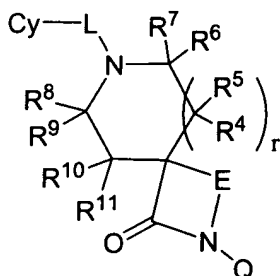
- 15 Células mononucleares de sangue periférico (PBMCs) foram isoladas de voluntários humanos normais através de centrifugação de densidade Ficoll. As células foram postas em placa a 4 x 10⁵ células em 200 µL de meio AIM V (Gibco-BRL) em placas de 96 cavidades. As células foram estimuladas da noite para o dia com 50 ng/ml de IL-4 humano recombinante (R&D Systems). Na manhã seguinte, 200 nM de cortisona (Sigma) foram
- 20 adicionados na presença ou ausência de várias concentrações de composto. As células foram incubadas por 48 horas e então sobrenadantes foram coletados. Conversão de cortisona em cortisol foi determinada através de um ELISA comercialmente disponível projeto de ensaio.

- 25 Compostos de teste tendo um valor de IC₅₀ de menos do que cerca de 20 µM de acordo com este ensaio foram considerados ativos.

- Várias modificações da invenção, em adição àquelas descritas aqui, serão aparentes àqueles versados na técnica a partir da descrição acima. Tais modificações também pretendem se encaixar no escopo das reivindicações apensas. Cada referência, incluindo todas as patentes, pedidos
- 30 de patente e publicações, citada no presente pedido é aqui incorporada a título de referência em sua totalidade.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula I:



I

ou o sal ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

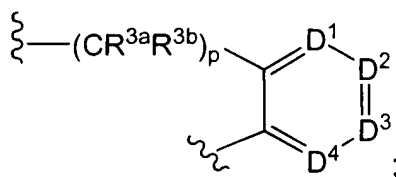
5 Cy é arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila, cada uma opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 -W-X-Y-Z;

L está ausente, $(CR^{12}R^{13})_q$, $(CR^{12}R^{13})_{q1}O(CR^{12}R^{13})_{q2}$, $(CR^{12}R^{13})_{q1}S(CR^{12}R^{13})_{q2}$, $(CR^{12}R^{13})_{q1}SO_2(CR^{12}R^{13})_{q2}$, $(CR^{12}R^{13})_{q1}SO(CR^{12}R^{13})_{q2}$, $(CR^{12}R^{13})_{q1}CO(CR^{12}R^{13})_{q2}$ ou $(CR^{12}R^{13})_{q1}CONR^{2a}(CR^{12}R^{13})_{q2}$;

10 Q é $-(CR^1R^2)_m-A$;

A é cicloalquila, heterocicloalquila ou heteroarila, cada uma opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 -W-X'-Y'-Z';

E é $-(CR^{3a}R^{3b})_{n1}-$, $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}CO-$, $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}OCO-$, $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}SO-$, $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}SO_2-$, $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}NR^{3c}-$, $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}CONR^{3c}-$, $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}NR^{3c}CO-$, ou um grupo da fórmula:



D^1 , D^2 , D^3 e D^4 são independentemente selecionados de N e CR^{15} ;

R^1 , R^2 e R^{2a} são independentemente selecionados de H e C_{1-8} alquila;

20 R^{3a} e R^{3b} são independentemente selecionados de H, halo, C_{1-4} alquila, C_{1-4} haloalquila, C_{2-4} alquenila e C_{2-4} alquinila;

R^{3c} é H, C_{1-4} alquila, C_{1-4} haloalquila, C_{2-4} alquenila, C_{2-4} alquinila

ou CO-(C₁₋₄ alquila);

R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ e R¹¹ são independentemente selecionados de H, OC(O)R^{a'}, OC(O)OR^{b'}, C(O)OR^{b'}, OC(O)NR^{c'}R^{d'}, NR^{c'}R^{d'}, NR^{c'}C(O)R^{a'}, NR^{c'}C(O)OR^{b'}, S(O)R^{a'}, S(O)NR^{c'}R^{d'}, S(O)₂R^{a'}, S(O)₂NR^{c'}R^{d'}, OR^{b'}, SR^{b'}, halo, C₁₋₁₀ alquila, C₁₋₁₀ haloalquila, C₂₋₁₀ alquenila, C₂₋₁₀ alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila e heterocicloalquilalquila, em que a dita C₁₋₁₀ alquila, C₁₋₁₀ haloalquila, C₂₋₁₀ alquenila, C₂₋₁₀ alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila é opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 R¹⁴;

ou R⁴ e R⁵ junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um grupo cicloalquila ou heterocicloalquila de 3-14 membros que é opcionalmente substituído por R¹⁴;

ou R⁶ e R⁷ junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um grupo cicloalquila ou heterocicloalquila de 3-14 membros que é opcionalmente substituído por R¹⁴;

ou R⁸ e R⁹ junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um grupo cicloalquila ou heterocicloalquila de 3-14 membros que é opcionalmente substituído por R¹⁴;

ou R¹⁰ e R¹¹ junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um grupo cicloalquila ou heterocicloalquila de 3-14 membros que é opcionalmente substituído por R¹⁴;

ou R⁴ e R⁶ junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um grupo cicloalquila fundido de 3-7 membros ou grupo heterocicloalquila fundido de 3-7 membros que é opcionalmente substituído por R¹⁴;

ou R⁶ e R⁸ junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um grupo cicloalquila fundido de 3-7 membros ou grupo heterocicloalquila fundido de 3-7 membros que é opcionalmente substituído por R¹⁴;

ou R⁴ e R⁹ juntos formam uma ponte C₁₋₃ alquilenos que é opcionalmente substituída por R¹⁴;

ou R^4 e R^{10} juntos formam uma ponte C_{1-3} alquilenos que é opcionalmente substituída por R^{14} ;

ou R^6 e R^{10} juntos formam uma ponte C_{1-3} alquilenos que é opcionalmente substituída por R^{14} ;

5 ou R^9 e R^{10} juntos formam uma ponte C_{1-3} alquilenos que é opcionalmente substituída por R^{14} ;

R_{12} e R_{13} são independentemente selecionados de H, halo, C_{1-4} alquila, C_{1-4} haloalquila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $S(O)R^b$,
10 $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ e $S(O)_2NR^cR^d$;

R^{14} is halo, C_{1-4} alquila, C_{1-4} haloalquila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ ou $S(O)_2NR^cR^d$;

15 R^{15} é H, halo, C_{1-4} alquila, C_{1-4} haloalquila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ ou $S(O)_2NR^cR^d$;

W , W' e W'' são independentemente selecionados de ausente,
20 C_{1-6} alquilenila, C_{2-6} alquenilenila, C_{2-6} alquinilenila, O, S, NR^e , CO, COO, CONR^e, SO, SO_2 , SONR^e e NR^eCONR^f, em que a dita C_{1-6} alquilenila, C_{2-6} alquenilenila ou C_{2-6} alquinilenila é opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de halo, OH, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} haloalcóxi, amino, C_{1-4} alquilamino e C_{2-8} dialquilamino;

25 X , X' e X'' são independentemente selecionados de ausente, C_{1-6} alquilenila, C_{2-6} alquenilenila, C_{2-6} alquinilenila, arila, cicloalquila, heteroarila e heterocicloalquila, em que a dita C_{1-6} alquilenila, C_{2-6} alquenilenila, C_{2-6} alquinilenila, arila, cicloalquila, heteroarila ou heterocicloalquila é opcionalmente substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados
30 de halo, oxo, CN, NO_2 , OH, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} haloalcóxi, amino, C_{1-4} alquilamino e C_{2-8} dialquilamino.

Y , Y' e Y'' são independentemente selecionados de ausente, C_{1-6}

alquilenila, C₂₋₆ alquenilenila, C₂₋₆ alquinilenila, O, S, NR^e, CO, COO, CONR^e, SO, SO₂, SONR^e e NR^eCONR^f, onde a dita C₁₋₆ alquilenila, C₂₋₆ alquenilenila, C₂₋₆ alquinilenila é cada uma opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de halo, OH, C₁₋₄ alcóxi, C₁₋₄ haloalcóxi, amino, C₁₋₄ alquilamino e C₂₋₈ dialquilamino;

Z, Z' e Z'' são independentemente selecionados de H, halo, CN, NO₂, OH, C₁₋₄ alcóxi, C₁₋₄ haloalcóxi, amino, C₁₋₄ alquilamino, C₂₋₈ dialquilamino, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila e heterocicloalquila, onde a dita C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila ou heterocicloalquila é opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de halo, oxo, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₄ haloalquila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, halossulfanila, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR³, NR^eS(O)₂R^b, C(=NRⁱ)NR^cR^d, NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b e S(O)₂NR^cR^d;

em que dois -W-X-Y-Z ligados ao mesmo átomo opcionalmente formam um grupo cicloalquila ou heterocicloalquila de 3-20 membros, cada um opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 -W''-X''-Y''-Z'';

em que dois -W'-X'-Y'-Z' ligados ao mesmo átomo opcionalmente formam um grupo cicloalquila ou heterocicloalquila de 3-20 membros, cada um opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 -W''-X''-Y''-Z'';

em que -W-X-Y-Z é outro que não H;

em que -W'-X'-Y'-Z' é outro que não H;

em que -W''-X''-Y''-Z'' é outro que não H;

R^a, R^{a'} e R^{a''} são independentemente selecionados de H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila e heterocicloalquila, em que a dita C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila ou heterocicloalquila é opcionalmente substituída com H, OH, amino, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloalquila ou heterocicloalquila;

R^b , $R^{b'}$ e $R^{b''}$ são independentemente selecionados de H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila e heterocicloalquilalquila, em que a dita C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila é opcionalmente substituída com H, OH, amino, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloalquila ou heterocicloalquila;

R^c e R^d são independentemente selecionados de H, C_{1-10} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila e heterocicloalquilalquila, em que a dita C_{1-10} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila é opcionalmente substituída com H, OH, amino, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloalquila ou heterocicloalquila;

ou R^c e R^d junto com o átomo de N ao qual eles estão ligados formam um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros;

R^c e R^d são independentemente selecionados de H, C_{1-10} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila e heterocicloalquilalquila, em que a dita C_{1-10} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila é opcionalmente substituída com H, OH, amino, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloalquila ou heterocicloalquila;

ou R^c e R^d junto com o átomo de N ao qual eles estão ligados formam um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros;

$R^{c''}$ e $R^{d''}$ são independentemente selecionados de H, C_{1-10} alqui-

la, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila e heterocicloalquilalquila, em que a dita C₁₋₁₀ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila é opcionalmente substituída com H, OH, amino, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ haloalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloalquila ou heterocicloalquila;

ou R^c e R^d junto com o átomo de N ao qual eles estão ligados formam um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros;

R^e e R^f são independentemente selecionados H, C₁₋₁₀ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila e heterocicloalquilalquila, em que a dita C₁₋₁₀ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila é opcionalmente substituída com H, OH, amino, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ haloalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloalquila ou heterocicloalquila;

ou R^e e R^f junto com o átomo de N ao qual eles estão ligados formam um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros;

Rⁱ é H, CN ou NO₂;

m é 0, 1, 2 ou 3;

n₁ é 1, 2, 3 ou 4;

n₂ é 0, 1, 2, 3 ou 4;

p é 0, 1 ou 2;

q é 1, 2 ou 3;

q₁ é 0, 1 ou 2;

q₂ é 0, 1 ou 2; e

r é 1 ou 2;

contanto que:

(a) quando Q for outro que não cicloalquila substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 OH, então L seja outro que não CH₂, CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂.

CH₂CHOH ou CH₂CO; e

(b) quando E for CONR^{3c} e m for 1, então A seja outro que não heteroarila opcionalmente substituída.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que Cy é arila ou heteroarila, cada uma opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 -W-X-Y-Z.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que Cy é arila ou heteroarila, cada uma opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 -W-X-Y-Z- em que W é O ou é ausente, X é ausente e Y é ausente.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que Cy é fenila, naftila, piridila, pirimidinila, triazinila, furanila, tiazolila, pirazinila, purinila, quinazolinila, quinolinila, isoquinolinila, pirrol[2,3-d]pirimidinila ou 1,3-benzotiazolila, cada uma opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 -W-X-Y-Z.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável, caracterizado pelo fato de que Cy é fenila, naftila, piridila, pirimidinila, triazinila, furanila, tiazolila, pirazinila, purinila, quinazolinila, quinolinila, isoquinolinila, pirrol[2,3-d]pirimidinila ou 1,3-benzotiazolila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 halo, CN, NO₂, C₁₋₄ alcóxi, heteroarilóxi, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₄ haloalcóxi, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR³, C(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^eS(O)₂R^b, C₁₋₄ haloalquila, C₁₋₆ alquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila, onde cada uma da dita C₁₋₆ alquila, arila ou heteroarila é opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₄ haloalquila, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)NR^cR^d, NR^cC(O)R^d ou COOR^a.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que Cy é fenila, piridila, pirimidinila, pirazinila ou 1,3-benzotiazolila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 -W-X-Y-Z.

7. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farma-

ceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que Cy é fenila, piridila, pirimidinila, pirazinila ou 1,3-benzotiazolila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 halo, CN, NO₂, C₁₋₄ alcóxi, heteroarilóxi, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₄ haloalcóxi, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR³, C(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^eS(O)₂R^b, C₁₋₄ haloalquila, C₁₋₆ alquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila, em que cada uma da dita C₁₋₆ alquila, arila ou heteroarila é opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₄ haloalquila, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)NR^cR^d, NR^cC(O)R^d ou COOR^a.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que Cy é fenila, piridila, pirimidinila, pirazinila ou 1,3-benzotiazolila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 halo, CN, C₁₋₄ haloalquila, C₁₋₆ alquila ou arila, em que cada uma da dita C₁₋₆ alquila ou arila é opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₄ haloalquila ou CN.

9. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que Cy é cicloalquila ou heterocicloalquila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 -W-X-Y-Z.

10. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que Cy é cicloalquila ou heterocicloalquila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 -W-X-Y-Z em que W é O ou ausente, X é ausente e Y é ausente.

11. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que Cy é ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, adamantila, aziridinila, azetidinila, pirrolidina, piperidinila, piperizinila ou morfolinila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 -W-X-Y-Z.

12. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que Cy é ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, adamantila, aziridinila, azetidinila, pirrolidina, piperidinila, piperizinila ou morfolinila, cada uma

opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 halo, CN, NO₂, C₁₋₄ alcóxi, hetero-
 arilóxi, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₄ haloalcóxi, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, C(O)NR^cR^d,
 NR^cR^d, NR^eS(O)₂R^b, C₁₋₄ haloalquila, C₁₋₆ alquila, heterocicloalquila, arila ou
 heteroarila, onde cada uma da dita C₁₋₆ alquila, arila ou heteroarila é opcio-
 5 nalmente substituída por 1, 2 ou 3 halo, C₁₋₆ alquila, C₄ haloalquila, CN, NO₂,
 OR^a, SR^a, C(O)NR^cR^d, NR^cC(O)R^d ou COOR^a.

13. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal far-
 maceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que Cy é
 cicloexila ou piperidinila cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4
 10 ou 5 -W-X-Y-Z.

14. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal far-
 maceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que L está
 ausente.

15. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal far-
 maceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que L é
 $(CR^{12}R^{13})_{q1}S(CR^{12}R^{13})_{q2}$, $(CR^{12}R^{13})_{q1}SO_2(CR^{12}R^{13})_{q2}$ ou
 $(CR^{12}R^{13})_{q1}SO(CR^{12}R^{13})_{q2}$.

16. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal far-
 maceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que L é
 20 $(CR^{12}R^{13})_{q1}SO_2(CR^{12}R^{13})_{q2}$.

17. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal far-
 maceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que L é S,
 SO ou SO₂.

18. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal far-
 maceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que L é
 25 SO₂.

19. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal far-
 maceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que L é CO.

20. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal far-
 maceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que Q é A.
 30

21. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal far-
 maceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que Q é

$-(CR^1R^2)_m-A$ e m é 1, 2 ou 3.

22. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que A é cicloalquila, heterocicloalquila ou heteroarila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 $-W'-X'-Y'-Z'$, onde W é O ou ausente, X' é ausente e Y' é ausente.

23. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que A é cicloalquila ou heterocicloalquila, cada uma opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 $-W-X'-Y'-Z'$.

24. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que A é cicloalquila ou heterocicloalquila, cada uma opcionalmente substituída com 1 ou 2 $-W-X'-Y'-Z'$.

25. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que A é cicloalquila ou heterocicloalquila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 OH, C_{1-4} alcóxi, CN, C_{1-4} alquila, $-O$ -heteroarila, $-(C_{1-4} \text{ alquil})-OH$, $-(C_{1-4} \text{ alquil})-CN$, $COOR^a$, $C(O)NR^cR^d$ ou $NR^cC(O)OR^a$.

26. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que A é cicloalquila opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 OH, C_{1-4} alcóxi, CN, C_{1-4} alquila, $-O$ -heteroarila, $-(C_{1-4} \text{ alquil})-OH$, $-(C_{1-4} \text{ alquil})-CN$, $COOR^a$, $C(O)NR^cR^d$ ou $NR^cC(O)OR^a$.

27. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que A é ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila ou adamantila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 OH, C_{1-4} alcóxi, CN, C_{1-4} alquila, $-O$ -heteroarila, $-(C_{1-4} \text{ alquil})-OH$, $-(C_{1-4} \text{ alquil})-CN$, $COOR^a$, $C(O)NR^cR^d$ ou $NR^cC(O)OR^a$.

28. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que A é

ciclopentila ou cicloexila, cada uma substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 OH, C₁₋₄ alcóxi, -O-heteroarila ou -(C₁₋₄ alquil)-OH.

29. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que A é cicloexila substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 OH.

30. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que A é cicloexila substituída na posição 4 por pelo menos um -W'-X'-Y'-Z'.

31. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que A é cicloexila substituída na posição 4 por pelo menos um OH, CN ou -O-X'-Y'-Z'.

32. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que A é cicloexila substituída na posição 4 por 1 ou 2 OH.

33. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que A é cicloexila substituída na posição 4 por 1 OH.

34. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que A é cicloalquila ou heterocicloalquila, cada uma substituída com pelo menos dois -W'-X'-Y'-Z', onde dois dos ditos pelo menos -W'-X'-Y'-Z'- são ligados ao mesmo átomo e junto com o átomo ao qual eles estão ligados formam um grupo cicloalquila ou heterocicloalquila de 3-20 membros, cada um opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 -W'-X'-Y'-Z'.

35. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que A é heteroarila opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 -W'-X'-Y'-Z'.

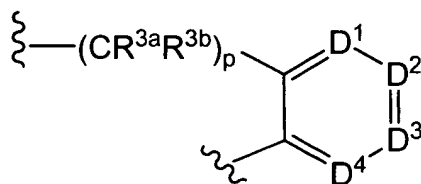
36. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que A é piridila, pirimidinila, triazinila, furanila, tiazolila, pirazinila, purinila, quinazolinila, quinolinila, isoquinolinila, pirrol[2,3-d]pirimidinila ou 1,3-benzotiazolila, ca-

da uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 OR^a , SR^a , halo, CN , NO_2 , C_{1-4} alcóxi, heteroarilóxi, C_{2-6} alquinila, C_{1-4} haloalcóxi, $NR^cC(O)R^d$, $N-R^cC(O)OR^3$, $C(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^eS(O)_2R^b$, C_{1-4} haloalquila, C_{1-6} alquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila, onde cada uma da dita C_{1-6} alquila, arila ou heteroarila é opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 halo, C_{1-6} alquila, C_{1-4} haloalquila, CN , NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)R^d$ ou $COOR^a$.

37. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que E é metileno, etileno ou propileno.

38. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que E é etileno.

39. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que E é um grupo de fórmula:



40. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que D^1 , D^2 , D^3 e D^4 são, cada um, CR^{15} .

41. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que um ou dois ou D^1 , D^2 , D^3 e D^4 são N.

42. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} e R^{11} são, cada um, independentemente, H, $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^b$, $C(O)OR^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^a$, $NR^cC(O)OR^b$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^a$, $S(O)_2NR^cR^d$, OR^b , SR^b , C_{1-10} alquila, C_{1-10} haloalquila, C_{2-10} alquenila, C_{2-10} alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloal-

quilalquila.

43. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} e R^{11} são, cada um, independentemente, H, C_{1-10} alquila ou C_{1-10} haloalquila.

44. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} e R^{11} são, cada um, H.

45. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^{3a} e R^{3b} são, cada um, H.

46. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que r é 1.

47. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que r é 2.

48. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que a soma de q_1 e q_2 é 0, 1 ou 2.

49. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que a soma de q_1 e q_2 é 0.

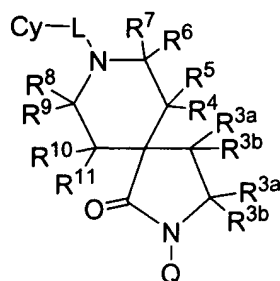
50. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que a soma de q_1 e q_2 é 1.

51. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^{12} e R^{13} são, cada um, H.

52. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que pelo menos um de R^1 e R^2 é C_{1-4} alquila.

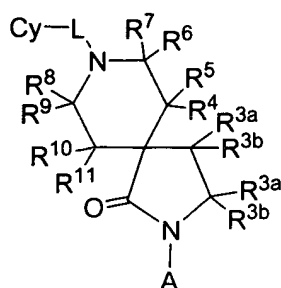
53. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que n_1 é 2.

54. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula II:



II.

55. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula III:



III.

56. Composto de acordo com a reivindicação 55, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que L está ausente, é SO₂ ou CO₂.

57. Composto de acordo com a reivindicação 55, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que L é ausente e R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R^{3a} e R^{3b} são, cada um, independentemente, H, C₁₋₄ alquila ou C₁₋₄ haloalquila.

58. Composto de acordo com a reivindicação 57, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R^{3a} e R^{3b} são, cada um, independentemente, H.

59. Composto de acordo com a reivindicação 58, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que A é

cicloexila substituída por 1 ou 2 OH.

60. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado de:

- 8-(3-Cloropiridin-2-il)-2-cicloexil-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona;
- 5 8-(5-Cloro-3-fluorpiridin-2-il)-2-cicloexil-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona;
- 2-(2-Cicloexil-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il)nicotinonitrila;
- 2-Cicloexil-8-[3-(trifluormetil)piridin-2-il]-2, 8-diazaespiro[4.5] decan-1-ona;
- 8-[5-(4-Clorofenil)piridin-2-il]-2-cicloexil-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona;
- 8-Benzoil-2-cicloexil-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona;
- 10 2-Cicloexil-8-(cicloexilcarbonil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona;
- 2-Cicloexil-8-(piperidin-1-ilcarbonil)-2,8-diazaespiro [4.5] decan-1-ona;
- 8-[(3-Cloro-2-metilfenil)sulfonil]-2-cicloexil-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona;
- 4-[2-(trans-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]benzonitrila;
- 3-flúor-4-[2-(trans-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il] ben-
- 15 zonitrila;
- 3,5-diflúor-4-[2-(trans-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]
- benzonitrila;
- 8-(3-fluorpiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-
- ona;
- 20 8-(3-Cloropiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-
- ona;
- 2-[2-(trans-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]nicotinonitrila;
- 2-(trans-4-hidroxicicloexil)-8-[3-(trifluormetil)piridin-2-il]-2,8-diazaespiro[4.5]
- decan-1-ona;
- 25 2-(trans-4-hidroxicicloexil)-8-[4-(trifluormetil)piridin-2-il]-2,8-diazaespiro[4.5]
- decan-1-ona;
- 2-[2-(trans-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2, 8-diazaespiro [4.5]dec-8-il] isonicotino-
- nitrila;
- 8-(2-Cloropiridin-4-il)-2-(trans-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-
- 30 ona;
- 8-(5-fluorpiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-
- ona;

- 8-(5-Cloropiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona;
- 8-(5-Bromopiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona;
- 5 6-[2-(trans-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]nicotinonitrila;
2-(trans-4-hidroxicicloexil)-8-[5-(trifluormetil)piridin-2-il]-2,8-diazaespiro [4.5]
decan-1-ona;
- 8-(3,5-difluorpiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona;
- 10 8-(5-Cloro-3-fluorpiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5]
decan-1-ona;
- 8-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5] decan-1-ona;
- 8-(5-Bromo-3-fluorpiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5]
15 decan-1-ona;
- 8-(5-Bromo-3-cloropiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5]
decan-1-ona;
- 8-[3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il]-2-(trans-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5] decan-1-ona;
- 20 2-(trans-4-hidroxicicloexil)-8-[6-(trifluormetil)piridin-2-il]-2,8-diazaespiro [4.5]
decan-1-ona;
- 8-(6-fluorpiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona;
- 2-(trans-4-hidroxicicloexil)-8-(3,5,6-trifluor-4-metilpiridin-2-il)-2,8-diazaespiro
25 [4.5]decan-1-ona;
- 6-[2-(trans-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2, 8-diazaespiro[4.5] dec-8-il]-2-metilnicotinonitrila;
- 2-(trans-4-hidroxicicloexil)-8-[6-metil-4-(trifluormetil)piridin-2-il]-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona;
- 30 8-[3-fluor-4-(trifluormetil)piridin-2-il]-2-(trans-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro [4.5]decan-1-ona;
- 8-(3-fluorpiridin-4-il)-2-(trans-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-

ona;

8-(5-fluorpirimidin-2-il)-2-(trans-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5] decan-1-ona;

5 8-(5-Etilpirimidin-2-il)-2-(trans-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona;

8-(5-Bromopirimidin-2-il)-2-(trans-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5] decan-1-ona;

3-[2-(trans-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]pirazino-2-carbonitrila;

10 8-(1,3-Benzotiazol-2-il)-2-(trans-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona;

8-(3-fluorpiridin-2-il)-2-(cis-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona;

15 8-(3-Cloropiridin-2-il)-2-(cis-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-(Cis-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]nicotinonitrila;

8-(3,5-difluorpiridin-2-il)-2-(cis-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona;

20 8-(2,5-difluorpiridin-3-il)-2-(cis-4-hidroxicicloexil)-2, 8-diazaespiro [4.5] decan-1-ona;

8-(5-Cloro-3-fluorpiridin-2-il)-2-(cis-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5] decan-1-ona;

8-(5-Cloro-2-fluorpiridin-3-il)-2-(cis-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5] decan-1-ona;

25 8-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-2-(cis-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro [4.5] decan-1-ona;

8-(5-Bromo-3-fluorpiridin-2-il)-2-(cis-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5] decan-1-ona;

30 8-(5-Bromo-3-cloropiridin-2-il)-2-(cis-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5] decan-1-ona;

2-(Cis-4-hidroxicicloexil)-8-[4-(trifluormetil)piridin-2-il]-2,8-diazaespiro[4.5] decan-1-ona;

- 2-[2-(Cis-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]isonicotino-
nitrila;
- 8-[3-flúor-4-(trifluormetil)piridin-2-il]-2-(cis-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro
[4.5]decan-1-ona;
- 5 2-(Cis-4-hidroxicicloexil)-8-pirazin-2-il-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona;
8-(6-Cloropirazin-2-il)-2-(cis-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-
ona;
- 8-(3,6-Dimetilpirazin-2-il)-2-(cis-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro [4.5]
decan -1-ona;
- 10 {6-[2-(cis-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]-5-metilpiridin-
3-il} carbamato de metila;
- {6-[2-(cis-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]-5-metilpiridin-
3-il} carbamato de metila;
- {6-[2-(cis-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]-5-metilpiridin-
3-il} carbamato de etinila;
- 15 {6-[2-(cis-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]-5-metilpiridin-
3-il} carbamato de propila;
- N-{6-[2-(cis-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]-5-metilpiri-
din-3-il} ciclopropanocarboxamida;
- 20 2-(Cis-4-hidroxicicloexil)-8-[3-metil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il]-2,8-dia-
zaespiro[4.5]decan-1-ona;
- 2-(Cis-4-hidroxicicloexil)-8-[3-metil-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]-
2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona;
- 2-(Cis-4-hidroxicicloexil)-8-[3-metil-5-(2-oxopiperidin-1-il)piridin-2-il]-2,8-
25 diazaespiro[4.5]decan-1-ona;
- 2-(Cis-4-hidroxicicloexil)-8-[3-metil-5-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)piridin-2-il]-2,8-
diazaespiro[4.5]decan-1-ona;
- {5-cloro-6-[2-(cis-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]piridin-
3-il}carbamato de metila;
- 30 {6-[2-(cis-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]piridin-3-il} car-
bamato de metila;
- {5-cloro-6-[2-(cis-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]piridin-

- 3-il} carbamato de etila;
 {6-[2-(cis-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]piridin-3-il} carbamato de etila;
 {5-cloro-6-[2-(cis-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]piridin-3-il} carbamato de Prop-2-in-1-ílico;
 {6-[2-(cis-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]piridin-3-il} carbamato de etinila;
 {5-cloro-6-[2-(cis-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]piridin-3-il} carbamato de propila;
 {6-[2-(cis-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]piridin-3-il} carbamato de propila;
 3-flúor-4-[2-(cis-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]benzonitrila;
 4-flúor-3-[2-(cis-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]benzonitrila;
 3,5-diflúor-4-[2-(cis-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]benzonitrila;
 3,4-diflúor-5-[2-(cis-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]benzonitrila;
 3-{5-Cloro-6-[2-(cis-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il] piridin-3-il}-N-metilbenzamida;
 8-(5-Bromo-2-fluorfenil)-2-(cis-4-hidroxicicloexil)-2, 8-diazaespiro[4.5] decan-1-ona;
 8-{2-flúor-5-[6-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piridin-3-il]fenil}-2-(cis-4-hidroxicicloexil)-2, 8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona;
 8-{5-[6-(Azetidin-1-ilcarbonil)piridin-3-il]-2-fluorfenil}-2-(cis-4-hidroxicicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona;
 4'-flúor-3'-[2-(cis-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]bifenil-4-carboxamida;
 4'-flúor-3'-[2-(cis-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]-N-metilbifenil-4-carboxamida;
 4'-flúor-3'-[2-(cis-4-hidroxicicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]bifenil-

3-carboxamida;

4'-flúor-3'-[2-(cis-4-hidroxícicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]-N,N-dimetilbifenil-3-carboxamida;

4'-flúor-3'-[2-(cis-4-hidroxícicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]-N-iso-propilbifenil-3-carboxamida;

N-Etil-5-{4-flúor-3-[2-(cis-4-hidroxícicloexil)-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il]fenil}piridino-2-carboxamida;

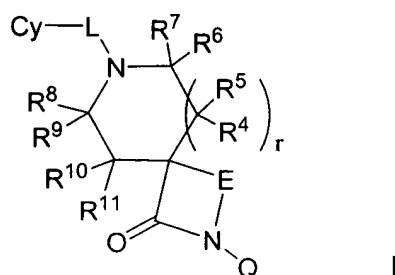
8-(2-flúor-5-piridin-4-ilfenil)-2-(cis-4-hidroxícicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5] decan-1-ona; e

8-[2-flúor-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-2-(cis-4-hidroxícicloexil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

61. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 60, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável.

62. Método de modulação da atividade de 11 β HSD1, caracterizado pelo fato de que compreende o contato da dita 11 β HSD1 com um composto de Fórmula I:



ou um sal ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

Cy é arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila, cada uma opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 -W-X-Y-Z;

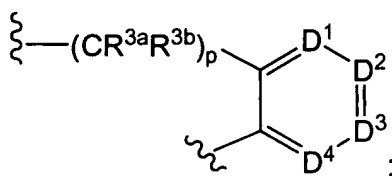
L está ausente, $(CR^{12}R^{13})_{q1}$, $(CR^{12}R^{13})_{q1}O(CR^{12}R^{13})_{q2}$, $(CR^{12}R^{13})_{q1}S(CR^{12}R^{13})_{q2}$, $(CR^{12}R^{13})_{q1}SO_2(CR^{12}R^{13})_{q2}$, $(CR^{12}R^{13})_{q1}SO(CR^{12}R^{13})_{q2}$, $(CR^{12}R^{13})_{q1}CO(CR^{12}R^{13})_{q2}$ ou $(CR^{12}R^{13})_{q1}CONR^{2a}(CR^{12}R^{13})_{q2}$;

Q é $-(CR^1R^2)_m-A$;

A é cicloalquila, heterocicloalquila ou heteroarila, cada uma op-

cionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 -W-X'-Y'-Z';

E é $-(CR^{3a}R^{3b})_{n1}-$, $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}CO-$, $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}OCO-$, $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}SO-$, $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}SO_2-$, $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}NR^{3c}-$, $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}CONR^{3c}-$, $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}NR^{3c}CO-$, ou um grupo da fórmula:



5 D^1 , D^2 , D^3 e D^4 são cada um N ou CR^{15} ;

R^1 , R^2 e R^{2a} são independentemente selecionados de H e C_{1-8} alquila;

R^{3a} e R^{3b} são independentemente selecionados de H, halo, C_{1-4} alquila, C_{1-4} haloalquila, C_{2-4} alquenila e C_{2-4} alquinila;

10 R^{3c} é H, C_{1-4} alquila, C_{1-4} haloalquila, C_{2-4} alquenila, C_{2-4} alquinila ou $CO-(C_{1-4}$ alquila);

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} e R^{11} são independentemente selecionados de H, $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^b$, $C(O)OR^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^a$, $NR^cC(O)OR^b$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^a$, $S(O)_2NR^cR^d$, OR^b , SR^b ,

15 halo, C_{1-10} alquila, C_{1-10} haloalquila, C_{2-10} alquenila, C_{2-10} alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila e heterocicloalquilalquila, em que a dita C_{1-10} alquila, C_{1-10} haloalquila, C_{2-10} alquenila, C_{2-10} alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila é
20 opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 R^{14} ;

ou R^4 e R^5 junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um grupo cicloalquila ou heterocicloalquila de 3-14 membros que é opcionalmente substituído por R^{14} ;

ou R^6 e R^7 junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um grupo cicloalquila ou heterocicloalquila de 3-14 membros que é opcionalmente substituído por R^{14} ;

25 ou R^8 e R^9 junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um grupo cicloalquila ou heterocicloalquila de 3-14 membros

que é opcionalmente substituído por R^{14} ;

ou R^{10} e R^{11} junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um grupo cicloalquila ou heterocicloalquila de 3-14 membros que é opcionalmente substituído por R^{14} ;

5 ou R^4 e R^6 junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um grupo cicloalquila fundido de 3-7 membros ou grupo heterocicloalquila fundido de 3-7 membros que é opcionalmente substituído por R^{14} ;

10 ou R^6 e R^8 junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um grupo cicloalquila fundido de 3-7 membros ou grupo heterocicloalquila fundido de 3-7 membros que é opcionalmente substituído por R^{14} ;

ou R^4 e R^9 juntos formam uma ponte C_{1-3} alquilenos que é opcionalmente substituída por R^{14} ;

15 ou R^4 e R^{10} juntos formam uma ponte C_{1-3} alquilenos que é opcionalmente substituída por R^{14} ;

ou R^6 e R^{10} juntos formam uma ponte C_{1-3} alquilenos que é opcionalmente substituída por R^{14} ;

20 ou R^9 e R^{10} juntos formam uma ponte C_{1-3} alquilenos que é opcionalmente substituída por R^{14} ;

R_{12} e R_{13} são independentemente selecionados de H, halo, C_{1-4} alquila, C_{1-4} haloalquila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, CN, NO_2 , $OR^{a'}$, $SR^{a'}$, $C(O)R^{b'}$, $C(O)NR^{c'}R^{d'}$, $C(O)OR^{a'}$, $OC(O)R^{b'}$, $OC(O)NR^{c'}R^{d'}$, $S(O)R^{b'}$, $S(O)NR^{c'}R^{d'}$, $S(O)_2R^{b'}$ e $S(O)_2NR^{c'}R^{d'}$;

25 R^{14} is halo, C_{1-4} alquila, C_{1-4} haloalquila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, CN, NO_2 , $OR^{a'}$, $SR^{a'}$, $C(O)R^{b'}$, $C(O)NR^{c'}R^{d'}$, $C(O)OR^{a'}$, $OC(O)R^{b'}$, $OC(O)NR^{c'}R^{d'}$, $NR^{c'}R^{d'}$, $NR^{c'}C(O)R^{d'}$, $NR^{c'}C(O)OR^{a'}$, $S(O)R^{b'}$, $S(O)NR^{c'}R^{d'}$, $S(O)_2R^{b'}$ ou $S(O)_2NR^{c'}R^{d'}$;

30 R^{15} é H, halo, C_{1-4} alquila, C_{1-4} haloalquila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, CN, NO_2 , $OR^{a''}$, $SR^{a''}$, $C(O)R^{b''}$, $C(O)NR^{c''}R^{d''}$, $C(O)OR^{a''}$, $OC(O)R^{b''}$, $OC(O)NR^{c''}R^{d''}$, $NR^{c''}R^{d''}$, $NR^{c''}C(O)R^{d''}$, $NR^{c''}C(O)OR^{a''}$, $S(O)R^{b''}$, $S(O)NR^{c''}R^{d''}$, $S(O)_2R^{b''}$ ou $S(O)_2NR^{c''}R^{d''}$;

W, W' e W" são independentemente selecionados de ausente, C₁₋₆ alquilenila, C₂₋₆ alquenilenila, C₂₋₆ alquinilenila, O, S, NR^e, CO, COO, CONR^e, SO, SO₂, SONR^e e NR^eCONR^f, em que a dita C₁₋₆ alquilenila, C₂₋₆ alquenilenila ou C₂₋₆ alquinilenila é opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de halo, OH, C₁₋₄ alcóxi, C₁₋₄ haloalcóxi, amino, C₁₋₄ alquilamino e C₂₋₈ dialquilamino;

X, X' e X" são independentemente selecionados de ausente, C₁₋₆ alquilenila, C₂₋₆ alquenilenila, C₂₋₆ alquinilenila, arila, cicloalquila, heteroarila e heterocicloalquila, em que a dita C₁₋₆ alquilenila, C₂₋₆ alquenilenila, C₂₋₆ alquinilenila, arila, cicloalquila, heteroarila ou heterocicloalquila é opcionalmente substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados de halo, oxo, CN, NO₂, OH, C₁₋₄ alcóxi, C₁₋₄ haloalcóxi, amino, C₁₋₄ alquilamino e C₂₋₈ dialquilamino.

Y, Y' e Y" são independentemente selecionados de ausente, C₁₋₆ alquilenila, C₂₋₆ alquenilenila, C₂₋₆ alquinilenila, O, S, NR^e, CO, COO, CONR^e, SO, SO₂, SONR^e e NR^eCONR^f, em que a dita C₁₋₆ alquilenila, C₂₋₆ alquenilenila, C₂₋₆ alquinilenila é cada uma opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de halo, OH, C₁₋₄ alcóxi, C₁₋₄ haloalcóxi, amino, C₁₋₄ alquilamino e C₂₋₈ dialquilamino;

Z, Z' e Z" são independentemente selecionados de H, halo, CN, NO₂, OH, C₁₋₄ alcóxi, C₁₋₄ haloalcóxi, amino, C₁₋₄ alquilamino, C₂₋₈ dialquilamino, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila e heterocicloalquila, em que a dita C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila ou heterocicloalquila é opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de halo, oxo, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₄ haloalquila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, halossulfanila, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR³, NR^eS(O)₂R^b, C(=NRⁱ)NR^cR^d, NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b e S(O)₂NR^cR^d;

em que dois -W-X-Y-Z ligados ao mesmo átomo opcionalmente formam um grupo cicloalquila ou heterocicloalquila de 3-20 membros, cada

um opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 $-W''-X''-Y''-Z''$;

em que dois $-W'-X'-Y'-Z'$ ligados ao mesmo átomo opcionalmente formam um grupo cicloalquila ou heterocicloalquila de 3-20 membros, cada um opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 $-W''-X''-Y''-Z''$;

- 5 em que $-W-X-Y-Z$ é outro que não H;
 em que $-W'-X'-Y'-Z'$ é outro que não H;
 em que $-W''-X''-Y''-Z''$ é outro que não H;

R^a , $R^{a'}$ e $R^{a''}$ são independentemente selecionados de H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila e heterocicloalquila, em que a dita C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila ou heterocicloalquila é opcionalmente substituída com H, OH, amino, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloalquila ou heterocicloalquila;

15 R^b , $R^{b'}$ e $R^{b''}$ são independentemente selecionados de H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila e heterocicloalquilalquila, em que a dita C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila é opcionalmente substituída com H, OH, amino, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloalquila ou heterocicloalquila;

R^c e R^d são independentemente selecionados de H, C_{1-10} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila e heterocicloalquilalquila, em que a dita C_{1-10} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila é opcionalmente substituída com H, OH, amino, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloalquila ou heterocicloalquila;

ou R^c e R^d junto com o átomo de N ao qual eles estão ligados formam um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros;

R^c e R^d são independentemente selecionados de H, C_{1-10} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila e heterocicloalquilalquila, em que a dita C_{1-10} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila é opcionalmente substituída com H, OH, amino, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloalquila ou heterocicloalquila;

ou R^c e R^d junto com o átomo de N ao qual eles estão ligados formam um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros;

R^c e R^d são independentemente selecionados de H, C_{1-10} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila e heterocicloalquilalquila, em que a dita C_{1-10} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila é opcionalmente substituída com H, OH, amino, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloalquila ou heterocicloalquila;

ou R^c e R^d junto com o átomo de N ao qual eles estão ligados formam um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros;

R^e e R^f são independentemente selecionados H, C_{1-10} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila e heterocicloalquilalquila, em que a dita C_{1-10} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila é opcionalmente substituída com H, OH, amino, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloalquila ou heterocicloalquila;

ou R^e e R^f junto com o átomo de N ao qual eles estão ligados formam um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros;

R^i é H, CN ou NO_2 ;

m é 0, 1, 2 ou 3;

5 n_1 é 1, 2, 3 ou 4;

n_2 é 0, 1, 2, 3 ou 4;

p é 0, 1 ou 2;

q é 1, 2 ou 3;

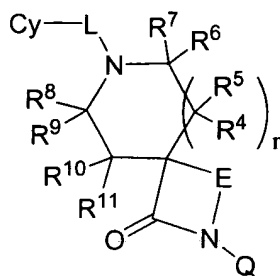
q_1 é 0, 1 ou 2;

10 q_2 é 0, 1 ou 2; e

r é 1 ou 2.

63. Método de acordo com a reivindicação 62, caracterizado pelo fato de que a dita modulação é inibição.

64. Método de tratamento de uma doença em um paciente, em
15 que a dita doença está associada com expressão ou atividade de $11\beta\text{HSD1}$, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao dito paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I:



I

ou um sal ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

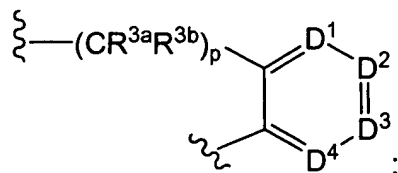
20 Cy é arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila, cada uma opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 $-\text{W}-\text{X}-\text{Y}-\text{Z}$;

L está ausente, $(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_q$, $(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_{q_1}\text{O}(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_{q_2}$, $(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_{q_1}\text{S}(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_{q_2}$, $(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_{q_1}\text{SO}_2(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_{q_2}$, $(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_{q_1}\text{SO}(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_{q_2}$, $(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_{q_1}\text{CO}(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_{q_2}$ ou $(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_{q_1}\text{CONR}^{2a}(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_{q_2}$;

Q é $-(\text{CR}^1\text{R}^2)_m-\text{A}$;

25 A é cicloalquila, heterocicloalquila ou heteroarila, cada uma opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 $-\text{W}'-\text{X}'-\text{Y}'-\text{Z}'$;

E é $-(\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b})_{n1}-$, $-(\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b})_{n2}\text{CO}-$, $-(\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b})_{n2}\text{OCO}-$, $-(\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b})_{n2}\text{SO}-$, $-(\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b})_{n2}\text{SO}_2-$, $-(\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b})_{n2}\text{NR}^{3c}-$, $-(\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b})_{n2}\text{CONR}^{3c}-$, $-(\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b})_{n2}\text{NR}^{3c}\text{CO}-$ ou um grupo da fórmula:



D^1, D^2, D^3 e D^4 são independentemente selecionados de N e

5 CR¹⁵;

R^1 , R^2 e R^{2a} são independentemente selecionados de H e C_{1-8} alquila;

R^{3a} e R^{3b} são independentemente selecionados de H, halo, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ haloalquila, C₂₋₄ alquenila e C₂₋₄ alquinila;

10 R^{3c} é H, C_{1-4} alquila, C_{1-4} haloalquila, C_{2-4} alquenila, C_{2-4} alquinila ou $CO-(C_{1-4}$ alquila);

$R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ e R^{11} são independentemente selecionados de H, $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^b$, $C(O)OR^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^a$, $NR^cC(O)OR^b$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^a$, $S(O)_2NR^cR^d$, OR^b , SR^b ,

15 halo, C₁₋₁₀ alquila, C₁₋₁₀ haloalquila, C₂₋₁₀ alquenila, C₂₋₁₀ alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila e heterocicloalquilalquila, em que a dita C₁₋₁₀ alquila, C₁₋₁₀ haloalquila, C₂₋₁₀ alquenila, C₂₋₁₀ alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila é

20 opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 R¹⁴;

ou R⁴ e R⁵ junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um grupo cicloalquila ou heterocicloalquila de 3-14 membros que é opcionalmente substituído por R¹⁴;

ou R⁶ e R⁷ junto com o átomo de carbono ao qual eles estão li-
gados formam um grupo cicloalquila ou heterocicloalquila de 3-14 membros
que é opcionalmente substituído por R¹⁴;

ou R⁸ e R⁹ junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um grupo cicloalquila ou heterocicloalquila de 3-14 membros

que é opcionalmente substituído por R^{14} ;

ou R^{10} e R^{11} junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um grupo cicloalquila ou heterocicloalquila de 3-14 membros que é opcionalmente substituído por R^{14} ;

5 ou R^4 e R^6 junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um grupo cicloalquila fundido de 3-7 membros ou grupo heterocicloalquila fundido de 3-7 membros que é opcionalmente substituído por R^{14} ;

 ou R^6 e R^8 junto com o átomo de carbono ao qual eles estão li-
10 gados formam um grupo cicloalquila fundido de 3-7 membros ou grupo heterocicloalquila fundido de 3-7 membros que é opcionalmente substituído por R^{14} ;

 ou R^4 e R^9 juntos formam uma ponte C_{1-3} alquilenos que é opcionalmente substituída por R^{14} ;

15 ou R^4 e R^{10} juntos formam uma ponte C_{1-3} alquilenos que é opcionalmente substituída por R^{14} ;

 ou R^6 e R^{10} juntos formam uma ponte C_{1-3} alquilenos que é opcionalmente substituída por R^{14} ;

 ou R^9 e R^{10} juntos formam uma ponte C_{1-3} alquilenos que é opcio-
20 nalmente substituída por R^{14} ;

R_{12} e R_{13} são independentemente selecionados de H, halo, C_{1-4} alquila, C_{1-4} haloalquila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, CN, NO_2 , $OR^{a'}$, $SR^{a'}$, $C(O)R^{b'}$, $C(O)NR^{c'}R^{d'}$, $C(O)OR^{a'}$, $OC(O)R^{b'}$, $OC(O)NR^{c'}R^{d'}$, $S(O)R^{b'}$, $S(O)NR^{c'}R^{d'}$, $S(O)_2R^{b'}$ e $S(O)_2NR^{c'}R^{d'}$;

25 R^{14} is halo, C_{1-4} alquila, C_{1-4} haloalquila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, CN, NO_2 , $OR^{a'}$, $SR^{a'}$, $C(O)R^{b'}$, $C(O)NR^{c'}R^{d'}$, $C(O)OR^{a'}$, $OC(O)R^{b'}$, $OC(O)NR^{c'}R^{d'}$, $NR^{c'}R^{d'}$, $NR^{c'}C(O)R^{d'}$, $NR^{c'}C(O)OR^{a'}$, $S(O)R^{b'}$, $S(O)NR^{c'}R^{d'}$, $S(O)_2R^{b'}$ ou $S(O)_2NR^{c'}R^{d'}$;

R^{15} é H, halo, C_{1-4} alquila, C_{1-4} haloalquila, arila, cicloalquila, he-
30 teroarila, heterocicloalquila, CN, NO_2 , $OR^{a''}$, $SR^{a''}$, $C(O)R^{b''}$, $C(O)NR^{c''}R^{d''}$, $C(O)OR^{a''}$, $OC(O)R^{b''}$, $OC(O)NR^{c''}R^{d''}$, $NR^{c''}R^{d''}$, $NR^{c''}C(O)R^{d''}$, $NR^{c''}C(O)OR^{a''}$, $S(O)R^{b''}$, $S(O)NR^{c''}R^{d''}$, $S(O)_2R^{b''}$ ou $S(O)_2NR^{c''}R^{d''}$;

W, W' e W" são independentemente selecionados de ausente, C₁₋₆ alquilenila, C₂₋₆ alquenilenila, C₂₋₆ alquinilenila, O, S, NR^e, CO, COO, CONR^e, SO, SO₂, SONR^e e NR^eCONR^f, onde a dita C₁₋₆ alquilenila, C₂₋₆ alquenilenila ou C₂₋₆ alquinilenila é opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de halo, OH, C₁₋₄ alcóxi, C₁₋₄ haloalcóxi, amino, C₁₋₄ alquilamino e C₂₋₈ dialquilamino;

X, X' e X" são independentemente selecionados de ausente, C₁₋₆ alquilenila, C₂₋₆ alquenilenila, C₂₋₆ alquinilenila, arila, cicloalquila, heteroarila e heterocicloalquila, onde a dita C₁₋₆ alquilenila, C₂₋₆ alquenilenila, C₂₋₆ alquinilenila, arila, cicloalquila, heteroarila ou heterocicloalquila é opcionalmente substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados de halo, oxo, CN, NO₂, OH, C₁₋₄ alcóxi, C₁₋₄ haloalcóxi, amino, C₁₋₄ alquilamino e C₂₋₈ dialquilamino.

Y, Y' e Y" são independentemente selecionados de ausente, C₁₋₆ alquilenila, C₂₋₆ alquenilenila, C₂₋₆ alquinilenila, O, S, NR^e, CO, COO, CONR^e, SO, SO₂, SONR^e e NR^eCONR^f, em que a dita C₁₋₆ alquilenila, C₂₋₆ alquenilenila, C₂₋₆ alquinilenila é cada uma opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de halo, OH, C₁₋₄ alcóxi, C₁₋₄ haloalcóxi, amino, C₁₋₄ alquilamino e C₂₋₈ dialquilamino;

Z, Z' e Z" são independentemente selecionados de H, halo, CN, NO₂, OH, C₁₋₄ alcóxi, C₁₋₄ haloalcóxi, amino, C₁₋₄ alquilamino, C₂₋₈ dialquilamino, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila e heterocicloalquila, em que a dita C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila ou heterocicloalquila é opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de halo, oxo, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₄ haloalquila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, halossulfanila, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR³, NR^eS(O)₂R^b, C(=NRⁱ)NR^cR^d, NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b e S(O)₂NR^cR^d;

em que dois -W-X-Y-Z ligados ao mesmo átomo opcionalmente formam um grupo cicloalquila ou heterocicloalquila de 3-20 membros, cada

um opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 $-W''-X''-Y''-Z''$;

em que dois $-W'-X'-Y'-Z'$ ligados ao mesmo átomo opcionalmente formam um grupo cicloalquila ou heterocicloalquila de 3-20 membros, cada um opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 $-W''-X''-Y''-Z''$;

- 5 em que $-W-X-Y-Z$ é outro que não H;
 em que $-W'-X'-Y'-Z'$ é outro que não H;
 onde $-W''-X''-Y''-Z''$ é outro que não H;

R^a , $R^{a'}$ e $R^{a''}$ são independentemente selecionados de H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila e heterocicloalquila, em que a dita C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila ou heterocicloalquila é opcionalmente substituída com H, OH, amino, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloalquila ou heterocicloalquila;

15 R^b , $R^{b'}$ e $R^{b''}$ são independentemente selecionados de H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila e heterocicloalquilalquila, em que a dita C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila é opcionalmente substituída com H, OH, amino, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloalquila ou heterocicloalquila;

R^c e R^d são independentemente selecionados de H, C_{1-10} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila e heterocicloalquilalquila, em que a dita C_{1-10} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila é opcionalmente substituída com H, OH, amino, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloalquila ou heterocicloalquila;

ou R^c e R^d junto com o átomo de N ao qual eles estão ligados formam um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros;

R^c e R^d são independentemente selecionados de H, C_{1-10} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila e heterocicloalquilalquila, em que a dita C_{1-10} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila é opcionalmente substituída com H, OH, amino, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloalquila ou heterocicloalquila;

ou R^c e R^d junto com o átomo de N ao qual eles estão ligados formam um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros;

R^c e R^d são independentemente selecionados de H, C_{1-10} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila e heterocicloalquilalquila, em que a dita C_{1-10} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila é opcionalmente substituída com H, OH, amino, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloalquila ou heterocicloalquila;

ou R^c e R^d junto com o átomo de N ao qual eles estão ligados formam um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros;

R^e e R^f são independentemente selecionados H, C_{1-10} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila e heterocicloalquilalquila, em que a dita C_{1-10} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila é opcionalmente substituída com H, OH, amino, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloalquila ou heterocicloalqui-

la;

ou R^e e R^f junto com o átomo de N ao qual eles estão ligados formam um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros;

R^i é H, CN ou NO_2 ;

5 m é 0, 1, 2 ou 3;

n_1 é 1, 2, 3 ou 4;

n_2 é 0, 1, 2, 3 ou 4;

p é 0, 1 ou 2;

q é 1, 2 ou 3;

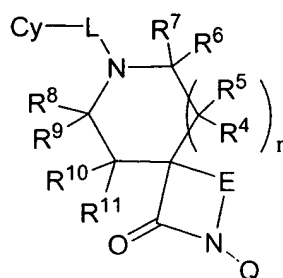
10 q_1 é 0, 1 ou 2;

q_2 é 0, 1 ou 2; e

r é 1 ou 2.

65. Método de acordo com a reivindicação 64, caracterizado pelo fato de que a dita doença é obesidade, diabetes, intolerância à glicose, resistência à insulina, hiperglicemia, aterosclerose, hipertensão, hiperlipidemia, dano cognitivo, demência, depressão, glaucoma, distúrbios cardiovasculares, osteoporose, inflamação, síndrome metabólica, doença cardíaca coronária, diabetes tipo 2, hipercortisolemia, excesso de androgênio ou síndrome do ovário policístico (PCOS).

20 66. Método de tratamento de obesidade, diabetes, intolerância à glicose, resistência à insulina, hiperglicemia, aterosclerose, hipertensão, hiperlipidemia, dano cognitivo, demência, depressão, glaucoma, distúrbios cardiovasculares, osteoporose, inflamação, síndrome metabólica, doença cardíaca coronária, diabetes tipo 2, hipercortisolemia, excesso de androgênio ou síndrome do ovário policístico (PCOS) em um paciente, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao dito paciente uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula I:



I

ou um sal ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

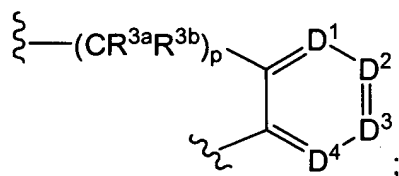
Cy é arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila, cada uma opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 -W-X-Y-Z;

5 L está ausente, $(CR^{12}R^{13})_q$, $(CR^{12}R^{13})_{q1}O(CR^{12}R^{13})_{q2}$, $(CR^{12}R^{13})_{q1}S(CR^{12}R^{13})_{q2}$, $(CR^{12}R^{13})_{q1}SO_2(CR^{12}R^{13})_{q2}$, $(CR^{12}R^{13})_{q1}SO(CR^{12}R^{13})_{q2}$, $(CR^{12}R^{13})_{q1}CO(CR^{12}R^{13})_{q2}$ ou $(CR^{12}R^{13})_{q1}CONR^{2a}(CR^{12}R^{13})_{q2}$;

Q é $-(CR^1R^2)_m-A$;

A é cicloalquila, heterocicloalquila ou heteroarila, cada uma opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 -W-X'-Y'-Z';

10 E é $-(CR^{3a}R^{3b})_{n1}-$, $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}CO-$, $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}OCO-$, $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}SO-$, $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}SO_2-$, $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}NR^{3c}-$, $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}CONR^{3c}-$, $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}NR^{3c}CO-$ ou um grupo da fórmula:



D¹, D², D³ e D⁴ são independentemente selecionados de N e CR¹⁵;

15 R¹, R² e R^{2a} são independentemente selecionados de H e C₁₋₈ alquila;

R^{3a} e R^{3b} são independentemente selecionados de H, halo, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ haloalquila, C₂₋₄ alquenila e C₂₋₄ alquinila;

20 R^{3c} é H, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ haloalquila, C₂₋₄ alquenila, C₂₋₄ alquinila ou CO-(C₁₋₄ alquila);

R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ e R¹¹ são independentemente selecionados de H, OC(O)R^{a'}, OC(O)OR^{b'}, C(O)OR^{b'}, OC(O)NR^{c'}R^{d'}, NR^{c'}R^{d'}, NR^{c'}C(O)R^{a'}, NR^{c'}C(O)OR^{b'}, S(O)R^{a'}, S(O)NR^{c'}R^{d'}, S(O)₂R^{a'}, S(O)₂NR^{c'}R^{d'}, OR^{b'}, SR^{b'}, halo, C₁₋₁₀ alquila, C₁₋₁₀ haloalquila, C₂₋₁₀ alquenila, C₂₋₁₀ alquinila, arila, 25 cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila e heterocicloalquilalquila, em que a dita C₁₋₁₀ alquila, C₁₋₁₀ haloalquila, C₂₋₁₀ alquenila, C₂₋₁₀ alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila, heteroci-

cicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila é opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 R^{14} ;

ou R^4 e R^5 junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um grupo cicloalquila ou heterocicloalquila de 3-14 membros que é opcionalmente substituído por R^{14} ;

ou R^6 e R^7 junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um grupo cicloalquila ou heterocicloalquila de 3-14 membros que é opcionalmente substituído por R^{14} ;

ou R^8 e R^9 junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um grupo cicloalquila ou heterocicloalquila de 3-14 membros que é opcionalmente substituído por R^{14} ;

ou R^{10} e R^{11} junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um grupo cicloalquila ou heterocicloalquila de 3-14 membros que é opcionalmente substituído por R^{14} ;

ou R^4 e R^6 junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um grupo cicloalquila fundido de 3-7 membros ou grupo heterocicloalquila fundido de 3-7 membros que é opcionalmente substituído por R^{14} ;

ou R^6 e R^8 junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um grupo cicloalquila fundido de 3-7 membros ou grupo heterocicloalquila fundido de 3-7 membros que é opcionalmente substituído por R^{14} ;

ou R^4 e R^9 juntos formam uma ponte C_{1-3} alquilenos que é opcionalmente substituída por R^{14} ;

ou R^4 e R^{10} juntos formam uma ponte C_{1-3} alquilenos que é opcionalmente substituída por R^{14} ;

ou R^6 e R^{10} juntos formam uma ponte C_{1-3} alquilenos que é opcionalmente substituída por R^{14} ;

ou R^9 e R^{10} juntos formam uma ponte C_{1-3} alquilenos que é opcionalmente substituída por R^{14} ;

R_{12} e R_{13} são independentemente selecionados de H, halo, C_{1-4} alquila, C_{1-4} haloalquila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, CN, NO_2 ,

$OR^{a'}$, $SR^{a'}$, $C(O)R^{b'}$, $C(O)NR^{c'}R^{d'}$, $C(O)OR^{a'}$, $OC(O)R^{b'}$, $OC(O)NR^{c'}R^{d'}$, $S(O)R^{b'}$, $S(O)NR^{c'}R^{d'}$, $S(O)_2R^{b'}$ e $S(O)_2NR^{c'}R^{d'}$;

R^{14} é halo, C_{1-4} alquila, C_{1-4} haloalquila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, CN, NO_2 , $OR^{a'}$, $SR^{a'}$, $C(O)R^{b'}$, $C(O)NR^{c'}R^{d'}$, $C(O)OR^{a'}$, $OC(O)R^{b'}$, $OC(O)NR^{c'}R^{d'}$, $NR^{c'}R^{d'}$, $NR^{c'}C(O)R^{d'}$, $NR^{c'}C(O)OR^{a'}$, $S(O)R^{b'}$, $S(O)NR^{c'}R^{d'}$, $S(O)_2R^{b'}$ ou $S(O)_2NR^{c'}R^{d'}$;

R^{15} é H, halo, C_{1-4} alquila, C_{1-4} haloalquila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, CN, NO_2 , $OR^{a''}$, $SR^{a''}$, $C(O)R^{b''}$, $C(O)NR^{c''}R^{d''}$, $C(O)OR^{a''}$, $OC(O)R^{b''}$, $OC(O)NR^{c''}R^{d''}$, $NR^{c''}R^{d''}$, $NR^{c''}C(O)R^{d''}$, $NR^{c''}C(O)OR^{a''}$, $S(O)R^{b''}$, $S(O)NR^{c''}R^{d''}$, $S(O)_2R^{b''}$ ou $S(O)_2NR^{c''}R^{d''}$;

W, W' e W'' são independentemente selecionados de ausente, C_{1-6} alquilenila, C_{2-6} alquenilenila, C_{2-6} alquinilenila, O, S, NR^e , CO, COO, CONR^e, SO, SO_2 , SONR^e e NR^eCONR^f, em que a dita C_{1-6} alquilenila, C_{2-6} alquenilenila ou C_{2-6} alquinilenila é opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de halo, OH, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} haloalcóxi, amino, C_{1-4} alquilamino e C_{2-8} dialquilamino;

X, X' e X'' são independentemente selecionados de ausente, C_{1-6} alquilenila, C_{2-6} alquenilenila, C_{2-6} alquinilenila, arila, cicloalquila, heteroarila e heterocicloalquila, em que a dita C_{1-6} alquilenila, C_{2-6} alquenilenila, C_{2-6} alquinilenila, arila, cicloalquila, heteroarila ou heterocicloalquila é opcionalmente substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados de halo, oxo, CN, NO_2 , OH, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} haloalcóxi, amino, C_{1-4} alquilamino e C_{2-8} dialquilamino.

Y, Y' e Y'' são independentemente selecionados de ausente, C_{1-6} alquilenila, C_{2-6} alquenilenila, C_{2-6} alquinilenila, O, S, NR^e , CO, COO, CONR^e, SO, SO_2 , SONR^e e NR^eCONR^f, em que a dita C_{1-6} alquilenila, C_{2-6} alquenilenila, C_{2-6} alquinilenila é cada uma opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de halo, OH, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} haloalcóxi, amino, C_{1-4} alquilamino e C_{2-8} dialquilamino;

Z, Z' e Z'' são independentemente selecionados de H, halo, CN, NO_2 , OH, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} haloalcóxi, amino, C_{1-4} alquilamino, C_{2-8} dialquilamino, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquina, arila, cicloalquila, heteroarila

e heterocicloalquila, onde a dita C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila ou heterocicloalquila é opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de halo, oxo, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₄ haloalquila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, halossulfanila, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR³, NR^eS(O)₂R^b, C(=NRⁱ)NR^cR^d, NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b e S(O)₂NR^cR^d;

em que dois -W-X-Y-Z ligados ao mesmo átomo opcionalmente formam um grupo cicloalquila ou heterocicloalquila de 3-20 membros, cada um opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 -W"-X"-Y"-Z";

em que dois -W'-X'-Y'-Z' ligados ao mesmo átomo opcionalmente formam um grupo cicloalquila ou heterocicloalquila de 3-20 membros, cada um opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 -W"-X"-Y"-Z";

em que -W-X-Y-Z é outro que não H;
em que -W'-X'-Y'-Z' é outro que não H;
em que -W"-X"-Y"-Z" é outro que não H;

R^a, R^{a'} e R^{a''} são independentemente selecionados de H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila e heterocicloalquila, onde a dita C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila ou heterocicloalquila é opcionalmente substituída com H, OH, amino, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloalquila ou heterocicloalquila;

R^b, R^{b'} e R^{b''} são independentemente selecionados de H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila e heterocicloalquilalquila, em que a dita C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila é opcionalmente substituída com H, OH, amino, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ haloalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloalquila ou heterocicloalquila;

cloalquila;

R^c e R^d são independentemente selecionados de H, C_{1-10} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila e heterocicloalquilalquila, onde a dita C_{1-10} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila é opcionalmente substituída com H, OH, amino, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloalquila ou heterocicloalquila;

ou R^c e R^d junto com o átomo de N ao qual eles estão ligados formam um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros;

$R^{c'}$ e $R^{d'}$ são independentemente selecionados de H, C_{1-10} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila e heterocicloalquilalquila, onde a dita C_{1-10} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila é opcionalmente substituída com H, OH, amino, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloalquila ou heterocicloalquila;

ou $R^{c'}$ e $R^{d'}$ junto com o átomo de N ao qual eles estão ligados formam um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros;

$R^{c''}$ e $R^{d''}$ são independentemente selecionados de H, C_{1-10} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila e heterocicloalquilalquila, onde a dita C_{1-10} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila é opcionalmente substituída com H, OH, amino, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloalquila ou heterocicloalquila;

ou $R^{c''}$ e $R^{d''}$ junto com o átomo de N ao qual eles estão ligados formam um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros;

R^e e R^f são independentemente selecionados H, C_{1-10} alquila, C_{1-6}

haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila e heterocicloalquilalquila, onde a dita C₁₋₁₀ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila é opcionalmente substituída com H, OH, amino, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ haloalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloalquila ou heterocicloalquila;

ou R^e e R^f junto com o átomo de N ao qual eles estão ligados formam um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros;

- 10 Rⁱ é H, CN ou NO₂;
 m é 0, 1, 2 ou 3;
 n₁ é 1, 2, 3 ou 4;
 n₂ é 0, 1, 2, 3 ou 4;
 p é 0, 1 ou 2;
 15 q é 1, 2 ou 3;
 q₁ é 0, 1 ou 2;
 q₂ é 0, 1 ou 2; e
 r é 1 ou 2.

RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSTOS DE LACTAMA, SUAS COMPOSIÇÕES E MÉTODO DE MODULAÇÃO DA ATIVIDADE DE 11BHSD1"**.

5 A presente invenção refere-se a inibidores de 11- β hidroxil esteróide desidrogenase tipo 1 e as composições farmacêuticas dos mesmas. Os compostos da invenção podem ser úteis no tratamento de várias doenças associadas com expressão ou atividade de 11- β hidroxil esteróide desidrogenase tipo 1.