



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

(21) PI 0718515-4 A2



(22) Data de Depósito: 13/09/2007
(43) Data da Publicação: 19/11/2013
(RPI 2237)

(51) Int.Cl.:
C07C 317/44
A61K 31/16
A61P 29/00
A61P 37/00
C07D 213/75
C07D 215/38
C07D 217/22
C07D 231/40
C07D 261/12
C07D 277/46
C07D 277/82
C07D 309/04
C07D 403/12
C07D 405/12
C07D 407/12

(54) Título: COMPOSTOS QUE MODULAM O
RECEPTOR CB2

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 25/09/2006 US 60/826,819

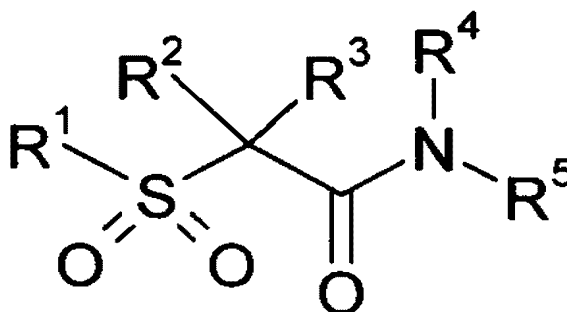
(73) Titular(es): Boehringer Ingelheim International GMBH

(72) Inventor(es): Angela Berry, Chandana Chowdhury,
Christopher Francis Palmer, David Thomson, Doris Riether, Eugene
Richard Hickey, Innocent Mushi, James Edward Jenkins, Malcolm
Taylor, Monika Ermann, Nigel Blumire, Pier Francesco Cirillo, Renee
M. Zindell

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

(86) Pedido Internacional: PCT US2007078341 de
13/09/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/039645de
03/04/2008



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS QUE MODULAM O RECEPTOR CB2**".

DADOS DE APLICAÇÃO

Este pedido reivindica benefício ao pedido provisório US N°. serial 60/826.819 depositado em 25 de setembro de 2006.

ANTECEDENTE DA INVENÇÃO

1. CAMPO TÉCNICO

A presente invenção refere-se a novos compostos que modulam o receptor CB2 e seu uso como medicamentos.

2. INFORMAÇÃO ANTECEDENTE

Canabinóides são um grupo de cerca de 60 compostos distintos encontrados em *Cannabis sativa* (também conhecido como maconha) com canabinol, canabidiol e Δ^9 -tetra-hidrocanabinol (THC) sendo as moléculas mais representativas. O uso terapêutico de *Cannabis* pode ser datado antes das antigas dinastias da China, e inclui aplicações para várias doenças que variam a partir de falta de apetite, êmese, câimbras, dor menstrual, espasticidade a reumatismo. A longa história do uso da *Cannabis* conduziu ao desenvolvimento de vários fármacos farmacêuticos. Por exemplo, Marinol e Cesamet que estão baseado em THC e seu análogo nabilona, respectivamente, são utilizados como antiemético e estimulante do apetite. Apesar dos benefícios clínicos, o uso terapêutico da *Cannabis* é limitado por seus efeitos psicoativos incluindo alucinação, vício e dependência. Mechoulam R, ed. *Cannabinoids as Therapeutics Agents*, Boca Raton, FL; CRC Press, 1986 fornece uma revisão do uso medicinal da canábis.

Os efeitos fisiológicos dos canabinóides são mediados por pelo menos dois receptores acoplados à proteína G, CB1 e CB2. Estudos autor-radiográficos demonstraram que receptores CB1 são expressados principalmente no sistema nervoso central, especificamente no córtex cerebral, hipocampo, gânglios basais e cerebelo. Eles também são encontrados em um grau menor no sistema reprodutivo e outros tecidos periféricos que incluem aquele do sistema imune. Receptores CB1 regulam a liberação de neurotransmissores a partir dos neurônios pré-sinápticos, e acredita-se que me-

diam a maior parte dos efeitos eufóricos e outros do sistema nervoso central da *cannábis*, tais como catalepsia de anel induzida por THC, hipomobilidade e hipotermia, que foram constatadas estar completamente ausentes em camundongos com uma deleção do gene de CB1 (Zimmer e outro, Increased mortality, hypoactivity, and hypoalgesia in cannabinoid CB1 receptor knockout mice. Proc Natl Acad Sci U S A. (1999) 96:5780-5785.)

Os receptores CB2 são quase exclusivamente constatados no sistema imune, com a maior densidade no baço. Estima-se que o nível de expressão de CB2 nas células imunes é cerca de 10 a 100 vezes mais alto do que CB1. Dentro do sistema imune, CB2 é encontrado em vários tipos de célula, incluindo células B, células NK, monócitos, células microgliais, neutrófilos, células T, células dentríticas e mastócitos, que sugerem que uma ampla faixa de funções imunes pode ser regulada através de moduladores de CB2 (Klein e outro, The cannabinoid system and immune system. J Leukoc Biol (2003) 74: 486-496). Isto é suportado pela descoberta que o efeito imunomodulador de THC está ausente em camundongos deficientes de CB2 (Bicklet e outro, Immunomodulation by cannabinoid is absent in mice deficient for the cannabinoid CB2 receptor. Eur J Pharmacol (2000) 396:141-149). Os ligantes seletivos de CB2 foram desenvolvidos e testados quanto aos seus efeitos em várias aplicações inflamatórias. Por exemplo, em modelos animais de inflamação, agonistas seletivos de CB2, agonistas inversos e antagonistas mostraram ser eficazes na supressão da inflamação (Hanus e outro, HU-308: a specific agonist for CB(2), a peripheral cannabinoid receptor. Proc Natl Acad Sci U S A. (1999) 96:14228-14233, Ueda e outro, Involvement of cannabinoid CB(2) receptor-mediated response and efficacy of cannabinoid CB(2) receptor inverse agonist, JTE-907, in cutaneous inflammation in mice. Eur J Pharmacol. (2005) 520:164-171 e Smith e outro, The anti-inflammatory activities of cannabinoid receptor ligands in mouse peritonitis models Eur J Pharmacol. (2001) 432:107-119.). Além disso, agonistas seletivos de CB2 inibem a espasticidade e severidade da doença em modelos animais para esclerose múltipla (Baker e outro., Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model. Nature (2000) 404:84-87.

Arevalo-Martin e outro, Therapeutic action of cannabinoids in a murine model of multiple sclerosis J Neurosci. (2003) 23:2511-2516.). Empregados juntos, estes resultados suportam a noção que moduladores de receptor CB2 podem ser utilizados para o tratamento de condições médicas que têm um componente inflamatório.

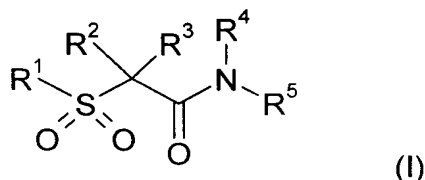
Além de inflamação, agonistas de CB2 mostraram inibir dor e êmese. Por exemplo, agonistas seletivos de CB2 aliviam a resposta à dor induzida por estímulos térmicos ou outros (Malan e outro, CB2 cannabinoid receptor-mediated peripheral antinociception. Pain. (2001) 93:239-45 e Nac-kley e outro, Selective activation of cannabinoid CB(2) receptors suppresses spinal fos protein expression and pain behavior in a rat model of inflammation. Neuroscience (2003) 119:747-57). A ativação de CB2 também demonstrou inibir a resposta à dor neuropática (Ibraim e outro, Activation of CB2 cannabinoid receptors by AM1241 inhibits experimental neuropathic pain: pain inhibition by receptors not present in the CNS. Proc Natl Acad Sci U S A. (2003) 100:10529-33). Finalmente, em contraste com os dados mais recentes que não encontraram CB2 no cérebro, um recente artigo demonstrou a expressão de CB2 no cérebro, em cerca de 1,5% do nível no baço. A ativação de CB2 é mostrada por este artigo ser responsável pelo efeito antiemético do endocanabinóide (Van Sickle e outro., Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors. Science. 2005 310:329-332). Os resultados anteriores confirmam que agonistas de CB2 podem ser utilizados para o tratamento de dor inflamatória e neuropática, bem como êmese.

BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece novos compostos que ligam-se a e modulam o receptor CB2. A invenção também fornece um método e composições farmacêuticas para tratar inflamação por meio da administração de quantidades terapêuticas destes compostos. Ultimamente, a invenção fornece um método e composições farmacêuticas para tratar a dor por meio da administração de quantidades terapêuticas dos novos compostos que são agonistas de CB2.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Em seu aspecto genérico mais amplo, a invenção fornece compostos da fórmula



em que:

- 5 **R¹** é C₁₋₁₀ alquila, C₁₋₁₀ alcóxi, C₃₋₁₀ cicloalquila, anel heterocíclico saturado de 3-10 membros, benzila ou fenetila, cada qual opcionalmente independentemente substituída com 1-3 substituintes selecionados opcionalmente a partir de C₁₋₁₀ alquila substituída com 1 a 3 átomos de halogênio, C₃₋₁₀ cicloalquila, anel heterocíclico saturado de 3-10 membros opcionalmente substituído com acila, oxo ou metil sulfona, acila, ciano, fenila, oxo, hidroxila e halogênio;
- R² e R³** são independentemente hidrogênio ou C₁₋₆ alquila; ou R² e R³ juntos com o átomo de carbono ao qual eles são ligados, formam um anel de cicloalquila ou heterocíclico de 3 a 6 membros;
- 15 **R⁴** é hidrogênio ou metila;
- R⁵** é arila ou heteroarila cada qual opcionalmente independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 átomos de halogênio ou com um grupo heterociclila, C₁₋₆ alcóxi opcionalmente substituído com 1 a 3 átomos
- 20 de halogênio, C₃₋₆ cicloalquila, fenóxi, halogênio, ciano, dimetilamino C₁₋₄ alquila, fenila opcionalmente substituída com 1 a 2 átomos de halogênio ou C₁₋₄ alquila opcionalmente substituída com halogênio, tienila opcionalmente substituída com 1 a 2 átomos de halogênio ou C₁₋₄ alquila opcionalmente substituída com halogênio e piridinila opcionalmente substituída com 1 a 2
- 25 C₁₋₄ alquila substituída com halogênio;
- ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável destes.

Em um primeiro aspecto subgenérico, a invenção fornece compostos da fórmula I em que,

R¹ é metila, etila, propila, butila, pentila, hexila, heptila, octila, noni-

- la, decila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, cicloeptila, ciclo-octila, tetra-hidropiranila, bicilco(3.3.0)octanila, biciclo[4.3.0]nonila, benzila ou fenetila cada qual opcionalmente independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de metila, etila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila, pirrolidinila (opcionalmente substituída com acila, oxo ou metilsulfonila), piperidinila (opcionalmente substituída com acila, oxo ou metilsulfona, acila, ciano, fenila, oxo, fluoro, cloro, bromo e hidroxila;
- R² e R³** são independentemente hidrogênio, metila, etila, n-propila, isopropila, isobutila, terc-butila, ou R² e R³ juntos com o carbono ao qual eles são ligados, formam um anel de ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila ou tetra-hidropiranila;
- R⁴** é hidrogênio;
- R⁵** é fenila, naftila, piridinila, quinolinila, isoquinolinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, triazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, indolila, benzoxazolila, benzopirazolila, benzoisoxazolila, benzotiazolila, benzoisotiazolila, benzimidazolila, tetra-hidrobenzoxazolila, tetra-hidrobenzotiazolila ou tetra-hidrobenzimidazolila, cada qual opcionalmente independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 átomos de halogênio, C₁-C₆ alcóxi opcionalmente substituído com 1 a 3 átomos de halogênio, C₃-C₆ cicloalquila, fenóxi, halogênio, ciano, dimetilaminoC₁-C₄ alquila, fenila opcionalmente substituída com 1 a 2 átomos de halogênio ou C₁-C₄ alquila substituída com halogênio, tienila opcionalmente substituída com 1 a 2 átomos de halogênio ou C₁-C₄ alquila opcionalmente substituída com halogênio e piridinila opcionalmente substituída com 1 a 2 C₁-C₄ alquila opcionalmente substituída com halogênio.

Em um outro aspecto subgenérico, a invenção fornece compostos da fórmula I em que,

- R¹** é metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, terc-butila, n-pentila, n-hexila, n-heptila, n-octila, n-nonila, n-decila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, cicloeptila, ciclo-octila, tetra-hidropiranila, bicil-

co(3.3.0)octanila, ou biciclo[4.3.0]nonila cada qual opcionalmente independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de metila, etila, pivaloíla, ciclopropila, ciclobutila, ciclo-hexila, tetra-hidropiranila, tetra-hidrofuranila, pirrolidinila opcionalmente substituída com metilsulfona, fluoro, cloro, bromo, oxo e hidróxi;

R^2 e R^3 são independentemente hidrogênio, metila, etila, n-propila, isopropila, isobutila, terc-butila, ou R^2 e R^3 juntos com o carbono ao qual eles são ligados, formam um anel de ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila ou tetra-hidropiranila;

R^4 é hidrogênio;

R^5 é fenila, naftila, piridinila, quinolinila, isoquinolinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, triazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, indolila, benzoxazolila, benzopirazolila, benzoisoxazolila, benzotiazolila, benzoisotiazolila, benzimidazolila, tetra-hidrobenzoxazolila, tetra-hidrobenzotiazolila ou tetra-hidrobenzimidazolila, cada qual opcionalmente independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de C_1 - C_6 alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 átomos de halogênio, C_1 - C_6 alcóxi opcionalmente substituído com 1 a 3 átomos de halogênio, C_3 - C_6 cicloalquila, fenóxi, halogênio, ciano, dimetilamino C_1 - C_4 alquila, fenila opcionalmente substituída com 1 a 2 átomos de halogênio ou C_1 - C_4 alquila substituída com halogênio, tienila opcionalmente substituída com 1 a 2 átomos de halogênio ou C_1 - C_4 alquila opcionalmente substituída com halogênio e piridinila opcionalmente substituída com 1 a 2 C_1 - C_4 alquila opcionalmente substituída com halogênio.

Em outro aspecto subgenérico, a invenção fornece compostos da fórmula I em que,

R^1 é benzila ou fenetila, cada qual opcionalmente independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de metila, flúor, cloro e bromo.

Em outro aspecto subgenérico, a invenção fornece compostos da fórmula I em que,

R^1 é metila, etila, n-propila, isopropila, terc-butila, n-butila, ciclopro-

pila, ciclopentila, ciclo-hexila, cicloeptila, tetra-hidropiranila ou benzila, cada qual opcionalmente substituída com metila, pivaloila, ciclopropila, ciclobutila, tetra-hidropiranila de ciclo-hexila, tetra-hidrofuranila, pirrolidinila opcionalmente substituída com metilsulfonila ou cloro;

- 5 R^2 e R^3 são independentemente hidrogênio, metila, isopropila, terc-butila, ou R^2 e R^3 juntos com o carbono ao qual eles são ligados, formam um anel de ciclopropila ou ciclobutila;

R^4 é hidrogênio;

- R^5 é fenila, piridinila, quinolinila, isoquinolinila, pirazolila, isoxazolila, benzotiazolila, tiadiazolila, ou tiazolila, cada qual opcionalmente independentemente substituída com 1 a 2 substituintes selecionados a partir de, metila, etila, terc-butila, neopentila, ciclo-hexila, trifluorometila ou fenila opcionalmente substituída com um átomo de cloro.
- 10

- O termo "alquila", ou qualquer substituinte que contém um grupo alquila, tal como alcóxi ou acilamino, será entendido ser grupos alquila ramificados ou não-ramificados, preferivelmente C_1 - C_6 e será entendido ser opcionalmente parcialmente ou completamente halogenados.
- 15

- Os compostos da fórmula I podem ser feitos utilizando-se os métodos sintéticos gerais descritos abaixo, que também constituem parte da invenção.
- 20

MÉTODOS SINTÉTICOS GERAIS

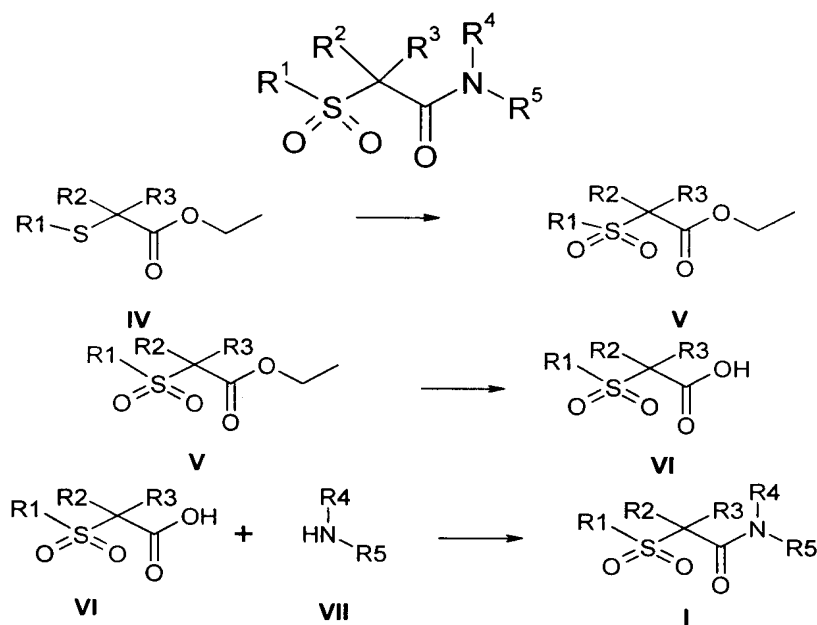
- A invenção também fornece processos para fazer compostos da fórmula (I). Em todos os métodos, a menos que de outra maneira especificado, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 nas fórmulas abaixo, terão o significado de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 na fórmula (I) da invenção aqui descrita acima.
- 25

- As condições de reação ideais e tempos de reação, podem variar, dependendo dos reagentes particulares utilizados. A menos que de outra maneira especificado, solventes, temperaturas, pressões e outras condições de reação, podem ser facilmente selecionadas por alguém de experiência ordinária na técnica. Os procedimentos específicos são fornecidos na seção dos exemplos Sintéticos. Tipicamente, o progresso da reação pode ser monitorado por cromatografia em camada fina (TLC), desejou-se, e intermediária-
- 30

rios e produtos podem ser purificados por cromatografia em sílica gel e/ou por recristalização.

Os exemplos que seguem são ilustrativos e, como reconhecido por alguém versado na técnica, condições ou reagentes particulares poderiam ser modificados quando necessário para compostos individuais, sem experimentação imprópria. Materiais de partida e intermediários utilizados, nos métodos abaixo, são comercialmente disponibilizados ou facilmente preparados a partir de materiais comercialmente disponíveis por aqueles versados na técnica.

Compostos da fórmula (I) podem ser sintetizados pelo método ilustrado no Método A

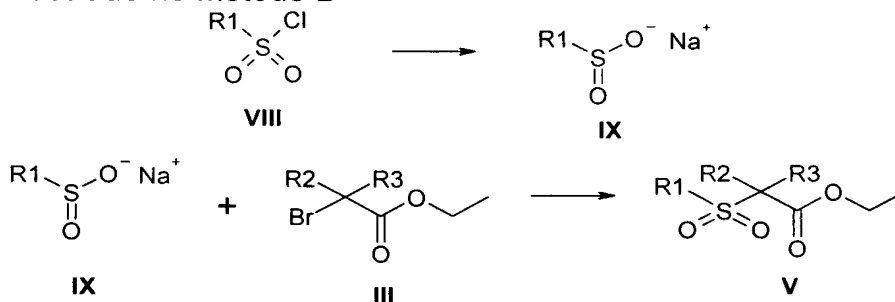


Método A

Como ilustrado no Método A, reação de um tiol da fórmula II com um bromo etil éster da fórmula III, em um solvente adequado na presença de uma base adequada, fornece um tioéter da fórmula IV. A reação do tioéter da fórmula IV com um agente de oxidação adequado, fornece a sulfona correspondente da fórmula V. A hidrólise do grupo éster de sulfona da fórmula V em um solvente adequado na presença de uma base adequada, tal como hidróxido de lítio, fornece o ácido correspondente da fórmula VI. A reação do ácido da fórmula VI com um reagente, tal como cloreto de tionila ou cloreto

de oxalila, fornece o cloreto ácido que é em seguida reagido com uma amina da fórmula VII em um solvente adequado na presença de uma base adequada, para fornecer um composto da fórmula (I). Alternativamente, o ácido da fórmula VI também pode ser acoplado com uma amina da fórmula VII sob condições de acoplamento padrões, para fornecer um composto da fórmula (I). As reações de acoplamento de peptídeo padrões conhecidas na técnica (veja por exemplo, M. Bodanszky, 1984, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag) podem ser empregadas nestas sínteses. Um exemplo de condições de acoplamento adequadas é o tratamento de uma solução do ácido carboxílico em um solvente adequado, tal como DMF com EDC, HOBT e uma base, tal como di-isopropiletilamina, seguida pela amina desejada. Outra modificação do produto inicial da fórmula (I) por métodos conhecidos na técnica e ilustrada nos exemplos abaixo, podem ser utilizadas para preparar compostos adicionais desta invenção.

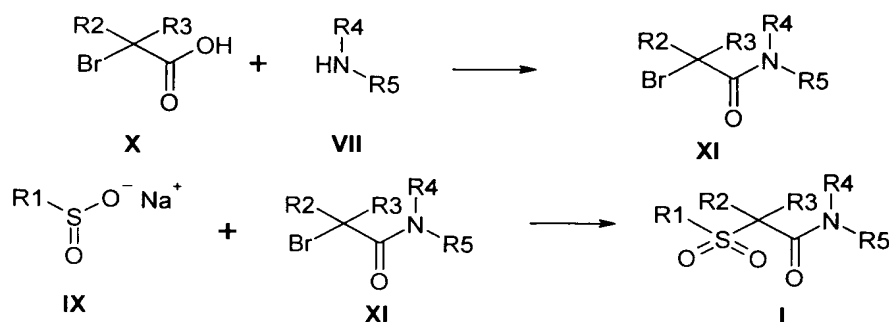
Compostos da fórmula (I) também podem ser sintetizados pelo método ilustrado no Método B



Método B

Como mostrado no Método B, cloreto de sulfonila da fórmula VIII é convertido ao sal de sódio de ácido sulfínico correspondente da fórmula IX, utilizando-se procedimentos relatados na literatura. A reação da sulfona da fórmula IX com um bromo etil éster da fórmula III em um solvente adequado, fornece uma sulfona da fórmula V. A sulfona da fórmula V é submetida à sequência de reações como mostrado no Método A, para fornecer um composto da fórmula (I).

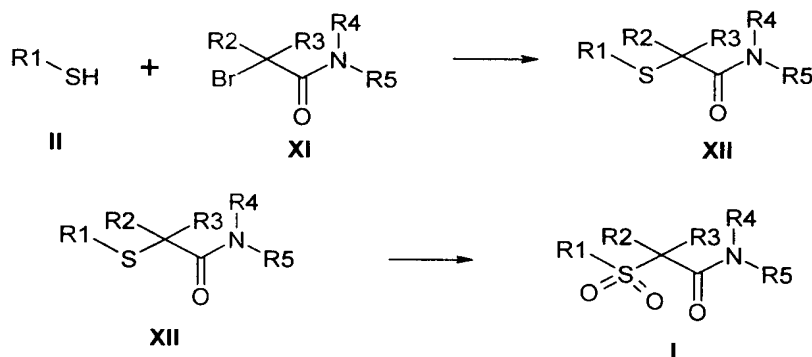
Compostos da fórmula (I) podem ser sintetizados pelo método ilustrado no Método C



Método C

Como ilustrado no Método C, a reação do ácido da fórmula X com um reagente, tal como cloreto de tionila ou cloreto de oxalila, fornece o cloreto ácido que é em seguida reagido com uma amina da fórmula VII em um solvente adequado na presença de uma base adequada, para fornecer um composto da fórmula (XI). Alternativamente, o ácido da fórmula X também pode ser acoplado com uma amina da fórmula VII sob condições de acoplamento padrões, para fornecer um composto da fórmula (XI). A reação da amida da fórmula XI com um sal de sódio de ácido sulfínico da fórmula IX, em um solvente adequado na presença de uma base adequada, fornece um composto da fórmula (I).

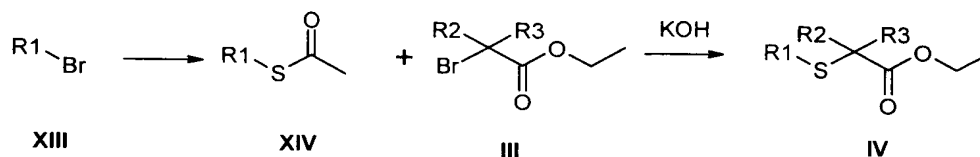
Compostos da fórmula (I) podem ser sintetizados pelo método ilustrado no Método D



Método D

Como ilustrado no Método A, reação de um tiol da fórmula II com uma bromo amida da fórmula XI, em um solvente adequado na presença de uma base adequada, fornece um tioéter da fórmula XII. A reação do tioéter da fórmula XII com um agente de oxidação adequado em um solvente adequado, fornece um composto da fórmula (I).

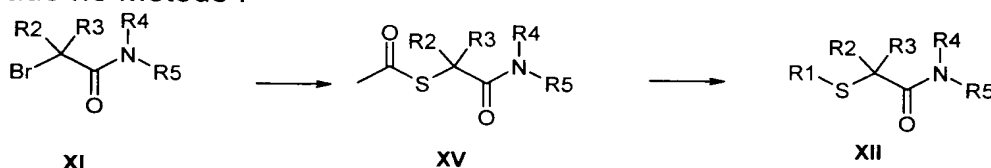
Compostos da fórmula (I) podem ser sintetizados pelo método ilustrado no Método E



Método E

- 5 A reação do brometo de partida da fórmula XIII com um reagente, tal como tioacetato de potássio, em um solvente adequado, fornece um éster de ácido tioacético da fórmula XIV. A reação do éster de ácido tioacético XIV com o bromo etil éster da fórmula III, em um solvente adequado na presença de uma base adequada, fornece o etil éster de ácido de sulfanila correspondente da fórmula IV, que pode ser convertido em um composto da
- 10 fórmula (I) pela sequência de etapas mostradas no Método A.

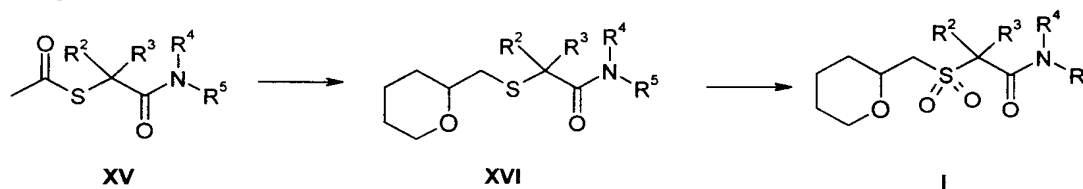
Compostos da fórmula (I) podem ser sintetizados pelo método ilustrado no Método F



Método F

- 15 A reação de uma bromoamida da fórmula XI com um reagente, tal como tioacetato de potássio, em um solvente adequado, fornece um composto tio da fórmula XV. A reação do composto de tio da fórmula XV com o composto de bromo apropriado, em um solvente adequado, na presença de uma base adequada, fornece a tio amida da fórmula XII, que pode ser convertida em um composto da fórmula (I) como no Método D.

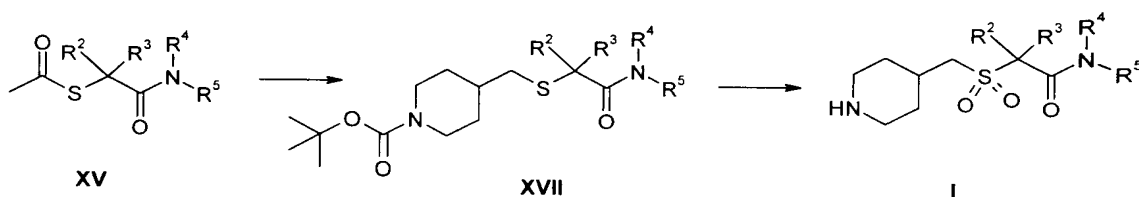
- 20 Compostos da fórmula (I) podem ser sintetizados pelo método esboçado no Método G.



Método G

A reação de um composto tio acilado da fórmula XV com bromometiltetra- hidropirano, na presença de uma base adequada, tal como metóxido de sódio, em um solvente adequado, fornece um intermediário da fórmula XVI. A reação do intermediário da fórmula XVI com agente de oxida-
 5 ção adequado, tal como peróxido de hidrogênio fornece um composto da fórmula I.

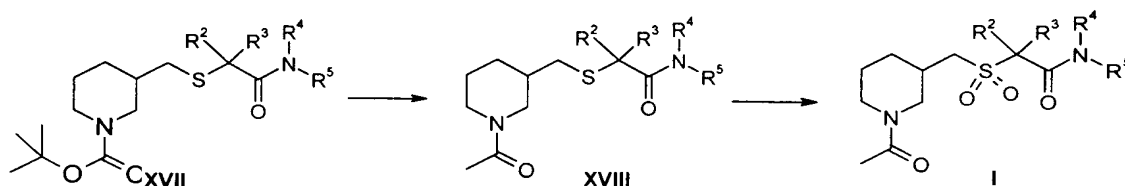
Compostos da fórmula (I) podem ser sintetizados pelo método mostrado no Método H.



Método H

Como ilustrado acima, a reação de um composto tio acilado da fórmula XV com N-Boc-bromometilpiperidina, na presença de uma base a-
 10 dequada, tal como metóxido de sódio, em um solvente adequado, fornece um intermediário da fórmula XVII. A remoção do grupo de proteção na pre-
 15 sença de um ácido, e oxidação sob condições de reação padrões, fornece um composto da fórmula I.

Compostos da fórmula (I) podem ser sintetizados pelo método mostrado no Método I.

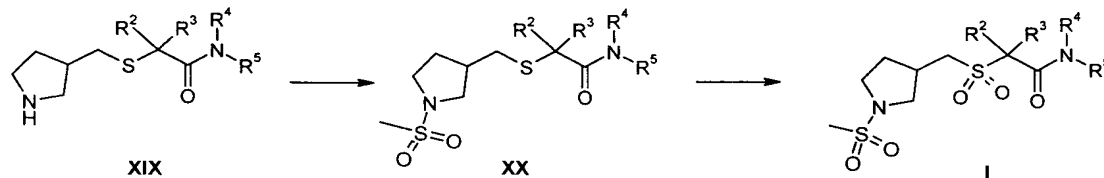


Método I

Como esboçado acima, desproteção de uma piperidina protegi-
 20 da por N-Boc da fórmula XVII, com um ácido adequado seguido por acilação com um reagente, tal como anidrido acético, na presença de uma base ade-
 quada, fornece um composto da fórmula XVIII. A reação do intermediário da fórmula XVIII com agente de oxidação adequado, tal como ácido m-
 cloroperbenzóico, fornece um composto da fórmula I.

25 Compostos da fórmula (I) podem ser sintetizados pelo método

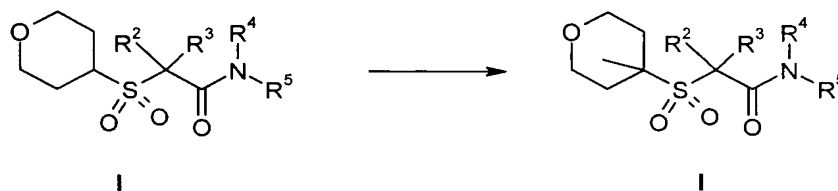
ilustrado no Método J.



Método J

Como esboçado no método J acima, a reação de um composto da fórmula XIX com cloreto de metanossulfonila, na presença de uma base adequada, em um solvente adequado, fornece um intermediário da fórmula XX. A reação do intermediário da fórmula XX com agente de oxidação adequado, tal como ácido m-cloroperbenzóico, fornece um composto da fórmula I.

Compostos da fórmula (I) podem ser sintetizados pelo método ilustrado no Método K.



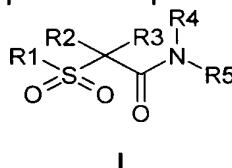
Método K

Um composto da fórmula I pode ser convertido em outro composto da fórmula I como mostrado no método K. Alquilação de um composto da fórmula 1 com um reagente, tal como iodeto de metila, na presença de uma base adequada, tal como di-isopropilamida de lítio, fornece um composto metilado da fórmula 1.

EXEMPLOS

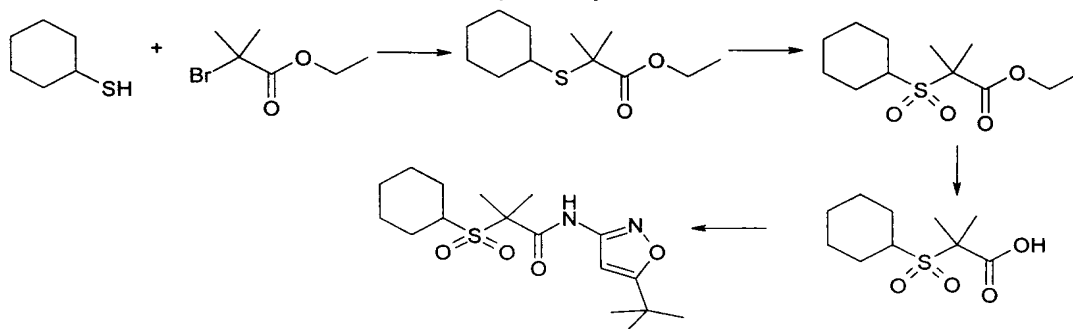
A maneira na qual os compostos da invenção podem ser feitos, também será entendida por meio dos seguintes exemplos.

Procedimentos Experimentais para Compostos da fórmula I



Método A

**Síntese de N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclo-hexanossul-
fonil-2-metil-propionamida (Exemplo 1 na Tabela 17)**



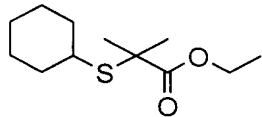
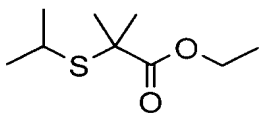
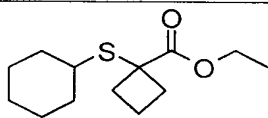
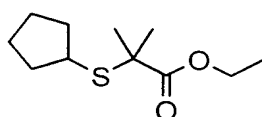
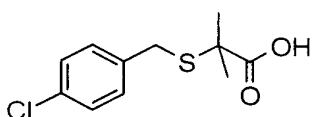
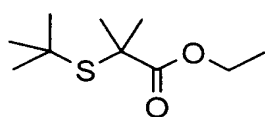
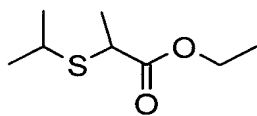
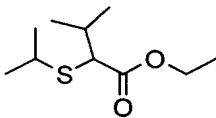
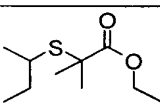
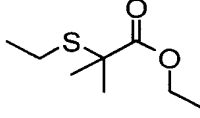
5 Etapa 1: Síntese de Etil éster de ácido 2-ciclo-hexilsulfanil-2-metil-propiônico

Preparado como descrito por adaptação da seguinte referência:
Brown e outro. *J. Med. Chem.* 1999, 42, 3785-3788,

A uma solução de 2,5 g (21,5 mmols) de ciclo-hexil tiol em etanol (75 mL) foi adicionado 1,2 g (21,5 mmols) de péletes de KOH, seguido por 4,2 g (21,5 mmols) de α -bromoisobutirato de etila. A reação foi aquecida em refluxo durante 18 horas, e em seguida resfriada em temperatura ambiente. O sólido (KBr) foi separado por filtração e enxaguado com etanol (20 mL). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo dissolvido em DCM (50 mL). A camada orgânica foi lavada com água (2 x 20 mL). As lavagens aquosas foram outra vez extraídas com DCM (10 mL). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos em Na_2SO_4 . Filtração e concentração sob pressão reduzida proporcionaram 4,15 g de etil éster de ácido 2-ciclo-hexilsulfanil-2-metil-propiônico.

De acordo com este procedimento, os seguintes tioéteres foram sintetizados:

Tabela 1

ESTRUTURA MOL	NOME	RENDIMEN- TO [%]	m/z [M+H ⁺]
	Etil éster de ácido 2-ciclohexilsulfanil-2-metil-propiónico	84	231
	Etil éster de ácido 2-isopropilsulfanil-2-metil-propiónico	83	191
	Etil éster de ácido 1-ciclohexilsulfanil-ciclobutanocarboxílico	68	243
	Etil éster de ácido 2-ciclopentilsulfanil-2-metil-propiónico	77	217
	Ácido 2-(4-cloro-benzilsulfanil)-2-metil-propiónico	40 *	245/247
	Etil éster de ácido 2-terc-butilsulfanil-2-metil-propiónico	88	205
	Etil éster de ácido 2-isopropilsulfanil-propiónico	50	177
	Etil éster de ácido 2-isopropilsulfanil-3-metil-butírico	45	estrutur a con- firmada por 1H RMN
	Etil éster de ácido 2-sec-butilsulfanil-2-metil-propiónico	55	205
	Etil éster de ácido 2-etilsulfanil-2-metil-propiónico	44	177

* hidrólise do etil éster ocorreu durante condições de reação

Etapa 2: Síntese de Etil éster de ácido 2-ciclo-hexanosulfonil-2-metil-propiónico

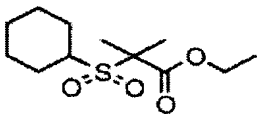
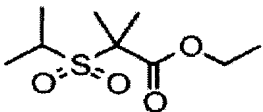
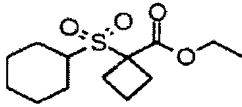
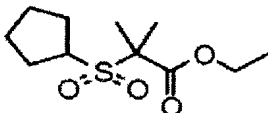
Preparada como descrito por adaptação da seguinte referência:

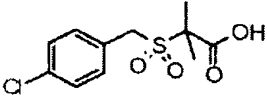
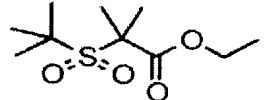
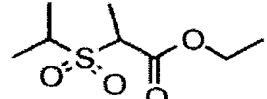
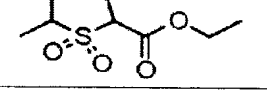
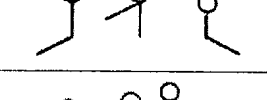
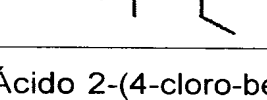
Aranapakam, V. e outro *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 6255-6269.

- 5 A uma solução de 4,15 g (18 mmols) de etil éster de ácido 2-ciclo-hexilsulfanil-2-metil-propiónico em dioxano/água (5/1, 40 mL), foram adicionados em uma porção 33,2 g (54 mmols) de sal triplo de monopersulfato de potássio (OXONE®). A suspensão branca foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. O sólido branco foi separado por filtração e lavado com dioxano (10 mL). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para remover o solvente orgânico. A solução aquosa resultante foi extraída com DCM (3 x 40 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos em Na₂SO₄ e filtrados. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para proporcionar 3,47 g de etil éster de ácido 2-ciclo-hexanossulfonil-2-metil-propiónico.

De acordo com este procedimento as seguintes sulfonas foram sintetizadas:

Tabela 2

ESTRUTURA MOL	NOME	RENDIMENTO [%]	m/z [M+H ⁺]
	Etil éster de ácido 2-ciclo-hexanossulfonil-2-metil-propiónico	50	263
	Etil éster de ácido 2-metil-2-(propano-2-sulfonil)-propiónico	75	223
	Etil éster de ácido 1-ciclo-hexanossulfonil-ciclobutano-carboxílico	76	275
	Etil éster de ácido 2-ciclo-pentanesulfonil-2-metil-propiónico	78	249

	Ácido 2-(4-cloro-fenilmetanosulfonyl)-2-metil-propiónico	81 *	277/279, 294/296 [M+H ₂ O ⁺]
	Etil éster de ácido 2-metil-2-(2-metil-propano-2-sulfonyl)-propiônico	86	237
	Etil éster de ácido 2-(propano-2-sulfonyl)-propiônico	99	209
	Etil éster de ácido 3-metil-2-(propano-2-sulfonyl)-butírico	100	237
	Etil éster de ácido 2-(butano-2-sulfonyl)-2-metil-propiónico	77	237
	Etil éster de ácido 2-etanosulfonyl-2-metil-propiónico	85	209

* Ácido 2-(4-cloro-benzilsulfanil)-2-metil-propiónico utilizado para a etapa de oxidação

Etapa 3: Síntese de Ácido 2-ciclo-hexanossulfonyl-2-metil-propiónico

5 Preparada como descrito por adaptação da seguinte referência:

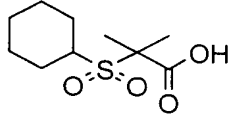
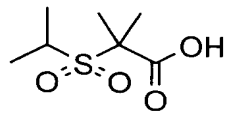
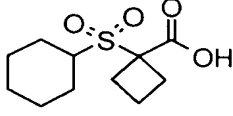
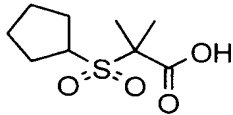
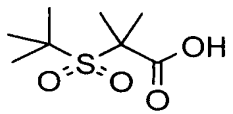
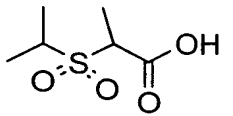
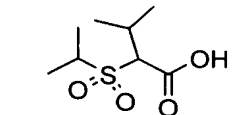
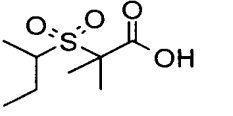
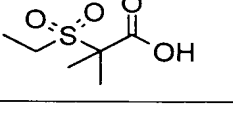
Troeger, Uhde., *J. Prakt. Chem.* **1899**, 59, 320 - 349

A uma solução de 3,47g (13,2 mmols) de etil éster de ácido 2-ciclo-hexanossulfonyl-2-metil-propiónico em THF/água (4/1, 50 mL), foram adicionados 1,11 g (26,4 mmols) de monohidrato de hidróxido de lítio. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. A reação também foi diluída com água (20 mL), e em seguida lavada com DCM (2 x 15 mL). A camada aquosa básica foi resfriada em um banho de gelo, e em seguida acidificada com solução de HCl aquosa de 1M em pH 2. A camada aquosa ácida foi extraída com DCM (3 x 20 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos em Na₂SO₄ e filtrados. A concentração do filtrado sob pressão reduzida proporcionou 2,96 g de ácido 2-

ciclo-hexanossulfonil-2-metil-propiãoico.

De acordo com este procedimento foram sintetizados os seguintes ácidos:

Tabela 3

ESTRUTURA MOL	NOME	RENDI- MENTO [%]	m/z [M+H ⁺]
	Ácido 2-ciclo-hexanossulfonil-2-metil-propiãoico	64	258 [M+Na ⁺ +H ⁺]
	Ácido 2-metil-2-(propano-2-sulfonil)-propiãoico	92	195, 212 [M+H ₂ O ⁺]
	Ácido 1-ciclo-hexanossulfonil-ciclobutanocarboxílico	89	247
	Ácido 2-ciclopentanossulfonil-2-metil-propiãoico	92	221
	Ácido 2-metil-2-(2-metil-propano-2-sulfonil)-propiãoico	69	209, 226 [M+H ₂ O ⁺]
	Ácido 2-(propano-2-sulfonil)-propiãoico	29	181
	Ácido 3-metil-2-(propano-2-sulfonil)-butírico	32	209
	Ácido 2-(butano-2-sulfonil)-2-metil-propiãoico	78	209, 226 [M+H ₂ O ⁺]
	Ácido 2-etanossulfonil-2-metil-propiãoico	89	198 [M+H ₂ O ⁺]

5

Etap 4: Síntese de N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclo-hexanossulfonil-2-metil-propionamida

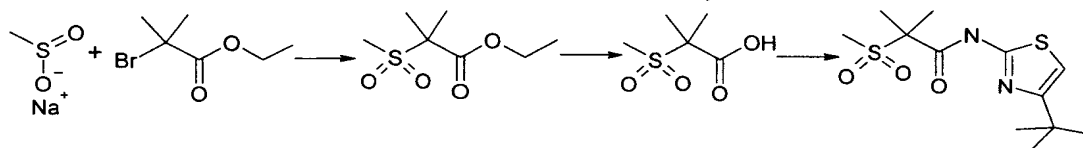
A ativação de 100 mg (0,4 mmol) de ácido 2-ciclo-hexanos-

sulfonil-2-metil-propionico como o cloreto ácido correspondente foi obtida por tratamento com cloreto de tionila (1 mL) a 80°C durante 2 horas. A reação foi resfriada em temperatura ambiente, e cloreto de tionila em excesso foi removido sob pressão reduzida.

- 5 O cloreto ácido bruto foi dissolvido em DCM (0,5 mL) e adicionado a uma solução de 67 mg (0,48 mmol) de 3-amino-5-terc-butilisoxazol e N,N-di-isopropiletilamina (83 mL, 0,48 mmol) em DCM (1 mL). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas, antes que fosse evaporada até a secura. A mistura reacional foi diluída com DCM (4 mL) e lavada com solução de NaHCO₃ aquosa saturada (3 mL). As camadas orgânicas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (sílica, eluente: DCM, 0-5% de acetato de etila) para proporcionar 14 mg de N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-2-ciclo-hexanossulfonil-2-metil-propionamida.
- 10 Os exemplos listados na Tabela 17, Método A, foram feitos de acordo com este procedimento.

Método B

Síntese de N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-metanossulfonil-2-metil-propionamida (Exemplo 51 na Tabela 17)



20 Etapa 1: Síntese de Etil éster de ácido 2-metanossulfonil-2-metil-propionico

Preparada como descrito por adaptação das seguintes referências:

- Faucher, A.-M. e outro *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 19-21.
- Binsiti, C. *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **2001**, 36, 809-828.
- 25 Field, L.; Clark, R.D. *Org. Synth.* **1958**, 38, 62-64.
- Troeger; U., *J. Prakt. Chem.* **1899**, 59, 320-349.

A uma suspensão de 5 g (49 mmols) de metanossulfito de sódio em DMF (50 mL), foram adicionados piridina (6,3 mL) e α-bromoisobutirato de etila (2,9 mL). A reação foi agitada durante 18 horas a 50°C sob nitrogê-

5 nio. A mistura reacional foi diluída com acetato de etila (250 mL), lavada com NaHCO_3 aquoso saturado (2 x 100 mL), solução de HCl aquosa de 2M (50 mL), salmoura (1 x 50 mL) e seca em Na_2SO_4 . Filtração, concentração sob pressão reduzida proporcionou 3,04 g de etil éster de ácido 2-metanossulfonil-2-metil-propiónico.

O composto não ionizou sob condições de LCMS, desse modo a estrutura foi confirmada por espectroscopia por ^1H -RMN: ^1H RMN (360 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 1,33 (3 H, t, $J=7,1$ Hz), 1,66 (6 H, s), 3,06 (3 H, s), 4,28 (2 H, q, $J=7,1$ Hz).

10 **Etap 2: Síntese de Ácido 2-Metanossulfonil-2-metil-propiónico**

Ácido 2-Metanossulfonil-2-metil-propiónico foi geralmente preparado como descrito na etapa 3, método A:

15 A uma solução de 500 mg (2,6 mmols) de etil éster de ácido 2-metanossulfonil-2-metil-propiónico em THF/água (4/1, 5 mL) foram adicionados 270 mg (6,6 mmols) de monohidrato de hidróxido de lítio. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. A reação também foi diluída com água (20 mL), e em seguida lavada com DCM (2 x 15 mL). A camada aquosa básica foi resfriada em um banho de gelo e acidificada com
20 solução de HCl aquosa de 1M em pH 2. A camada aquosa ácida foi extraída com isopropanol/clorofórmio (1/1, 3 x 20 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos em Na_2SO_4 e filtrados. A concentração do filtrado sob pressão reduzida proporcionou 413 mg de ácido 2-metanossulfonil-2-metil-propiónico. O composto não ionizou sob condições
25 de LCMS, desse modo a estrutura foi confirmada por espectroscopia por ^1H -RMN:

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,49 (6 H, s), 3,08 (3 H, s).

Etap 3: Síntese de N-(4-terc-butil-tiazol-2-il)-2-metanossulfonil-2-metil-propionamida

30 A ativação de 97 mg (0,6 mmol) de ácido 2-metanossulfonil-2-metil-propiónico como o cloreto ácido correspondente, foi obtida por tratamento com cloreto de tionila (2 mL) a 80 °C durante 2 horas. A reação foi

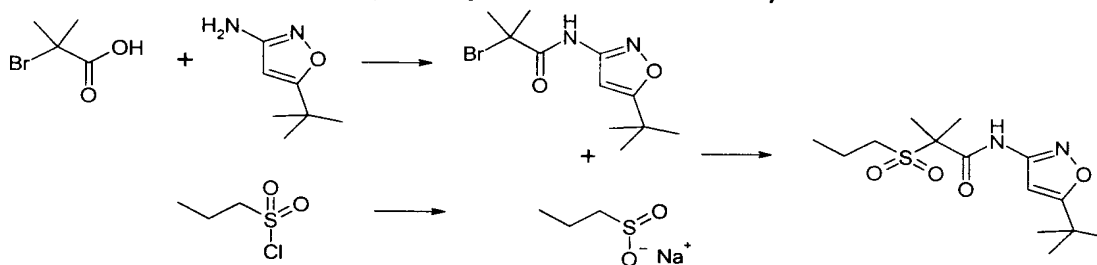
resfriada em temperatura ambiente e cloreto de tionila em excesso foi removido sob pressão reduzida.

O cloreto ácido bruto foi dissolvido em DCM (2 mL) e adicionado a uma solução de 91 mg (0,6 mmol) de 2-amino-4-terc-butiltiazol e N,N-diisopropiletilamina (0,13 mL) em DCM (1 mL). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura reacional foi diluída com DCM, lavada com solução de NaHCO₃ aquosa saturada (2 mL), salmoura (2 mL) e seca sobre Na₂SO₄. Filtração e concentração do filtrado proporcionaram o produto bruto. Outra purificação por cromatografia de coluna (sílica, eluente: heptanos, 0-20% de acetato de etila) produziu 116 mg de N-(4-terc-butiltiazol-2-il)-2-metanossulfonil-2-metil-propionamida.

Exemplos listados na Tabela 17, Método B, foram feitos de acordo com este procedimento.

Método C

Síntese de N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida (Exemplo 10 na Tabela 17)



Etapa 1: Síntese de sal de sódio de ácido 1-propanosulfínico

Preparado como descrito por adaptação das seguintes referências:

Faucher, A.-M. e outro *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 19-21.

Binsiti, C. *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **2001**, 36, 809-828.

Field, L.; Clark, R.D. *Org. Synth.* **1958**, 38, 62-64.

A uma solução de 0,26 g (3,2 mmols) de NaHCO₃ e 0,4 g (3,2 mmols) de Na₂SO₃ em água (1,5 mL), foi adicionado 0,23 g (1,6 mmol) de cloreto de 1-propanossulfonila. A reação foi aquecida a 80 °C durante 3 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O material bruto foi sus-

penso em etanol em ebulição (20 mL), e os sólidos inorgânicos foram removidos por filtração. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para proporcionar 0,18 g de sal de sódio de ácido 1-propanossulfínico.

5 Etapa 2: Síntese de 2-Bromo-N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-2-metil-propionamida

Preparado como descrito por adaptação das seguintes referências: Katoh A. e outro *Heterocycles* **1999**, 50, 299-308,

10 A ativação de 5 g (30 mmols) de ácido 2-bromo-2-metilpropionico como o cloreto ácido correspondente, foi obtida por tratamento com cloreto de tionila (10 mL) a 60 °C durante 2 horas. A reação foi resfriada, e cloreto de tionila em excesso foi removido sob pressão reduzida, para proporcionar o cloreto ácido correspondente.

15 A uma solução de 4,2 g (30 mmols) de 3-amino-5-terc-butilisoxazol e 5,2 mL (30 mmols) de N,N-di-isopropiletilamina em DCM (20 mL), foi adicionado gota a gota o cloreto ácido, como solução em DCM (15 mL). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura reacional foi lavada com solução de NaHCO₃ aquosa saturada (2 x 15 mL), e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi também lavada com salmoura, seca em MgSO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O
20 bruto foi purificado por cromatografia de coluna *instatânea* seca (sílica, eluente DCM, 0-20% de acetato de etila) para produzir 8,5 g de 2-bromo-N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-2-metil-propionamida.

De acordo com este procedimento, as seguintes amidas foram sintetizadas:

Tabela 4

ESTRUTURA MOL	NOME	RENDIMEN- TO [%]	m/z [M+H ⁺]
	2-Bromo-N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-2-metil-propionamida	97	289/291
	2-Bromo-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida	55	311/313
	2-Bromo-N-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-propionamida	51	302/304
	2-Bromo-2-metil-N-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida	72	311/313
	2-Bromo-N-(3-terc-butil-isoxazol-5-il)-2-metil-propionamida	68	289/291

Etapa 3: Síntese de N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida

Preparado como descrito por adaptação das seguintes referências:

Faucher, A.-M. e outro *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 19-21.

Troeger; Uhde; *J. Prakt. Chem.* **1899**, 59, 320-349.

Binsiti, C. *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **2001**, 36, 809-828.

Field, L.; Clark, R.D. *Org. Synth.* **1958**, 38, 62-64.

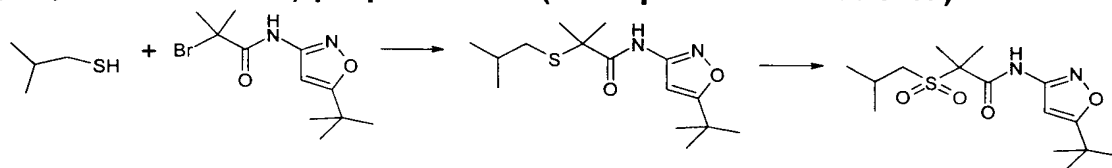
A uma solução de 160 mg (0,55 mmol) de 2-bromo-N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-2-metil-propionamida em DMF (3 mL), foram adicionados 87 mg (0,71 mmol) de sal de sódio de ácido 1-propanossulfínico em uma porção. Piridina (48 µL) foi adicionada, e a reação foi agitada a 50°C durante 18 horas. A mistura foi acidificada com solução de HCl aquosa de 1M (1 mL) e extraída com éter dietílico (3 x 3 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄ e filtradas. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna (sílica,

eluente heptanos, 0-20% de acetato de etila) para proporcionar 86 mg de N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida.

Exemplos listados na Tabela 17, Método C foram feitos de acordo com este procedimento.

5 **Método D**

Síntese de N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(2-metil-propano-1-sulfonil)-propionamida (Exemplo 52 na Tabela 17)



Etapa 1: Síntese de N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-isobutil-sulfanil-2-metil-propionamida

10 A uma solução agitada de 82 μ L (1,31 mmol) de 2-metil-1-propanotiol em etanol (2 mL) foram adicionados 37 mg (0,65 mmols) de péletes de KOH, seguidos por 190 mg (0,65 mmol) de 2-bromo-N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-2-metil-propionamida (preparados como descrito na etapa 2, método B). A mistura reacional foi aquecida em refluxo durante 18 horas. A
15 reação foi resfriada em temperatura ambiente. O sólido (KBr) foi separado por filtração e enxaguado com etanol (15 mL). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir 160 mg de N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-2-isobutilsulfanil-2-metil-propionamida.

20 De acordo com este procedimento as seguintes amidas foram sintetizadas:

Tabela 5

ESTRUTURA MOL	NOME	RENDIMENTO [%]	m/z [M+H ⁺]
	N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-isobutilsulfanil-2-metil-propionamida	83	299
	N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-(4-fluoro-benzilsulfanil)-2-metil-propionamida	63	351

Etapa 2: Síntese de N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-isobutil-

sulfonil-2-metil-propionamida

A uma solução de 160 mg (0,54 mmol) de N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-2-isobutilsulfanil-2-metil-propionamida em dioxano/água (5/1, 2,5 mL), foi adicionado em uma porção, 0,99 g (1,61 mmol) de sal triplo de

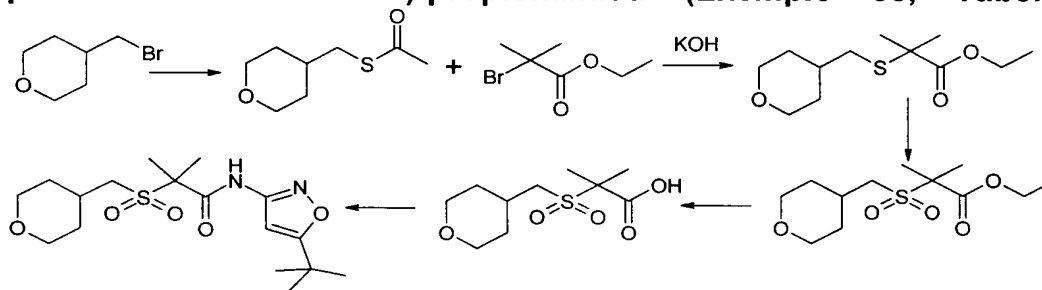
5 monopersulfato de potássio (OXONE®). A suspensão branca foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. O sólido branco foi separado por filtração e lavado com dioxano (5 mL). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, para remover o solvente orgânico. A solução aquosa resultante foi

10 extraída com DCM (2 x 5 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução de NaHCO₃ aquosa saturada (5 mL), salmoura (5 mL), secos em Na₂SO₄ e filtrados. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de coluna (sílica, eluente DCM, 0-10% de acetato de etila) para proporcionar 98 mg de N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-2-isobutilsulfonil-2-metil-propionamida.

15 Exemplos listados na Tabela 17, Método D, foram feitos de acordo com este procedimento.

Método E

Síntese de N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidropiran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida (Exemplo 56, Tabela 17)



Etapa 1: Síntese de Éster de S-(tetra-hidro-piran-4-ilmetil) de ácido tioacético

Preparada como descrito por adaptação da seguinte referência de literatura:

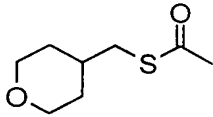
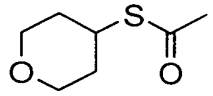
25 Watson, R.J. e outro, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 683-685.

A uma solução de 0,97 g (5,4 mmols) de 4-bromometil tetra-hidropirano em DMF (9,7 mL) foi adicionado 1,27 g (11,2 mmols) de tioaceta-to de potássio. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 ho-

ras. Éter dietílico (100 mL) foi adicionado, e a mistura reacional foi lavada com solução de NaHCO_3 aquosa saturada (2 x 25 mL) e salmoura (25 mL). A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (sílica, eluente: heptanos, 10% de acetato de etila) para proporcionar 0,81 g de éster de S-(tetra-hidro-piran-4-ilmetil) de ácido tioacético.

De acordo com este procedimento os seguintes tioacetatos foram sintetizados:

Tabela 6

ESTRUTURA MOL	NOME	RENDIMENTO [%]	m/z [M+H ⁺]
	Éster de S-(tetra-hidro-piran-4-ilmetil) de ácido tioacético	86	175
	Éster de S-(tetra-hidro-piran-4-il) de ácido tioacético	68	161

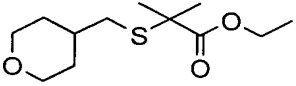
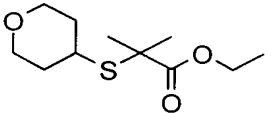
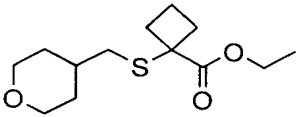
Etapa 2: Síntese de Etil éster de ácido 2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetilsulfanil)-propiónico

Uma solução de 0,86 g (15,2 mmols) de hidróxido de potássio em etanol (78 mL, degaseificada e sob nitrogênio) foi adicionada a 0,81 g (4,66 mmols) de éster de S-(tetra-hidro-piran-4-ilmetil) de ácido tioacético. A reação foi agitada em temperatura ambiente sob nitrogênio durante 0,5 hora. Em seguida, 2,1 mL (14,1 mmols) de α -bromoisobutirato de etila foram adicionados e a reação agitada durante 4 horas. Os precipitados resultantes foram removidos por filtração, e o filtrado concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DCM (100 mL) e lavado com NaHCO_3 aquoso saturado (50 mL), salmoura (50 mL) e seco em Na_2SO_4 . Filtração e concentração do filtrado sob pressão reduzida, seguidas por cromatografia de coluna do resíduo (sílica, eluente: heptanos, 0-20% de acetato de etila) proporcionaram 0,76 g de etil éster de ácido 2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetilsulfanil)-propiónico.

De acordo com este procedimento os seguintes etil ésteres fo-

ram sintetizados:

Tabela 7

ESTRUTURA MOL	NOME	RENDIMEN- TO [%]	m/z [M+H ⁺]
	Etil éster de ácido 2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetilsulfanil)-propiônico	66	247
	Etil éster de ácido 2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilsulfanil)-propiônico	75	233
	Etil éster de ácido 1-(tetra-hidro-piran-4-ilmetilsulfanil)-ciclobutanocarboxílico	77	259

Etapa 3: Síntese de Etil éster de ácido 2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propiônico

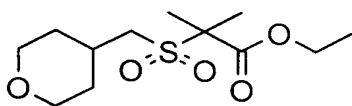
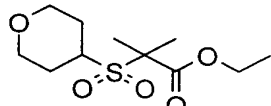
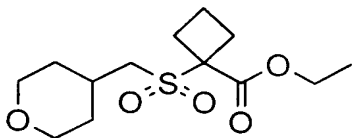
- 5 Preparada como descrito por adaptação do Método A, etapa 2.

- A uma solução de 0,76 g (3,1 mmols) de etil éster de ácido 2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetilsulfanil)-propiônico em dioxano/água (1/1, 10 mL) foi adicionado em uma porção, 4,1 g (6,6 mmols) de sal triplo de monopersulfato de potássio (OXONE®). A suspensão branca foi agitada em
- 10 temperatura ambiente durante 1 hora. O sólido branco foi separado por filtração e lavado com dioxano (5 mL). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, para remover o solvente orgânico. A mistura resultante foi diluída com DCM (50 mL) e água (5 mL). A camada orgânica foi separada e lavada com uma mistura de NaHCO₃ aquoso saturado/salmoura (1/1) (20 mL) e se-
- 15 ca em Na₂SO₄. Filtração e concentração sob pressão reduzida proporcionaram 0,77 g de etil éster de ácido 2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanosulfonil)-propiônico.

De acordo com este procedimento as seguintes sulfonas foram

sintetizadas:

Tabela 8

ESTRUTURA MOL	NOME	RENDIMEN- TO [%]	m/z [M+H ⁺]
	Etil éster de ácido 2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propiônico	90	279
	Etil éster de ácido 2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-il-sulfonil)-propiônico	84	265
	Etil éster de ácido 1-(tetra-hidro-piran-4-ilme-tanossulfonil)-ciclobuta-nocarboxílico	60	291

Etapa 4: Síntese de Ácido 2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propiônico

5 Preparado como descrito por adaptação do Método A, etapa 3.

A uma solução de 769 mg (2,77 mmols) de etil éster de ácido 2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propiônico em THF/água (1/1, 10 mL) foram adicionados 228 mg (5,43 mmols) de monohidrato de hidróxido de lítio. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. A
 10 reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em água (10 mL) e lavado com éter dietílico (2 x 25 mL). A camada aquosa foi resfriada em um banho de gelo, e em seguida acidificada com solução de HCl aquosa de 1M em pH 2. A camada aquosa ácida foi extraída com acetato de etila (2 x 50 mL) e com isopropanol/clorofórmio (3 x 50 mL). Os extra-
 15 tos orgânicos combinados foram secos sobre Na₂SO₄ e filtrados. A concentração do filtrado sob pressão reduzida proporcionou 734 mg de ácido 2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propiônico.

De acordo com este procedimento os seguintes ácidos foram sintetizados:

Tabela 9

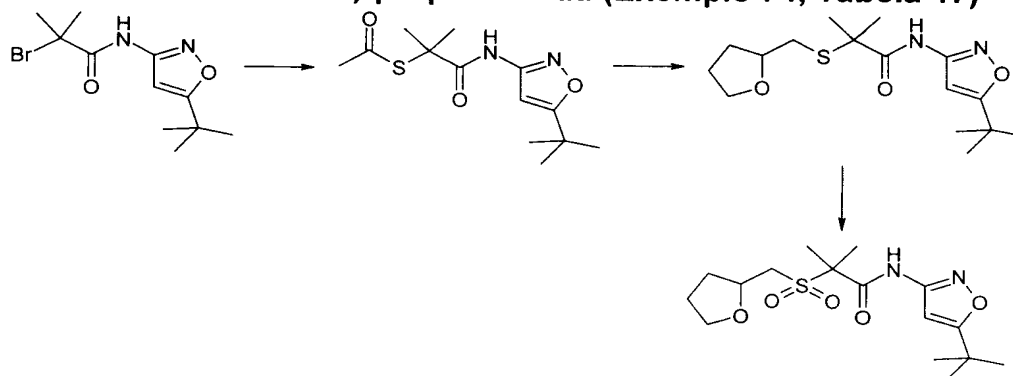
ESTRUTURA MOL	NOME	RENDIMENTO [%]	m/z [M+H ⁺]
	Ácido 2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossul-fonil)-propiónico	100	251
	Ácido 2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-sulfonil)-pro-piônico	93	237
	Ácido 1-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-ci-clobutanocarboxílico	80	263

Etapa 5: Síntese de N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida

Preparado como descrito por adaptação do Método A, etapa 4.

- 5 A ativação de 122 mg (0,49 mmol) de ácido 2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propiónico como o cloreto ácido correspondente foi obtida por tratamento com cloreto de tionila (0,4 mL) a 50°C durante 1 hora. A reação foi resfriada em temperatura ambiente e cloreto de tionila em excesso foi removido sob pressão reduzida.
- 10 O cloreto ácido bruto foi dissolvido em DCM (2 mL) e adicionado a uma solução de 63 mg (0,49 mmol) de 3-amino-5-terc-butilisoxazol e N,N-di-isopropiletilamina (145 mL, 0,88 mmol) em DCM (2 mL). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura reacional foi diluída com DCM (2 mL) e lavada com uma mistura de solução de NaHCO₃ aquosa saturada/salmoura (1/1, 2 mL). A camada orgânica foi seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (sílica, eluente: heptanos, 0-20% de acetato de etila, em seguida DCM, 0-20% de acetato de etila) para proporcionar 41 mg de N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida.
- 15
- 20

Os exemplos listados na Tabela 17, Método E, foram feitos de acordo com este procedimento.

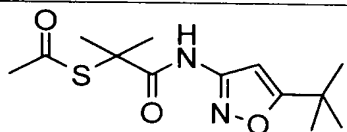
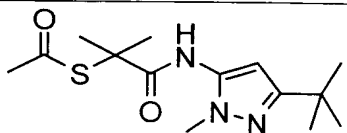
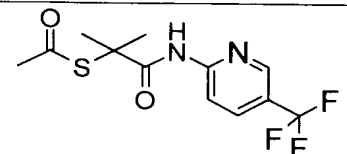
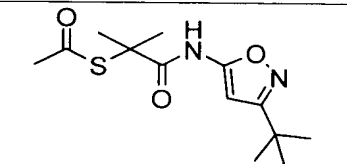
Método F**Síntese de N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-furan-4-ilmetanossulfonil)-propionamida (Exemplo 74, Tabela 17)**

5 **Etapa 1: Síntese de éster de S-[1-(5-terc-butil-isoxazol-3-ilcarbamoi)-1-metil-etil] de ácido tioacético**

A uma solução de 200 mg (0,69 mmol) de 2-bromo-N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-2-metil-propionamida (preparada como descrito no Método B, etapa 2) em DMF (3 mL), foram adicionados 157 mg (1,4 mmol) de tioacetato de potássio. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3
 10 horas. A mistura reacional foi diluída com éter dietílico (5 mL) e lavada com solução de HCl aquosa de 2M (5 mL). A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄. Filtração e concentração sob pressão reduzida proporcionaram 151 mg de éster de S-[1-(5-terc-butil-isoxazol-3-ilcarbamoi)-1-metil-etil] de ácido tioacético.

15 De acordo com este procedimento os seguintes tioacetatos foram sintetizados:

Tabela 10

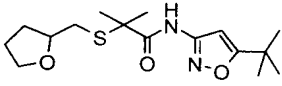
ESTRUTURA MOL	NOME	RENDIMENTO [%]	m/z [M+H ⁺]
	Éster de S-[1-(5-terc-butil-isoxazol-3-ilcarbamoil)-1-metil-etil] de ácido tioacético	76	285
	Éster de S-[1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-ilcarbamoil)-1-metil-etil] de ácido tioacético	73	298
	Éster de S-[1-metil-1-(5-trifluorometil-piridin-2-ilcarbamoil)-etil] de ácido tioacético	62	307
	Éster de S-[1-(3-terc-butil-isoxazol-5-ilcarbamoil)-1-metil-etil] de ácido tioacético	62	285

Etapa 2: Síntese de N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-furan-2-ilmetilsulfanil)-propionamida

A uma solução de 100 mg (0,35 mmol) de éster de S-[1-(5-terc-butil-isoxazol-3-ilcarbamoil)-1-metil-etil] de ácido tioacético em etanol (2 mL) foi adicionado 70 mg (0,42 mmol) de 2-(bromometil)tetra-hidrofurano e 340 µL (1,05 mmol) de solução de etóxido de sódio (21% em etanol) em temperatura ambiente. A reação foi aquecida a 50°C durante 18 horas. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e o bruto purificado por cromatografia de coluna (sílica, eluente: heptanos, 0-20% de acetato de etila) para proporcionar 82 mg de N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-furan-2-ilmetilsulfanil)-propionamida.

De acordo com este procedimento os seguintes tioéteres foram sintetizados:

Tabela 11

ESTRUTURA MOL	NOME	RENDIMENTO [%]	m/z [M+H ⁺]
	N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-furan-2-ilmetilsulfanil)-propionamida	71	327

Etapa 3: Síntese de N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida

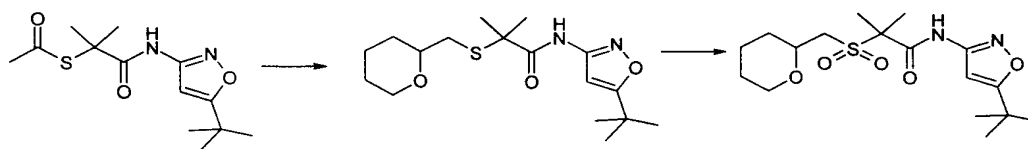
Preparado como descrito por adaptação do Método D, etapa 2.

- 5 A uma solução de 82 mg (0,25 mmol) de N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-furan-2-ilmetilsulfanil)-propionamida em dioxano/água (5/1, 4 mL) foram adicionados em uma porção, 460 mg (0,75 mmol) de sal triplo de monopersulfato de potássio (OXONE[®]). A suspensão branca foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. O sólido branco foi
- 10 separado por filtração e lavado com dioxano (5 mL). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para remover o solvente orgânico. A solução aquosa resultante foi extraída com DCM (2 x 5 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução de NaHCO₃ aquosa saturada (5 mL), salmoura (5 mL), secos em Na₂SO₄ e filtrados. O filtrado foi concentrado sob
- 15 pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de coluna (sílica, eluente: DCM, 0-10% de acetato de etila) para proporcionar 5 mg de N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida.

- Os exemplos listados na Tabela 17, Método F, foram feitos de
- 20 acordo com este procedimento.

Método G

Síntese de N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-2-ilmetanossulfonil)-propionamida (Exemplo 82, Tabela 17)



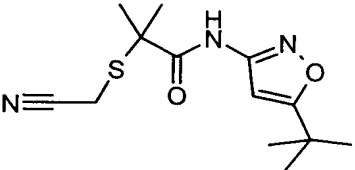
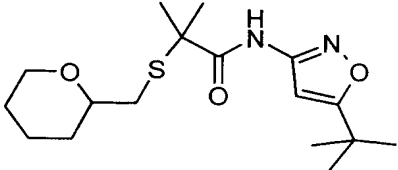
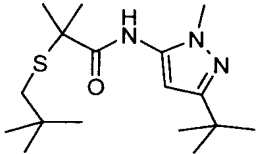
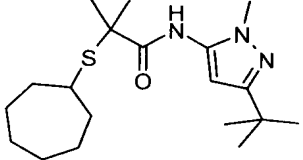
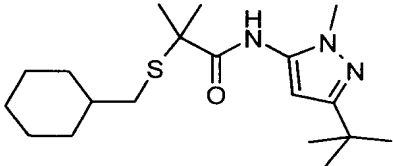
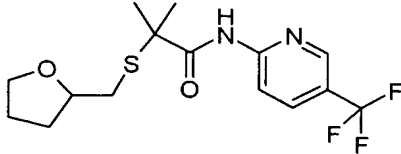
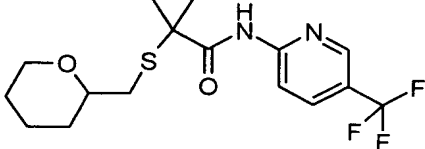
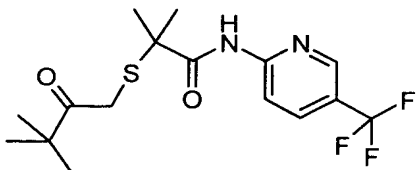
Etapa 1: Síntese de N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-2-ilmetilsulfanil)-propionamida

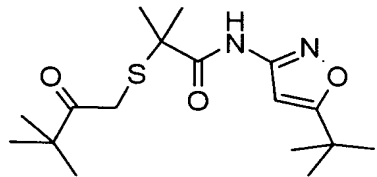
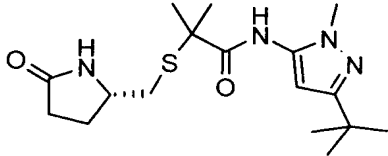
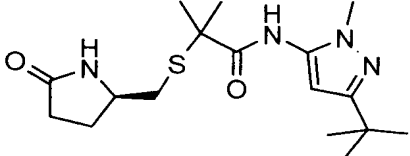
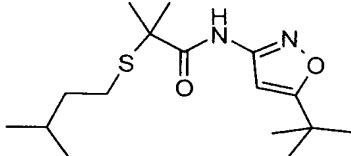
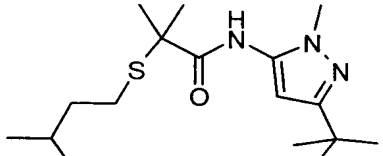
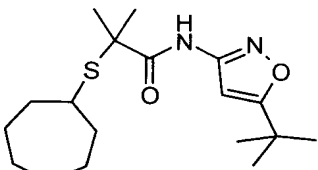
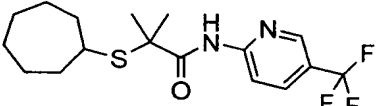
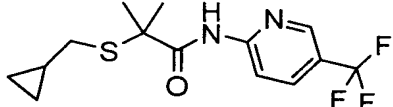
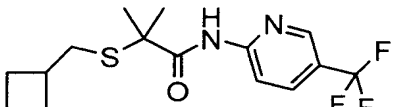
A uma solução de 100 mg (0,352 mmol) de éster de S-[1-(5-terc-butil-isoxazol-3-ilcarbamoil)-1-metil-etil] de ácido tioacético (sintetizada de acordo com o Método F, etapa 1) em etanol (2 mL), foram adicionados 126 mg (0,704 mmols) de 2-(bromometil)tetra-hidropirano e 76 mg (1,41 mmol) de metóxido de sódio em temperatura ambiente. A reação foi aquecida a 130°C durante 0,5 hora, dentro de um micro-ondas (CEM Discover). A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DCM (5ml) e lavado com solução de NaHCO₃ aquosa saturada (5 ml). A fase orgânica foi seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir 119 mg de N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidropiran-2-ilmetilsulfanil)-propionamida.

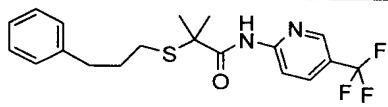
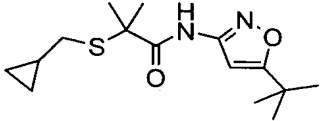
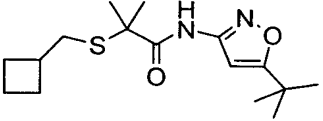
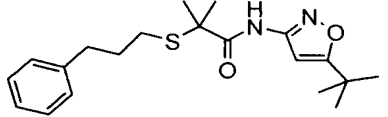
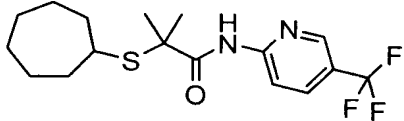
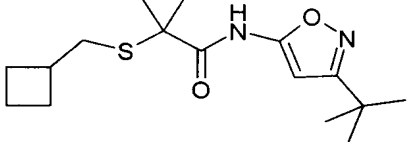
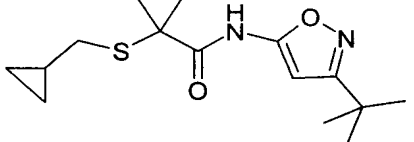
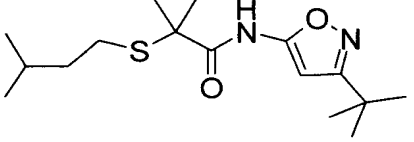
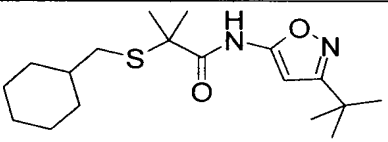
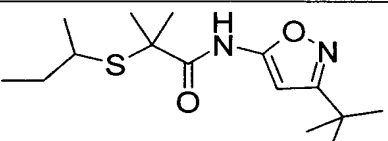
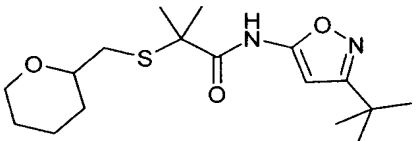
De acordo com este procedimento os seguintes tioéteres foram sintetizados:

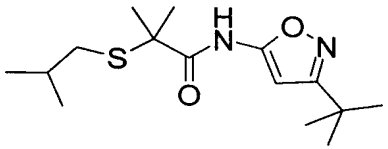
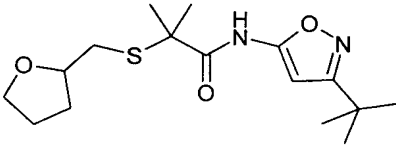
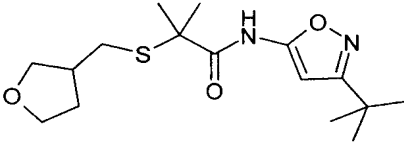
Tabela 12

ESTRUTURA MOL	NOME	RENDIMENTO [%]	m/z [M+H ⁺]
	N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-2-ilmetilsulfanil)-propionamida	100	354
	N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclo-hexilmetilsulfanil-2-metil-propionamida	100	339
	N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-etilsulfanil-2-metil-propionamida	90	271

	N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-cianometilsulfanil-2-metil-propionamida	96	282
	N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-2-ilmetilsulfanil)-propionamida	100	341
	N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-(2,2-dimetil-propilsulfanil)-2-metil-propionamida	63	326
	N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-ciclo-eptilsulfanil-2-metil-propionamida	68	352
	N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-ciclo-hexilmetilsulfanil-2-metil-propionamida	95	352
	2-Metil-2-(tetra-hidro-furan-2-ilmetilsulfanil)-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida	53	349
	2-Metil-2-(tetra-hidro-piran-2-ilmetilsulfanil)-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida	54	363
	2-(3,3-Dimetil-2-oxo-bu-tilsulfanil)-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida	45	363

	N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-(3,3-dimetil-2-oxo-butilsulfanil)-2-metil-propionamida	75	341
	N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-2-((S)-5-oxo-pirrolidin-2-ilmetilsulfanil)-propionamida	85	353
	N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-2-((R)-5-oxo-pirrolidin-2-ilmetilsulfanil)-propionamida	97	353
	N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(3-metil-butilsulfanil)-propionamida	70	313
	N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-2-(3-metil-butilsulfanil)-propionamida	90	326
	N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-cicloeptilsulfanil-2-metil-propionamida	89	339
	2-Cicloeptilsulfanil-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida	83	361
	2-Ciclopropilmetilsulfanil-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida	100	319
	2-Ciclobutilmetilsulfanil-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida	97	333

	2-metil-2-(3-fenil-propil-sulfanil)-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida	82	383
	N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclopropilmetilsulfanil-2-metil-propionamida	74	297
	N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclobutilmetilsulfanil-2-metil-propionamida	77	311
	N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(3-fenil-propilsulfanil)-propionamida	86	361
	2-Cicloeptilsulfanil-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida	83	361
	N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-ciclobutilmetilsulfanil-2-metil-propionamida	55	311
	N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-ciclopropilmetilsulfanil-2-metil-propionamida	70	297
	N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(3-metil-butil-sulfanil)-propionamida	50	313
	N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-ciclohexilmetilsulfanil-2-metil-propionamida	50	339
	N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-sec-butilsulfanil-2-metil-propionamida	73	299
	N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-2-ilmetilsulfanil)-propionamida	75	341

	N-(3- <i>tert</i> -Butil-isoxazol-5-il)-2-isobutilsulfanil-2-metil-propionamida	73	299
	N-(3- <i>tert</i> -Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-furan-2-ilmetilsulfanil)-propionamida	100	327
	N-(3- <i>tert</i> -Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-furan-3-ilmetilsulfanil)-propionamida	100	327

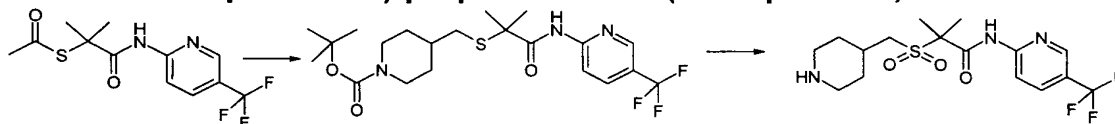
Etapa 3: Síntese de N-(5-*tert*-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida

A uma solução de 119 mg (0,365 mmol) de N-(5-*tert*-butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-2-ilmetilsulfanil)-propionamida em ácido acético (1 mL), foram adicionados 103 μ L (1,83 mmol) de peróxido de hidrogênio (solução a 50%, estabilizada em água) e aquecida a 80°C durante 50 minutos. A solução incolor foi extinguida com etanol (2 mL) e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por LCMS preparativa ativada por massa, e TFA residual foi removido por filtração através de um pequeno tampão de resina Ambersep 900-OH para produzir 27 mg de N-(5-*tert*-butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida.

Os exemplos listados na Tabela 17, Método G, foram feitos de acordo com este procedimento.

Método H

Síntese de 2-Metil-2-(piperidin-4-ilmetanossulfonil)-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida (Exemplo 98, Tabela 17)



Etapa 1: Síntese de *tert*-Butil éster de ácido 4-[1-metil-1-(5-trifluorometil-piridin-2-ilcarbamoil)-etil-sulfanilmetil]-piperidina-1-

carboxílico

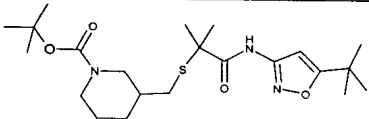
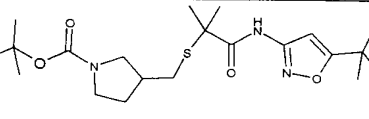
A uma solução de 200 mg (0,654 mmol) de éster de S-[1-metil-1-(5-trifluorometil-piridin-2-ilcarbamoil)-etil] de ácido tioacético (sintetizada de acordo com o Método F, etapa 1) em etanol (2 mL), foram adicionados 363 mg (1,31 mmol) de terc-butil éster de ácido 4-bromometil-piperidina-1-carboxílico e 141 mg (2,61 mmols) de metóxido de sódio em temperatura ambiente. A reação foi aquecida a 130°C durante 0,5 hora dentro de um micro-ondas (CEM Discover). A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DCM (4 mL) e lavado com solução de NaHCO₃ aquosa saturada (5 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir 375 mg de terc-butil éster de ácido 4-[1-metil-1-(5-trifluorometil-piridin-2-ilcarbamoil)-etilsulfanilmetil]-piperidina-1-carboxílico.

De acordo com este procedimento os seguintes tioéteres foram sintetizados:

Tabela 13

ESTRUTURA MOL	NOME	RENDI- MEN- TO [%]	m/z [M+H ⁺]
	terc-Butil éster de ácido 4-[1-(5-terc-butil-isoxazol-3-ilcarbamoil)-1-metil-etilsulfanilmetil]-piperidina-1-carboxílico	89	462 [M+Na ⁺], 340 [M+H ⁺ -C ₅ H ₈ O ₂]
	terc-Butil éster de ácido 4-[1-metil-1-(5-trifluorometil-piridin-2-ilcarbamoil)-etil-sulfanilmetil]-piperidina-1-carboxílico	100	462 [M+H ⁺], 485 [M+Na ⁺]

Continuação

	tert-Butil éster de ácido 3-[1-(5-tert-Butil-isoxazol-3-ilcarbamoyl)-1-metil-etilsulfanilmetil]-piperidina-1-carboxílico	88	462 $[M+Na^+]$, 340 $[M+H^+-C_5H_8O_2]$
	tert-Butil éster de ácido 3-[1-(5-tert-butil-isoxazol-3-ilcarbamoyl)-1-metil-etilsulfanilmetil]-pirrolidina-1-carboxílico	30	426 $[M+H^+]$, 448 $[M+Na^+]$, 326 $[M+H^+-C_5H_8O_2]$

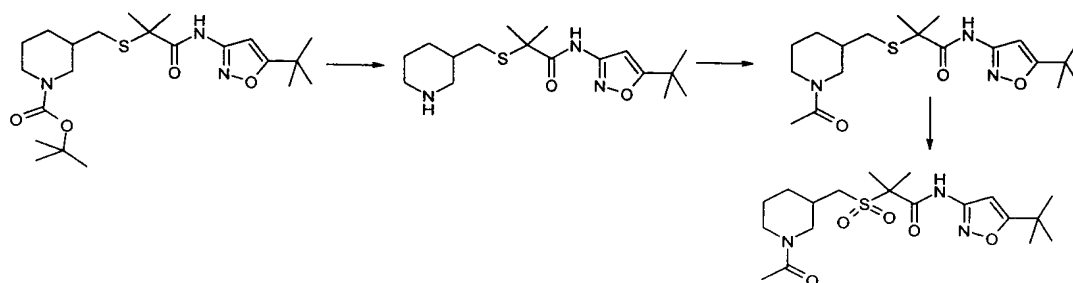
Etapla 2: Síntese de 2-Metil-2-(piperidin-4-ilmetanossulfonil)-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida

5 do 4-[1-metil-1-(5-trifluorometil-piridin-2-ilcarbamoyl)-etilsulfanilmetil]-piperidina-1-carboxílico em ácido acético (1ml), foram adicionados 241 μ L (4,26 mmols) de peróxido de hidrogênio (solução a 50%, estabilizada em água), e aquecida a 80°C durante 50 minutos. A solução incolor foi extinguida com etanol (2 mL) e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi tratado com uma solução de 10% de TFA em DCM (5 mL) durante 16 horas. Os solventes foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por LC preparativa ativada por massa, e TFA residual foi removido por filtração através de um pequeno tampão de resina Ambersep 900-OH para produzir 24,8 mg de 2-metil-2-(piperidin-4-ilmetanossulfonil)-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida.

Os exemplos listados na Tabela 17, Método H, foram feitos de acordo com este procedimento.

Método I

20 **Síntese de 2-(1-Acetil-piperidin-3-ilmetanossulfonil)-N-(5-tert-butyl-isoxazol-3-il)-2-metil-propionamida (Exemplo 39, Tabela 17)**



Etapa 1: Síntese de N-(5-*tert*-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(piperidin-3-ilmetilsulfanil)-propionamida

A uma solução de 288 mg (0,65 mmol) de *tert*-butil éster de ácido 3-[1-(5-*tert*-butil-isoxazol-3-ilcarbamoil)-1-metil-etilsulfanilmetil]-piperidina-1-carboxílico (sintetizada de acordo com o Método H, etapa 1) em DCM (5 mL), foi adicionado 1,1 mL de HCl (solução de 2M em dioxano). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura foi diluída com solução de NaHCO₃ aquosa saturada (5 mL), a camada orgânica foi separada e seca sobre Na₂SO₄. Filtração e concentração do filtrado sob pressão reduzida proporcionaram 175 mg de N-(5-*tert*-butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(piperidin-3-ilmetilsulfanil)-propionamida.

De acordo com este procedimento, os seguintes tioéteres foram sintetizados

Tabela 14

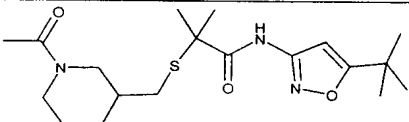
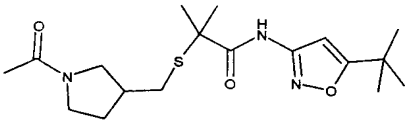
ESTRUTURA MOL	NOME	RENDIMENTO [%]	m/z [M+H ⁺]
	N-(5- <i>tert</i> -Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(piperidin-3-ilmetilsulfanil)-propionamida	79	340
	N-(5- <i>tert</i> -Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(pirrolidin-3-ilmetilsulfanil)-propionamida	89	326

(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-2-metil-propionamida

Uma solução de 175 mg (0,52 mmol) de N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(piperidin-3-ilmetilsulfanil)-propionamida 0,18 mL (1,04 mmol) de N,N-di-isopropiletilamina e anidrido acético (1,5 mL) foram aquecidos durante 0,5 hora a 100 °C dentro de um micro-ondas (CEM discover). O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DCM (5 mL) e lavado com solução de NaHCO₃ aquosa saturada (5 mL). A fase orgânica foi seca em Na₂SO₄, filtrada, e o filtrado concentrado sob pressão reduzida para proporcionar 183 mg de 2-(1-acetil-piperidin-3-ilmetilsulfanil)-N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-2-metil-propionamida, que foi utilizado na próxima etapa sem adicional purificação.

De acordo com este método as seguintes amidas foram sintetizadas.

Tabela 15

ESTRUTURA MOL	NOME	RENDIMENTO [%]	m/z [M+H ⁺]
	2-(1-Acetil-piperidin-3-ilmetilsulfanil)-N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-2-metil-propionamida	92	382
	2-(1-Acetil-pirrolidin-3-ilmetilsulfanil)-N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-2-metil-propionamida	80	368

Etapa 3: Síntese de 2-(1-Acetil-piperidin-3-ilmetanossulfonil)-N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-2-metil-propionamida

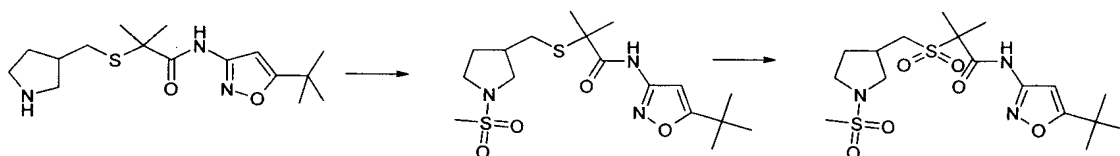
A uma solução de 183 mg (0,48 mmol) de 2-(1-acetil-piperidin-3-ilmetilsulfanil)-N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-2-metil-propionamida em DCM (5 mL) foram adicionados 123 mg (0,72 mmols) de ácido m-cloroperoxibenzoico. A reação foi agitada em temperatura ambiente até a conclusão. Em seguida, 774 mg (2,4 mmols) de aminometileno poliestireno foram adicionados à reação, e a mistura foi agitada durante 18 horas. As resinas foram separadas por filtração e enxaguadas com DCM. O filtrado foi concentrado sob

pressão reduzida e purificado por LCMS preparativa ativada por massa (em pH neutro), para proporcionar 34 mg de 2-(1-acetil-piperidin-3-ilmetanosulfonil)-N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-2-metil-propionamida.

Os exemplos listados na Tabela 17, Método I, foram feitos de acordo com este procedimento.

Método J

Síntese de N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-(1-metanossulfonil-pirrolidin-3-ilmetanosulfonil)-2-metil-propionamida (Exemplo 127, Tabela 17)



Etapa 1: Síntese de N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-(1-metanossulfonil-pirrolidin-3-ilmetilsulfanil)-2-metil-propionamida

A uma solução de 172 mg (0,52 mmol) de N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(pirrolidin-3-ilmetilsulfanil)-propionamida (preparada de acordo com o Método I, etapa 1) e 0,18 mL (1,04 mmol) de N,N-di-isopropiletilamina em THF, foi adicionado 0,16 mL (2,11 mmols) de cloreto de metanossulfonila. A reação foi aquecida dentro de um micro-ondas a 90 °C durante 0,5 hora. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DCM (5 mL) e lavado com solução de NaHCO₃ aquosa saturada (5 mL). A camada orgânica foi seca em Na₂SO₄, filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para proporcionar 168 mg de N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-2-(1-metanossulfonil-pirrolidin-3-ilmetilsulfanil)-2-metil-propionamida, que foram utilizados na próxima etapa sem outra purificação.

De acordo com este método, as seguintes sulfonamidas foram sintetizadas.

Tabela 16

ESTRUTURA MOL	NOME	RENDI- MENTO [%]	m/z [M+H ⁺]
	N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-(1-metanossul-fonil-piperidin-3-ilmetil-sulfanil)-2-metil-propio-namida	73	418
	N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-(1-metanossul-fonil-pirrolidin-3-ilmetil-sulfanil)-2-metil-propio-namida	78	404

Etapa 2: Síntese de N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-(1-metanossulfonil-pirrolidin-3-ilmetanossulfonil)-2-metil-propionamida

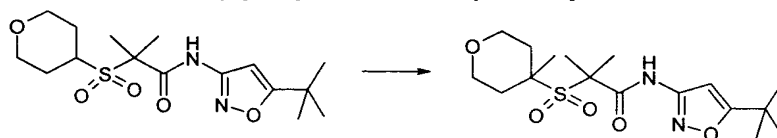
A uma solução de 168 mg (0,41 mmol) de N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-2-(1-metanossulfonil-pirrolidin-3-ilmetilsulfanil)-2-metil-propionamida em DCM (5 mL) foram adicionados 107 mg (0,63 mmol) de ácido m-cloroperoxibenzóico. A reação foi agitada em temperatura ambiente até a conclusão. Em seguida, 672 mg (2,08 mmols) de aminometileno poliestireno foram adicionados à reação, e a mistura foi agitada durante 18 horas.

As resinas foram separadas por filtração e enxaguadas com DCM. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por LCMS preparativa ativada por massa (em pH neutro), para proporcionar 37 mg de N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-2-(1-metanossulfonil-pirrolidin-3-ilmetanossulfonil)-2-metil-propionamida.

Os exemplos listados na Tabela 17, Método J foram feitos de acordo com este procedimento.

Método K

Síntese de N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(4-metil-tetra-hidro-piran-4-sulfonil)-propionamida (Exemplo 100, Tabela 17)

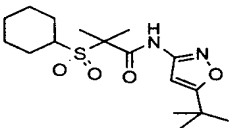
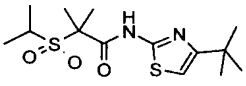
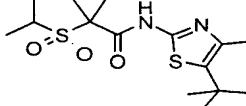
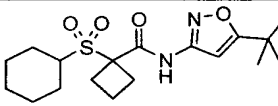
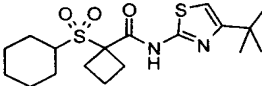


A uma solução de 202 mg (0,56 mmol) de N-(5-terc-butil-

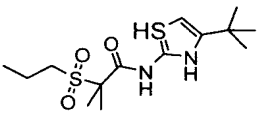
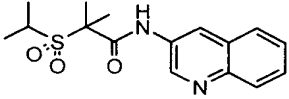
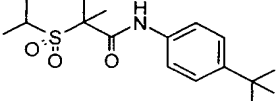
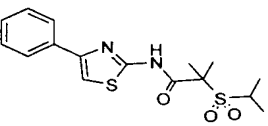
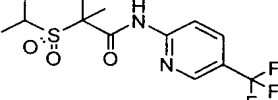
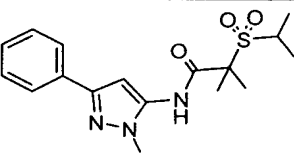
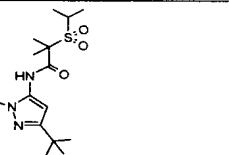
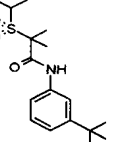
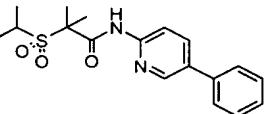
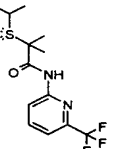
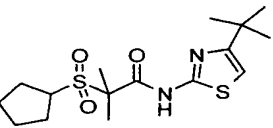
isoxazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-sulfonil)-propionamida (preparada de acordo com o Método E) em THF anidro (10 mL) a -78°C sob atmosfera de nitrogênio foi adicionado 0,8 mL (1,4 mmol) de solução de diisopropilamida de lítio (solução a 1,8 M em THF/heptano/etilbenzeno), e a reação foi agitada a -78°C durante 0,5 hora. Em seguida, 0,1 mL (1,6 mmol) de iodeto de metila foi adicionado em uma porção, e a agitação foi continuada durante mais 0,5 hora a -78 °C, antes da reação ter sido aquecida em temperatura ambiente. Depois de 18 horas em temperatura ambiente, a reação foi extinguida pela adição de solução de NH₄Cl aquosa saturada (25 mL). A mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 25 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, secos em Na₂SO₄ e filtrados. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo purificado por LCMS preparativa ativada por massa, para proporcionar 31 mg de N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(4-metil-tetra-hidro-piran-4-sulfonil)-propionamida.

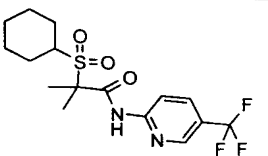
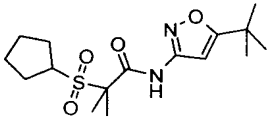
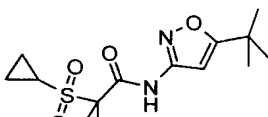
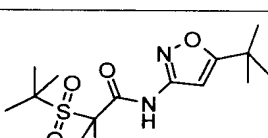
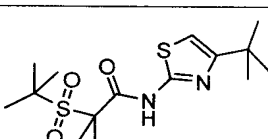
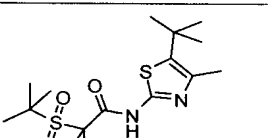
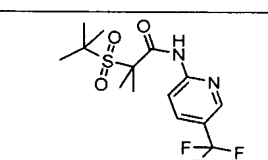
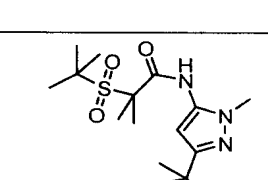
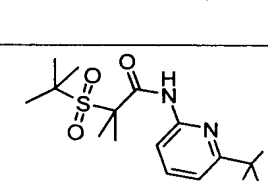
Os exemplos listados na Tabela 17, Método K, foram feitos de acordo com este procedimento.

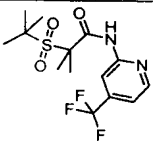
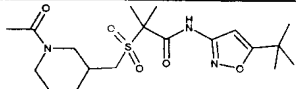
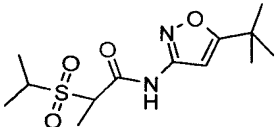
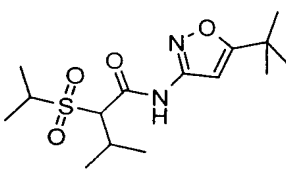
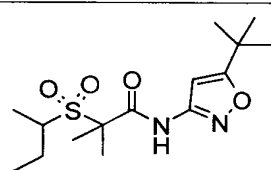
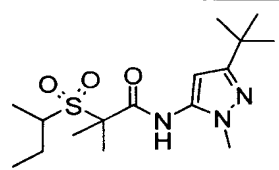
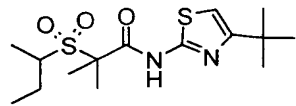
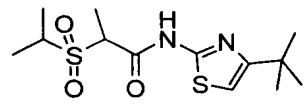
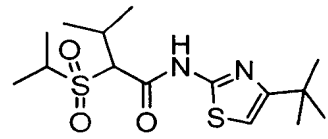
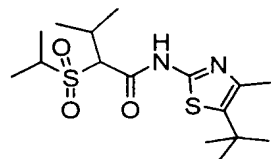
Tabela 17: exemplos

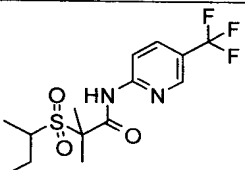
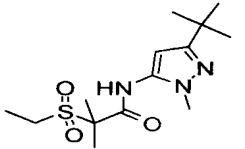
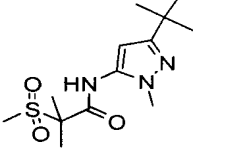
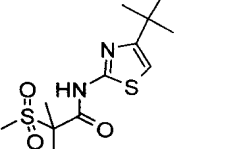
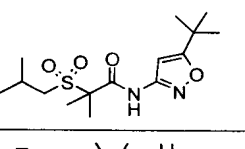
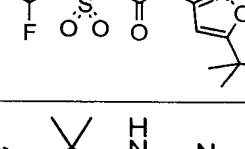
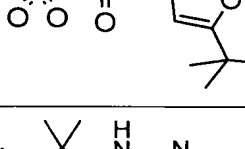
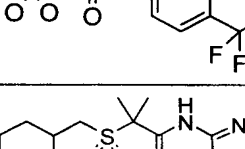
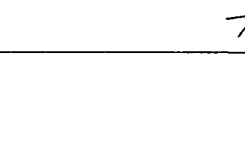
Nº	ESTRUTURA MOL	NOME	m/z [M+H ⁺]	Método
1		N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclo-hexanossulfonil-2-metil-propionamida	357	A
2		N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(propano-2-sulfonil)-propionamida	333	A
3		N-(5-terc-Butil-4-metil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(propano-2-sulfonil)-propionamida	347	A
4		(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-amida de ácido 1-ciclo-hexanossulfonil-ciclo-butanocarboxílico	369	A
5		(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-amida de ácido 1-ciclo-hexanossulfonil-ciclobutanocarboxílico	385	A

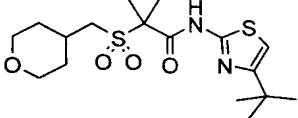
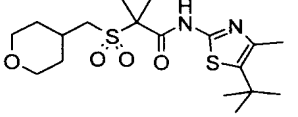
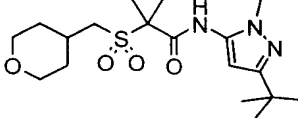
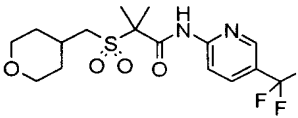
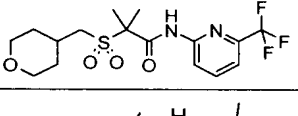
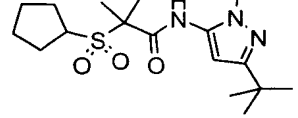
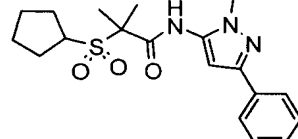
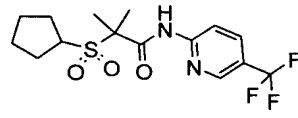
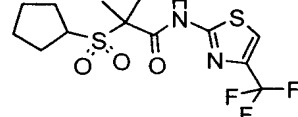
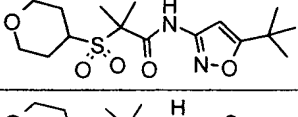
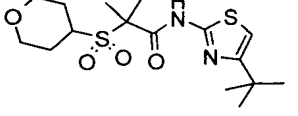
6		N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(propano-2-sulfonyl)-propionamida	317	A
7		N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-(4-cloro-fenilmetanossulfonyl)-2-metil-propionamida	415/417	A
8		N-(5-terc-Butil-4-metil-tiazol-2-il)-2-(4-cloro-fenilmetanossulfonyl)-2-metil-propionamida	429/431	A
9		N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-(4-cloro-fenilmetanossulfonyl)-2-metil-propionamida	399/401	A
10		N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonyl)-propionamida	317	C
11		2-Metil-2-(propano-1-sulfonyl)-N-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida	339	A
12		2-Metil-N-naftalen-2-il-2-(propano-2-sulfonyl)-propionamida	320,25	A
13		2-Metil-2-(propano-2-sulfonyl)-N-(4,5,6,7-tetra-hidro-benzotiazol-2-il)-propionamida	331,35	A
14		2-Metil-N-(2-metil-5-tiofen-2-il-2H-pirazol-3-il)-2-(propano-2-sulfonyl)-propionamida	356,21	A
15		N-Isoquinolin-3-il-2-metil-2-(propano-2-sulfonyl)-propionamida	321,27	A
16		2-Metil-2-(propano-2-sulfonyl)-N-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-propionamida	345,13	A
17		N-Benzotiazol-2-il-2-metil-2-(propano-2-sulfonyl)-propionamida	327,23	A

18		N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonyl)-propionamida	333	A
19		2-Metil-2-(propano-2-sulfonyl)-N-quinolin-3-il-propionamida	321,36	A
20		N-(4-terc-Butil-fenil)-2-metil-2-(propano-2-sulfonyl)-propionamida	326,27	A
21		2-Metil-N-(4-fenil-tiazol-2-il)-2-(propano-2-sulfonyl)-propionamida	353,26	A
22		2-Metil-2-(propano-2-sulfonyl)-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida	339,23	A
23		2-Metil-N-(2-metil-5-fenil-2H-pirazol-3-il)-2-(propano-2-sulfonyl)-propionamida	350,33	A
24		N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-2-(propano-2-sulfonyl)-propionamida	330,29	A
25		N-(3-terc-Butil-fenil)-2-metil-2-(propano-2-sulfonyl)-propionamida	326,27	A
26		2-Metil-N-(5-fenil-piridin-2-il)-2-(propano-2-sulfonyl)-propionamida	347,31	A
27		2-Metil-2-(propano-2-sulfonyl)-N-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida	339,18	A
28		N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-ciclopentanossulfonyl-2-metil-propionamida	359	A

29		2-Ciclo-hexanossulfonil-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida	379	A
30		N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclopentanossulfonil-2-metil-propionamida	343	A
31		N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclopropanossulfonil-2-metil-propionamida	315	C
32		N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(2-metil-propano-2-sulfo-nil)-propionamida	331	A
33		N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(2-metil-propano-2-sulfo-nil)-propionamida	347	A
34		N-(5-terc-Butil-4-metil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(2-metil-propano-2-sulfo-nil)-propionamida	361	A
35		2-Metil-2-(2-metil-propano-2-sulfo-nil)-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida	353	A
36		N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-2-(2-metil-propano-2-sulfo-nil)-propionamida	344	A
37		2-Metil-2-(2-metil-propano-2-sulfo-nil)-N-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida	353	A

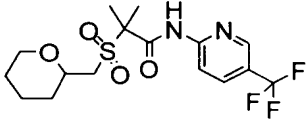
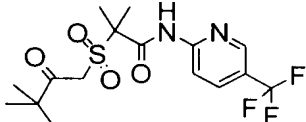
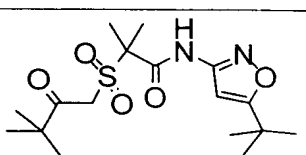
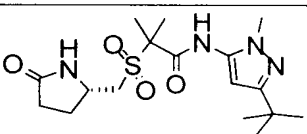
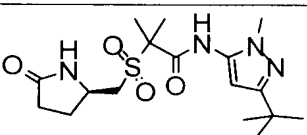
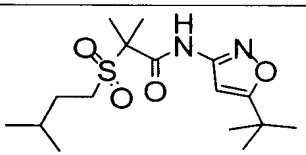
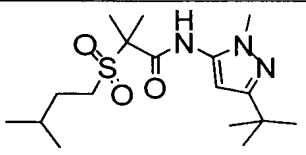
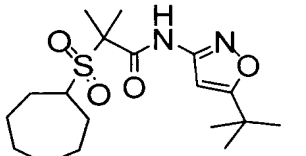
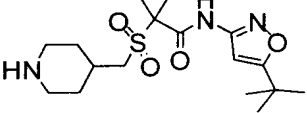
38		2-Metil-2-(2-metil-propano-2-sulfonyl)-N-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida	353	A
39		2-(1-Acetil-piperidin-3-ilmetanos-sulfonyl)-N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-2-metil-propionamida	414	EU
40		N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-(propano-2-sulfonyl)-propionamida	303	A
41		N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-metil-2-(propano-2-sulfonyl)-butiramida	331	A
42		2-(Butano-2-sulfonyl)-N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-2-metil-propionamida	331	A
43		2-(Butano-2-sulfonyl)-N-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-propionamida	344	A
44		2-(Butano-2-sulfonyl)-N-(4-terc-butil-tiazol-2-il)-2-metil-propionamida	347	A
45		N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-(propano-2-sulfonyl)-propionamida	319	A
46		N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-3-metil-2-(propano-2-sulfonyl)-butiramida	347	A
47		N-(5-terc-Butil-4-metil-tiazol-2-il)-3-metil-2-(propano-2-sulfonyl)-butiramida	361	A

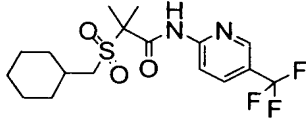
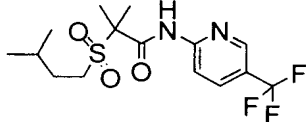
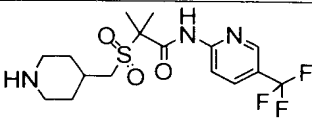
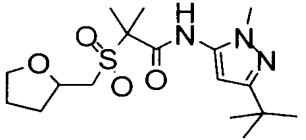
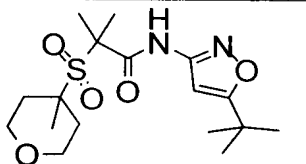
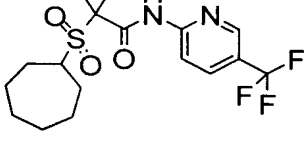
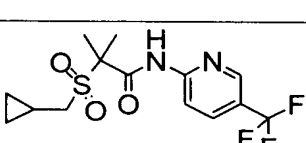
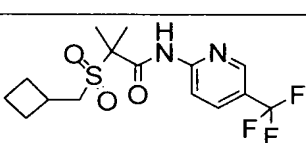
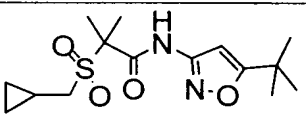
48		2-(Butano-2-sulfonyl)-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida	353	A
49		N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-etanossulfonyl-2-metil-propionamida	316	A
50		N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-metanossulfonyl-2-metil-propionamida	302	B
51		N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-metanossulfonyl-2-metil-propionamida	305	B
52		N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(2-metil-propano-1-sulfonyl)-propionamida	331	D
53		N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(2,2,2-trifluoro-etanossulfonyl)-propionamida	357	B
54		N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metanossulfonyl-2-metil-propionamida	289	B
55		2-Metanossulfonyl-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida	311	B
56		N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilme-tanossulfonyl)-propionamida	373	E

57		N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanos-sulfonil)-propionamida	389	E
58		N-(5-terc-Butil-4-metil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida	403	E
59		N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida	386	E
60		2-Metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilme-tanossulfonil)-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida	395	E
61		2-Metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilme-tanossulfonil)-N-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida	395	E
62		N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-ciclopentanossulfonil-2-metil-propionamida	356	A
63		2-Ciclopentanossulfonil-2-metil-N-(2-metil-5-fenil-2H-pirazol-3-il)-propionamida	376	A
64		2-Ciclopentanossulfonil-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida	365	A
65		2-Ciclopentanossulfonil-2-metil-N-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-propionamida	371	A
66		N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-sulfonil)-propionamida	359	E
67		N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-sulfonil)-propionamida	375	E

68		2-Metil-2-(tetra-hidro-piran-4-sulfonyl)-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida	381	E
69		2-Metil-N-(2-metil-5-fenil-2H-pirazol-3-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-sulfonyl)-propionamida	392	E
70		N-(5-terc-Butil-4-metil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-sulfonyl)-propionamida	389	E
71		N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-sulfonyl)-propionamida	372	E
72		N-[4-(4-Cloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-ciclopentanossulfonyl-2-metil-propionamida	413/415	A
73		2-Ciclopentanossulfonyl-2-metil-N-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida	365	A
74		N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-furan-2-ilmetanosulfonyl)-propionamida	359	F
75		N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-ciclobutilmetanosulfonyl-2-metil-propionamida	356	F
76		N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-(hexano-3-sulfonyl)-2-metil-propionamida	372	F
77		N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-ciclo-hexanossulfonyl-2-metil-propionamida	357	A

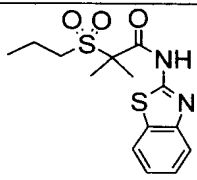
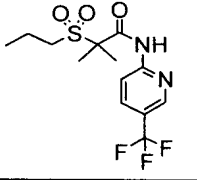
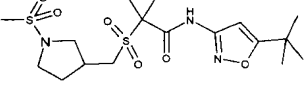
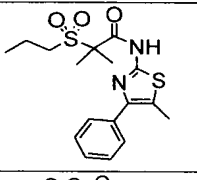
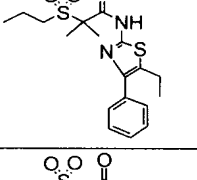
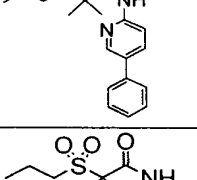
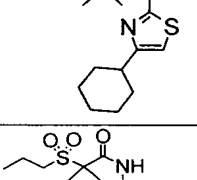
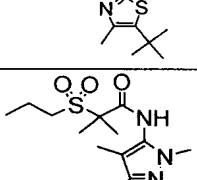
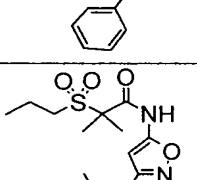
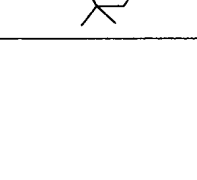
78		N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-2-il)metanossulfonil)-propionamida	386	G
79		N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclo-hexilmetanossulfonil-2-metil-propionamida	371	G
80		N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-etanossulfonil-2-metil-propionamida	303	G
81		N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-cianometanossulfonil-2-metil-propionamida	314	G
82		N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-2-il)metanossulfonil)-propionamida	373	G
83		N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-(2,2-dimetil-propano-1-sulfonil)-2-metil-propionamida	358	G
84		N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-ciclo-heptanossulfonil-2-metil-propionamida	384	G
85		N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-ciclo-hexilmetanossulfonil-2-metil-propionamida	384	G
86		2-Metil-2-(tetra-hidro-furan-2-il)metanossulfonil)-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida	381	G

87		2-Metil-2-(tetra-hidro-piran-2-ilmetanossulfonil)-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida	395	G
88		2-(3,3-Dimetil-2-oxo-butano-1-sulfonil)-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida	395	G
89		N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-(3,3-dimetil-2-oxo-butano-1-sulfonil)-2-metil-propionamida	373	G
90		N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-2-((S)-5-oxo-pirrolidin-2-ilmetanossulfonil)-propionamida	385	G
91		N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-2-((R)-5-oxo-pirrolidin-2-ilmetanossulfonil)-propionamida	385	G
92		N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(3-metil-butano-1-sulfonil)-propionamida	345	G
93		N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-2-(3-metil-butano-1-sulfonil)-propionamida	358	G
94		N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclo-heptanossulfonil-2-metil-propionamida	371	G
95		N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(piperidin-4-ilmetanosulfonil)-propionamida	372	H

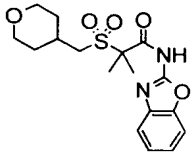
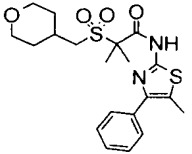
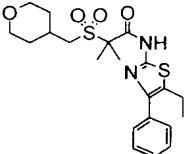
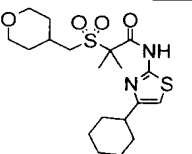
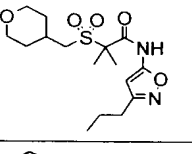
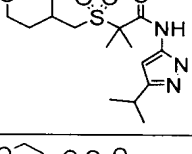
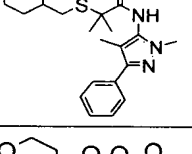
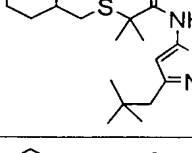
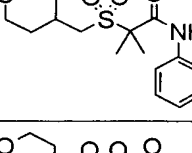
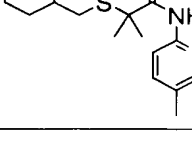
96		2-Ciclo-hexilmetanossulfonil-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida	393	G
97		2-Metil-2-(3-metil-butano-1-sulfo-nil)-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida	367	G
98		2-Metil-2-(piperidin-4-ilmetanos-sulfonil)-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida	394	H
99		N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-furan-2-ilmetanossulfonil)-propionamida	372	G
100		N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(4-metil-tetra-hidro-piran-4-sulfonil)-propionamida	373	K
101		2-Ciclo-heptanossulfonil-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida	393	G
102		2-Ciclopropilmetanossulfonil-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida	351	G
103		2-Ciclobutilmetanossulfonil-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida	365	G
104		N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ci-clopropilmetanossulfonil-2-metil-propionamida	329	G

105		N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclobutilmetanossulfonil-2-metil-propionamida	343	G
106		N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(3-fenil-propano-1-sulfonil)-propionamida	393	G
107		N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(propano-2-sulfonil)-propionamida	317	A
108		N-[4-(4-Cloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-metil-2-(propano-2-sulfonil)-propionamida	387/389	A
109		2-Metil-2-(propano-2-sulfonil)-N-(4-piridin-3-il-tiazol-2-il)-propionamida	354	A
110		2-Metil-2-(propano-2-sulfonil)-N-(4-piridin-2-il-tiazol-2-il)-propionamida	354	A
111		2-Metil-2-(propano-2-sulfonil)-N-(4-piridin-4-il-tiazol-2-il)-propionamida	354	A
112		2-Metil-2-(propano-2-sulfonil)-N-quinolin-2-il-propionamida	321	A
113		2-Metil-2-(propano-1-sulfonil)-N-quinolin-3-il-propionamida	321	A
114		N-(4-terc-Butil-fenil)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida	326	A

115		2-Metil-2-(propano-1-sulfonyl)-N-(4,5,6,7-tetra-hidro-benzotiazol-2-il)-propionamida	331	A
116		2-Metil-2-(propano-1-sulfonyl)-N-quinolin-2-il-propionamida	321	A
111 7		N-[4-(4-Cloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-metil-2-(propano-1-sulfonyl)-propionamida	387/389	A
118		2-Metil-N-(2-metil-5-fenil-2H-pirazol-3-il)-2-(propano-1-sulfonyl)-propionamida	350	A
119		N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonyl)-propionamida	330	A
120		2-Metil-N-(2-metil-5-tiofen-2-il-2H-pirazol-3-il)-2-(propano-1-sulfonyl)-propionamida	356	A
121		N-(3-terc-Butil-fenil)-2-metil-2-(propano-1-sulfonyl)-propionamida	326	A
122		2-Metil-2-(propano-1-sulfonyl)-N-(4-piridin-4-il-tiazol-2-il)-propionamida	354	A
123		2-Metil-2-(propano-1-sulfonyl)-N-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-propionamida	345	A
124		N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonyl)-propionamida	317	A

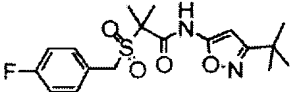
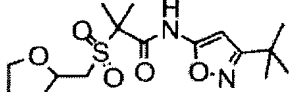
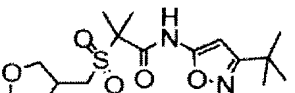
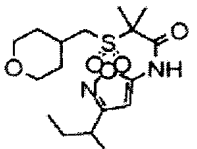
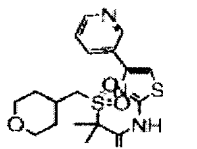
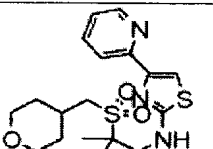
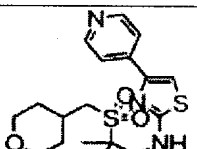
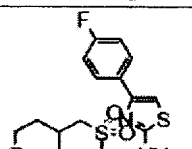
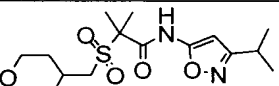
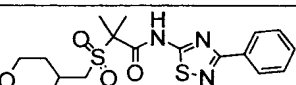
125		N-Benzotiazol-2-il-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida	327	A
126		2-Metil-2-(propano-1-sulfonil)-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida	339	A
127		N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-(1-metanossulfonil-pirrolidin-3-ilmetanossulfonil)-2-metil-propionamida	436	J
128		2-Metil-N-(5-metil-4-fenil-tiazol-2-il)-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida	367	A
129		N-(5-Etil-4-fenil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida	381	A
130		2-Metil-N-(5-fenil-piridin-2-il)-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida	347	A
131		N-(4-Ciclo-hexil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida	359	A
132		N-(5-terc-Butil-4-metil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida	347	A
133		N-(2,4-Dimetil-5-fenil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida	364	A
134		N-[3-(2,2-Dimetil-propil)-isoxazol-5-il]-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida	331	A

135		N-(3-terc-Butil-fenil)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida	382	E
136		2-Metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-N-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-propionamida	401	E
137		N-(4-Ciclopropil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanosulfonil)-propionamida	373	E
138		N-Benzotiazol-2-il-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida	383	E
139		2-Metil-N-(4-fenil-tiazol-2-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanosulfonil)-propionamida	409	E
140		N-(5-terc-Butil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida	390	E
141		2-Metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-N-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida	395	E
142		N-(4-Etil-piridin-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanosulfonil)-propionamida	355	E
143		2-Metil-N-(5-fenil-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida	410	E

144		N-Benzooxazol-2-il-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonyl)-propionamida	367	E
145		2-Metil-N-(5-metil-4-fenil-tiazol-2-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanosulfonil)-propionamida	423	E
146		N-(5-Etil-4-fenil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanosulfonil)-propionamida	437	E
147		N-(4-Ciclo-hexil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida	415	E
148		2-Metil-N-(3-propil-isoxazol-5-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonyl)-propionamida	359	E
149		N-(5-Isopropil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida	372	E
150		N-(2,4-Dimetil-5-fenil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida	420	E
151		N-[3-(2,2-Dimetil-propil)-isoxazol-5-il]-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida	387	E
152		2-Metil-N-naftalen-1-il-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida	376	E
153		2-Metil-N-(5-metil-piridin-2-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonyl)-propionamida	341	E

154		2-Metil-N-quinolin-3-il-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida	377	E
155		2-Metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-N-(3-trifluoro-metil-fenil)-propionamida	394	E
156		N-(4-terc-Butil-fenil)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida	382	E
157		2-Metil-N-quinolin-2-il-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida	377	E
158		N-[4-(4-Cloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida	443	E
159		2-Metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-N-(4-trifluoro-metil-fenil)-propionamida	394	E
160		2-Metil-N-(2-metil-5-fenil-2H-pirazol-3-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida	406	E
161		N-Isoquinolin-3-il-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida	377	E
162		N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida	373	E
163		N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-sulfonil)-propionamida	359	E

164		N-(5-terc-Butil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-ciclopentanossulfonil-2-metil-propionamida	360	A
165		2-Ciclopentanossulfonil-2-metil-N-(5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-propionamida	363	A
166		N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-ciclobutilmetanossulfonil-2-metil-propionamida	343	G
167		N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-ciclopropilmetanossulfonil-2-metil-propionamida	329	G
168		N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(3-metil-butano-1-sulfonil)-propionamida	345	G
169		2-Metil-N-(5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida	393	E
170		N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-ciclopentanossulfonil-2-metil-propionamida	343	A
171		N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-ciclo-hexilmetanossulfonil-2-metil-propionamida	371	G
172		2-(Butano-2-sulfonil)-N-(3-terc-butil-isoxazol-5-il)-2-metil-propionamida	331	G
173		N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-2-ilmetanossulfonil)-propionamida	373	G
174		N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(2-metil-propano-1-sulfonil)-propionamida	331	G
175		(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-amida de ácido 1-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-ciclobutanocarboxílico	385	E

176		N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-(4-fluoro-fenilmetanossulfonil)-2-metil-propionamida	383	D
177		N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-furan-2-ilmetanossulfonil)-propionamida	359	G
178		N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-furan-3-ilmetanossulfonil)-propionamida	359	G
179		(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-amida de ácido 1-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-ciclobutanocarboxílico	373	E
180		2-Metil-N-(4-piridin-3-il-tiazol-2-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanosulfonil)-propionamida	410	E
181		2-Metil-N-(4-piridin-2-il-tiazol-2-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanosulfonil)-propionamida	410	E
182		2-Metil-N-(4-piridin-4-il-tiazol-2-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanosulfonil)-propionamida	410	E
183		N-[4-(4-Fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida	427	E
184		N-(3-Isopropil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida	359	E
185		2-Metil-N-(3-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanosulfonil)-propionamida	410	E

Os seguintes compostos também podem ser feitos conforme os procedimentos descritos acima:

Tabela 18: exemplos

Nº	ESTRUTURA MOL	NOME
186		(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-amida de ácido 1-(tetra-hidro-piran-4-sulfonyl)-ciclobutanocarboxílico
187		N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-furan-3-sulfonyl)-propionamida
188		(5-Fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-amida de ácido 1-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonyl)-ciclobutanocarboxílico
189		2-Metil-N-(5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-sulfonyl)-propionamida
190		(5-Fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-amida de ácido 1-(tetra-hidro-piran-4-sulfonyl)-ciclobutanocarboxílico
191		N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-(1-metanossulfonyl-pirrolidin-3-ilmetanossulfonyl)-2-metil-propionamida
192		2-(1-Metanossulfonyl-pirrolidina-3-sulfonyl)-2-metil-N-(5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-propionamida

Avaliação de Propriedades Biológicas

As propriedades biológicas dos compostos da fórmula I foram avaliadas utilizando os ensaios descritos abaixo.

A. Ligação de Receptor CB1 e CB2 Humano:

Método experimental:

Membranas de CB2 foram adquiridas e feitas de células HEK293 EBNA estavelmente transfectadas com cDNA de receptor CB2 humano (Perkin Elmer Life and Analytical Sciences). Membranas de CB1 foram isoladas a partir de células HEK estavelmente cotransfectadas com receptor CB1 humano e cDNA's de G α 16. A preparação de membrana foi ligada às contas de cintilação (contas de Ysi-Poly-L-lisina SPA, GE Healthcare) durante 4 horas em temperatura ambiente em tampão de ensaio contendo 50 mM de Tris, pH 7,5, 2,5mM de EDTA, 5mM de MgCl₂, 0,8% de Albumina de Soro

Bovino livre de ácido graxo. Membrana não-ligada foi removida lavando-se em tampão de ensaio. Mistura de membrana-conta foi adicionada em placas de ensaio de 96 cavidades nas quantidades de 15ug de membrana por cavidade (CB2) ou 2,5ug por cavidade (CB1) e 1mg de conta de SPA por cavidade. Compostos foram adicionados à mistura de membrana-conta em concentrações de dose-resposta que variam de 1×10^{-5} M a 1×10^{-10} M com 0,25% de DMSO, final. A reação de competição foi iniciada com a adição de ^3H -CP55940 (Perkin Elmer Life and Analytical Sciences) em uma concentração final de 1,5nM (CB2) ou 2,5nM (CB1). A reação foi incubada em temperatura ambiente durante 18 horas e lida na leitora de placa TopCount NXT. Ligação não-específica e total foi determinada na ausência e na presença de 1,25 uM de Win 55212 (Sigma). Valores de IC50 para cada composto foram calculados como a concentração do composto que inibe a ligação específica do ligante radioativamente rotulado ao receptor por 50% utilizando-se o modelo logístico de quatro parâmetros XLFit 4.1. Valores de IC50 foram convertidos em valores de constante de inibição (K_i) utilizando a equação de Cheng-Prusoff.

B. Modulação mediada por CB2R de síntese de cAMP:

Os compostos da invenção foram avaliados quanto a sua atividade agonística inversa ou de agonista de CB2 de acordo com o seguinte método experimental. Compostos que foram mostrados para ligar-se a CB2 pelo ensaio de ligação descrito acima porém que não foram mostrados para exibir a modulação mediada por CB2R de síntese de cAMP por este ensaio foram presumidos ser os antagonistas de CB2.

Método Experimental:

Células de CHO que expressam CB2R humano (Euroscreen) foram semeadas em uma densidade de 5000 células por cavidade em placas de 384 cavidades e incubadas durante a noite a 37°C. Depois de remover os meios, as células foram tratadas com compostos-teste diluídos em tampão de estimulação contendo 1mM de IBMX, 0,25% de BSA e 10uM de Forscolina. O ensaio foi incubado durante 30 minutos a 37°C. As células foram lisadas e a concentração de cAMP foi medida utilizando *kit* de cAMP

DiscoverX-XS, seguindo o protocolo do fabricante. Nesta colocação, agonistas diminuirão a produção induzida por forskolina de cAMP enquanto agonistas inversos também aumentarão a produção induzida por forskolina de cAMP. EC50 de agonistas foram calculadas como segue. A quantidade máxima de cAMP produzida por forskolina comparada ao nível de cAMP inibido por 1uM de CP55940 é definida como 100%. O valor de EC50 de cada composto-teste foi determinado como a concentração na qual 50% da síntese de cAMP estimulada por forskolina foram inibidos. Os dados foram analisados utilizando um modelo logístico de quatro parâmetros. (Modelo 205 de XLfit 4,0).

C. Modulação mediada por CB1R de síntese de cAMP:

Compostos da invenção foram avaliados quanto a sua atividade agonística inversa ou de agonista de CB1 de acordo com o seguinte método experimental. Compostos que foram mostrados para ligar-se a CB1 pelo ensaio de ligação descrito acima porém que não foram mostrados para exibir a modulação mediada por CB1R de síntese de cAMP por este ensaio foram presumidos ser os antagonistas de CB1.

Método Experimental:

Células de CHO que expressam CB1R humano (Euroscreen) foram semeadas em uma densidade de 5000 células por cavidade em placas de 384 cavidades e incubadas durante a noite a 37°C. Depois de remover os meios, as células foram tratadas com compostos-teste diluídos em tampão de estimulação contendo 1mM de IBMX, 0,25% de BSA e 10uM de Forscolina. O ensaio foi incubado durante 30 minutos a 37°C. As células foram lisadas e a concentração de cAMP foi medida utilizando *kit* de cAMP DiscoverX-XS, seguindo o protocolo do fabricante. Nesta colocação, agonistas diminuirão a produção induzida por forskolina de cAMP enquanto agonistas inversos também aumentarão a produção induzida por forskolina de cAMP. EC50 de agonistas foram calculadas como segue. A quantidade máxima de cAMP produzida por forskolina comparada ao nível de cAMP inibido por 1uM de CP55940 é definida como 100%. O valor de EC50 de cada composto-teste foi determinado como a concentração na qual 50% da síntese de

cAMP estimulada por forskolina foram inibidas. Os dados foram analisados utilizando um modelo logístico de quatro parâmetros. (Modelo 205 de XLfit 4,0).

Compostos que têm Atividade Agonista

NOME	EC ₅₀ de CB2 [nM]
N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclo-hexanossulfonil-2-metil-propionamida	0,2
N-(5-terc-Butil-4-metil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(propano-2-sulfonil)-propionamida	25,8
(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-amida de ácido 1-ciclo-hexanossulfonil-ciclobutanocarboxílico	0,5
(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-amida de ácido 1-ciclo-hexanossulfonil-ciclobutanocarboxílico	11,7
N-(5-terc-Butil-4-metil-tiazol-2-il)-2-(4-cloro-fenilmetanossulfonil)-2-metil-propionamida	12,1
N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-(4-cloro-fenilmetanossulfonil)-2-metil-propionamida	16,6
N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida	61,9
N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida	19,2
N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-ciclopentanossulfonil-2-metil-propionamida	19,0
2-Ciclo-hexanossulfonil-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida	11,8
N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclopentanossulfonil-2-metil-propionamida	2,4
N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(2-metil-propano-2-sulfonil)-propionamida	61,1
N-(5-terc-Butil-4-metil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(2-metil-propano-2-sulfonil)-propionamida	10,7
2-(Butano-2-sulfonil)-N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-2-metil-propionamida	18,7
2-(Butano-2-sulfonil)-N-(4-terc-butil-tiazol-2-il)-2-metil-propionamida	14,4
N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(2-metil-propano-1-sulfonil)-propionamida	44,6
N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida	4,5
N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida	23,0
N-(5-terc-Butil-4-metil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida	0,2
2-Metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida	72,3
N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-sulfonil)-propionamida	0,7
N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-sulfonil)-propionamida	12,4
2-Metil-2-(tetra-hidro-piran-4-sulfonil)-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida	62,4

Continuação

NOME	EC ₅₀ de CB2 [nM]
N-(5-terc-Butil-4-metil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-sulfonil)-propionamida	0,3
N-[4-(4-Cloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-ciclopentanossulfonil-2-metil-propionamida	1,5
N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-furan-2-ilmetanos-sulfonil)-propionamida	70,5
N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-ciclobutilmetanossulfonil-2-metil-propionamida	33,0
N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-ciclo-hexanossulfonil-2-metil-propionamida	0,0
N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclo-hexilmetanossulfonil-2-metil-propionamida	0,6
N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-2-ilmetanos-sulfonil)-propionamida	0,2
N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-ciclo-heptanossulfonil-2-metil-propionamida	6,5
N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-ciclo-hexilmetanossulfonil-2-metil-propionamida	23,8
2-(3,3-Dimetil-2-oxo-butano-1-sulfonil)-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida	41,5
N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-(3,3-dimetil-2-oxo-butano-1-sulfonil)-2-metil-propionamida	39,8
N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(3-metil-butano-1-sulfonil)-propionamida	0,2
N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-2-(3-metil-butano-1-sulfonil)-propionamida	15,4
N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclo-heptanossulfonil-2-metil-própio-namida	0,1
2-Ciclo-hexilmetanossulfonil-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida	15,4
2-Metil-2-(3-metil-butano-1-sulfonil)-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida	19,9
N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(4-metil-tetra-hidro-piran-4-sulfonil)-propionamida	9,4
2-Ciclo-heptanossulfonil-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida	7,1
N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclopropilmetanossulfonil-2-metil-propionamida	34,3
N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclobutilmetanossulfonil-2-metil-propionamida	3,4
N-[4-(4-Cloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-metil-2-(propano-2-sulfonil)-propionamida	44,9
N-(4-terc-Butil-fenil)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida	12,3
N-[4-(4-Cloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida	13,0
N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida	89,7
N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-(1-metanossulfonil-pirrolidin-3-ilmetanossulfonil)-2-metil-propionamida	44,1

2-Metil-N-(5-metil-4-fenil-tiazol-2-il)-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida	52,2
N-(5-Etil-4-fenil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida	10,8
N-(4-Ciclo-hexil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida	31,1
N-(5-terc-Butil-4-metil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida	7,2
N-(3-terc-Butil-fenil)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida	14,3
N-Benzotiazol-2-il-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida	27,9
2-Metil-N-(4-fenil-tiazol-2-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida	7,1
2-Metil-N-(5-fenil-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida	17,6
2-Metil-N-(5-metil-4-fenil-tiazol-2-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida	2,5
N-(5-Etil-4-fenil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida	2,0
N-(4-Ciclo-hexil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida	8,3
N-[3-(2,2-Dimetil-propil)-isoxazol-5-il]-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida	74,3
2-Metil-N-quinolin-3-il-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida	86,0
N-(4-terc-Butil-fenil)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida	3,3
2-Metil-N-quinolin-2-il-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida	5,8
N-[4-(4-Cloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida	2,2
N-Isoquinolin-3-il-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida	99,1
N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida	4,0
N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-sulfonil)-propionamida	0,1
N-(5-terc-Butil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-ciclopentanossulfonil-2-metil-propionamida	18,6
2-Ciclopentanossulfonil-2-metil-N-(5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-propionamida	3,8
N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-ciclobutilmetanossulfonil-2-metil-propionamida	3,7
N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-ciclopropilmetanossulfonil-2-metil-propionamida	12,5
N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(3-metil-butano-1-sulfonil)-propionamida	0,04
2-Metil-N-(5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida	1,7
N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-ciclopentanossulfonil-2-metil-propionamida	0,9
N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-ciclo-hexilmetanossulfonil-2-metil-propionamida	0,1

2-(Butano-2-sulfonil)-N-(3-terc-butil-isoxazol-5-il)-2-metil-propionamida	3,3
N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-2-ilmetanossulfonil)-propionamida	0,2
N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(2-metil-propano-1-sulfonil)-propionamida	1,6
(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-amida de ácido 1-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-ciclobutanocarboxílico	6,2
N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-(4-fluoro-fenilmetanossulfonil)-2-metil-propionamida	17,0
N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-furan-2-ilmetanossulfonil)-propionamida	31,5
N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-furan-3-ilmetanossulfonil)-propionamida	18,5
N-(3-sec-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida	20,0
N-[4-(4-Fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida	5,5

Através do uso dos ensaios acima descritos, os seguintes compostos foram constatados exibir atividade agonística, e desse modo serem particularmente bem adequados para o tratamento de dor, bem como para o tratamento de inflamação.

- 5 N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclo-hexanossulfonil-2-metil-propionamida
N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(propano-2-sulfonil)-propionamida
N-(5-terc-Butil-4-metil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(propano-2-sulfonil)-propionamida
(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-amida de ácido 1-ciclo-hexanossulfonil-ciclobutanocarboxílico
- 10 (4-terc-Butil-tiazol-2-il)-amida de ácido 1-ciclo-hexanossulfonil-ciclobutanocarboxílico
N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(propano-2-sulfonil)-propionamida
N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-(4-cloro-fenilmetanossulfonil)-2-metil-propionamida
- 15 N-(5-terc-Butil-4-metil-tiazol-2-il)-2-(4-cloro-fenilmetanossulfonil)-2-metil-propionamida
N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-(4-cloro-fenilmetanossulfonil)-2-metil-propionamida
N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
- 20 2-Metil-2-(propano-1-sulfonil)-N-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
2-Metil-N-naftalen-2-il-2-(propano-2-sulfonil)-propionamida

- 2-Metil-2-(propano-2-sulfonil)-N-(4,5,6,7-tetra-hidro-benzotiazol-2-il)-propionamida
- 2-Metil-N-(2-metil-5-tiofen-2-il-2H-pirazol-3-il)-2-(propano-2-sulfonil)-propionamida
- 5 N-Isoquinolin-3-il-2-metil-2-(propano-2-sulfonil)-propionamida
- N-Benzotiazol-2-il-2-metil-2-(propano-2-sulfonil)-propionamida
- N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
- 2-Metil-2-(propano-2-sulfonil)-N-quinolin-3-il-propionamida
- N-(4-terc-Butil-fenil)-2-metil-2-(propano-2-sulfonil)-propionamida
- 10 2-Metil-N-(4-fenil-tiazol-2-il)-2-(propano-2-sulfonil)-propionamida
- 2-Metil-N-(2-metil-5-fenil-2H-pirazol-3-il)-2-(propano-2-sulfonil)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-2-(propano-2-sulfonil)-propionamida
- N-(3-terc-Butil-fenil)-2-metil-2-(propano-2-sulfonil)-propionamida
- 15 2-Metil-2-(propano-2-sulfonil)-N-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-ciclopentanossulfonil-2-metil-propionamida
- 2-Ciclo-hexanossulfonil-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclopentanossulfonil-2-metil-propionamida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclopropanossulfonil-2-metil-propionamida
- 20 N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(2-metil-propano-2-sulfonil)-propionamida
- N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(2-metil-propano-2-sulfonil)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-4-metil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(2-metil-propano-2-sulfonil)-propionamida
- 25 N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-2-(2-metil-propano-2-sulfonil)-propionamida
- 2-Metil-2-(2-metil-propano-2-sulfonil)-N-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- 2-Metil-2-(2-metil-propano-2-sulfonil)-N-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- 30 mida
- 2-(1-Acetil-piperidin-3-ilmetanossulfonil)-N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-2-metil-propionamida

- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-metil-2-(propano-2-sulfonil)-butiramida
 2-(Butano-2-sulfonil)-N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-2-metil-propionamida
 2-(Butano-2-sulfonil)-N-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-propionamida
- 5 2-(Butano-2-sulfonil)-N-(4-terc-butil-tiazol-2-il)-2-metil-propionamida
 N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-(propano-2-sulfonil)-propionamida
 N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-3-metil-2-(propano-2-sulfonil)-butiramida
 N-(5-terc-Butil-4-metil-tiazol-2-il)-3-metil-2-(propano-2-sulfonil)-butiramida
 2-(Butano-2-sulfonil)-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- 10 N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-etanossulfonil-2-metil-propionamida
 N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-metanossulfonil-2-metil-propionamida
 N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-metanossulfonil-2-metil-propionamida
 N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(2-metil-propano-1-sulfonil)-propionamida
- 15 N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(2,2,2-trifluoro-etanossulfonil)-propionamida
 N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metanossulfonil-2-metil-propionamida
 N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 20 N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
 N-(5-terc-Butil-4-metil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 25 N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
 2-Metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
 2-Metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-N-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- 30 N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-ciclopentanossulfonil-2-metil-propionamida

- 2-Ciclopentanossulfonil-2-metil-N-(2-metil-5-fenil-2H-pirazol-3-il)-propionamida
- 2-Ciclopentanossulfonil-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- 2-Ciclopentanossulfonil-2-metil-N-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-propionamida
- 5 N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-sulfonil)-propionamida
- N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-sulfonil)-propionamida
- 2-Metil-2-(tetra-hidro-piran-4-sulfonil)-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- 10 2-Metil-N-(2-metil-5-fenil-2H-pirazol-3-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-sulfonil)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-4-metil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-sulfonil)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-sulfonil)-propionamida
- 15 N-[4-(4-Cloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-ciclopentanossulfonil-2-metil-propionamida
- 2-Ciclopentanossulfonil-2-metil-N-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-furan-2-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 20 N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-ciclobutilmetanossulfonil-2-metil-propionamida
- N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-(hexano-3-sulfonil)-2-metil-propionamida
- N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-ciclo-hexanossulfonil-2-metil-propionamida
- 25 N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-2-ilmetanossulfonil)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclo-hexilmetanossulfonil-2-metil-propionamida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-etanossulfonil-2-metil-propionamida
- 30 N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-cianometanossulfonil-2-metil-propionamida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-2-ilmetanossulfonil)-propionamida

- N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-(2,2-dimetil-propano-1-sulfonil)-2-metil-propionamida
- N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-ciclo-heptanossulfonil-2-metil-propionamida
- 5 N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-ciclo-hexilmetanossulfonil-2-metil-propionamida
- 2-Metil-2-(tetra-hidro-furan-2-ilmetanossulfonil)-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- 2-Metil-2-(tetra-hidro-piran-2-ilmetanossulfonil)-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- 10 2-(3,3-Dimetil-2-oxo-butano-1-sulfonil)-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-(3,3-dimetil-2-oxo-butano-1-sulfonil)-2-metil-propionamida
- 15 N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-2-((S)-5-oxo-pirrolidin-2-ilmetanossulfonil)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-2-((R)-5-oxo-pirrolidin-2-ilmetanossulfonil)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(3-metil-butano-1-sulfonil)-propionamida
- 20 N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-2-(3-metil-butano-1-sulfonil)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclo-heptanossulfonil-2-metil-propionamida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(piperidin-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 25 2-Ciclo-hexilmetanossulfonil-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- 2-Metil-2-(3-metil-butano-1-sulfonil)-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- 30 2-Metil-2-(piperidin-4-ilmetanossulfonil)-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-furan-2-ilmeta-

- nossulfonil)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(4-metil-tetra-hidro-piran-4-sulfonil)-propionamida
- 2-Ciclo-heptanossulfonil-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- 5 2-Ciclopropilmetanossulfonil-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- 2-Ciclobutilmetanossulfonil-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclopropilmetanossulfonil-2-metil-propionamida
- 10 N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclobutilmetanossulfonil-2-metil-propionamida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(3-fenil-propano-1-sulfonil)-propionamida
- N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(propano-2-sulfonil)-propionamida
- 15 N-[4-(4-Cloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-metil-2-(propano-2-sulfonil)-propionamida
- 2-Metil-2-(propano-2-sulfonil)-N-(4-piridin-3-il-tiazol-2-il)-propionamida
- 2-Metil-2-(propano-2-sulfonil)-N-(4-piridin-2-il-tiazol-2-il)-propionamida
- 2-Metil-2-(propano-2-sulfonil)-N-(4-piridin-4-il-tiazol-2-il)-propionamida
- 2-Metil-2-(propano-2-sulfonil)-N-quinolin-2-il-propionamida
- 20 2-Metil-2-(propano-1-sulfonil)-N-quinolin-3-il-propionamida
- N-(4-terc-Butil-fenil)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
- 2-Metil-2-(propano-1-sulfonil)-N-(4,5,6,7-tetra-hidro-benzotiazol-2-il)-propionamida
- 2-Metil-2-(propano-1-sulfonil)-N-quinolin-2-il-propionamida
- 25 N-[4-(4-Cloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
- 2-Metil-N-(2-metil-5-fenil-2H-pirazol-3-il)-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
- 2-Metil-N-(2-metil-5-tiofen-2-il-2H-pirazol-3-il)-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
- 30 N-(3-terc-Butil-fenil)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
- 2-Metil-2-(propano-1-sulfonil)-N-(4-piridin-4-il-tiazol-2-il)-propionamida

- 2-Metil-2-(propano-1-sulfonil)-N-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-propionamida
 N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
 N-Benzotiazol-2-il-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
 2-Metil-2-(propano-1-sulfonil)-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
 5 N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-(1-metanossulfonil-pirrolidin-3-ilmetanossulfonil)-2-metil-propionamida
 2-Metil-N-(5-metil-4-fenil-tiazol-2-il)-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
 N-(5-etil-4-fenil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
 2-Metil-N-(5-fenil-piridin-2-il)-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
 10 N-(4-Ciclo-hexil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
 N-(5-terc-Butil-4-metil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
 N-(2,4-Dimetil-5-fenil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
 N-[3-(2,2-Dimetil-propil)-isoxazol-5-il]-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
 15 mida
 N-(3-terc-Butil-fenil)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
 2-Metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-N-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-propionamida
 20 N-(4-Ciclopropil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
 N-Benzotiazol-2-il-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
 2-Metil-N-(4-fenil-tiazol-2-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
 25 namida
 N-(5-terc-Butil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
 2-Metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-N-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
 30 N-(4-Etil-piridin-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
 mida
 2-Metil-N-(5-fenil-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-

- propionamida
- N-Benzooxazol-2-il-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 2-Metil-N-(5-metil-4-fenil-tiazol-2-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 5 N-(5-Etil-4-fenil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- N-(4-Ciclo-hexil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 10 2-Metil-N-(3-propil-isoxazol-5-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- N-(5-Isopropil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- N-(2,4-Dimetil-5-fenil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 15 N-[3-(2,2-Dimetil-propil)-isoxazol-5-il]-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 2-Metil-N-naftalen-1-il-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 2-Metil-N-(5-metil-piridin-2-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 20 2-Metil-N-quinolin-3-il-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 2-Metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-N-(3-trifluorometil-fenil)-propionamida
- N-(4-terc-Butil-fenil)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 25 2-Metil-N-quinolin-2-il-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- N-[4-(4-Cloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 2-Metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-N-(4-trifluorometil-fenil)-propionamida
- 30 2-Metil-N-(2-metil-5-fenil-2H-pirazol-3-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida

- N-Isoquinolin-3-il-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 5 N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-sulfonil)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-ciclopentanossulfonil-2-metil-propionamida
- 2-Ciclopentanossulfonil-2-metil-N-(5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-propionamida
- 10 N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-ciclobutilmetanossulfonil-2-metil-propionamida
- N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-ciclopropilmetanossulfonil-2-metil-propionamida
- N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(3-metil-butano-1-sulfonil)-propionamida
- 15 2-Metil-N-(5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-ciclopentanossulfonil-2-metil-propionamida
- N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-ciclo-hexilmetanossulfonil-2-metil-propionamida
- 20 2-(Butano-2-sulfonil)-N-(3-terc-butil-isoxazol-5-il)-2-metil-propionamida
- N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-2-ilmetanossulfonil)-propionamida
- N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(2-metil-propano-1-sulfonil)-propionamida
- 25 (3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-amida de ácido 1-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-ciclobutanocarboxílico
- N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-(4-fluoro-fenilmetanossulfonil)-2-metil-propionamida
- N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-furan-2-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 30 N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-furan-3-ilmetanossulfonil)-propionamida

N-(3-sec-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida

N-[4-(4-Fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida

5 2-Metil-N-(4-piridin-3-il-tiazol-2-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida

2-Metil-N-(4-piridin-2-il-tiazol-2-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida

2-Metil-N-(4-piridin-4-il-tiazol-2-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida

10 N-(3-Isopropil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida

2-Metil-N-(3-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida

15 Dos compostos acima, os seguintes são preferidos:

N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclo-hexanossulfonil-2-metil-propionamida

N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(propano-2-sulfonil)-propionamida

N-(5-terc-Butil-4-metil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(propano-2-sulfonil)-propionamida
(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-amida de ácido 1-ciclo-hexanossulfonil-ciclobutanocarboxílico

20 N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(propano-2-sulfonil)-propionamida

N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-(4-cloro-fenilmetanossulfonil)-2-metil-propionamida

N-(5-terc-Butil-4-metil-tiazol-2-il)-2-(4-cloro-fenilmetanossulfonil)-2-metil-propionamida

25 N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-(4-cloro-fenilmetanossulfonil)-2-metil-propionamida

N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida

N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida

30 N-(4-terc-Butil-fenil)-2-metil-2-(propano-2-sulfonil)-propionamida

N-(3-terc-Butil-fenil)-2-metil-2-(propano-2-sulfonil)-propionamida

N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-ciclopentanossulfonil-2-metil-propionamida

- 2-Ciclo-hexanossulfonil-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
 N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclopentanossulfonil-2-metil-propionamida
 N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclopropanossulfonil-2-metil-propionamida
 N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(2-metil-propano-2-sulfonil)-
 5 propionamida
 N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(2-metil-propano-2-sulfonil)-propionamida
 N-(5-terc-Butil-4-metil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(2-metil-propano-2-sulfonil)-
 propionamida
 2-(Butano-2-sulfonil)-N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-2-metil-propionamida
 10 2-(Butano-2-sulfonil)-N-(4-terc-butil-tiazol-2-il)-2-metil-propionamida
 N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-3-metil-2-(propano-2-sulfonil)-butiramida
 N-(5-terc-Butil-4-metil-tiazol-2-il)-3-metil-2-(propano-2-sulfonil)-butiramida
 N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(2-metil-propano-1-sulfonil)-
 propionamida
 15 N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-
 propionamida
 N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-
 propionamida
 N-(5-terc-Butil-4-metil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-
 20 ilmetanossulfonil)-propionamida
 N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-
 ilmetanossulfonil)-propionamida
 2-Metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-
 propionamida
 25 2-Metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-N-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-
 propionamida
 2-Ciclopentanossulfonil-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
 N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-sulfonil)-
 propionamida
 30 N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-sulfonil)-propionamida
 2-Metil-2-(tetra-hidro-piran-4-sulfonil)-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-
 propionamida

- N-(5-terc-Butil-4-metil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-sulfonil)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-sulfonil)-propionamida
- 5 N-[4-(4-Cloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-ciclopentanossulfonil-2-metil-propionamida
2-Ciclopentanossulfonil-2-metil-N-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-furan-2-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 10 N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-ciclobutilmetanossulfonil-2-metil-propionamida
N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-(hexano-3-sulfonil)-2-metil-propionamida
N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-ciclo-hexanossulfonil-2-metil-propionamida
N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclo-hexilmetanossulfonil-2-metil-propionamida
- 15 N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-2-ilmetanossulfonil)-propionamida
N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-ciclo-heptanossulfonil-2-metil-propionamida
- 20 N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-ciclo-hexilmetanossulfonil-2-metil-propionamida
2-Metil-2-(tetra-hidro-piran-2-ilmetanossulfonil)-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
2-(3,3-Dimetil-2-oxo-butano-1-sulfonil)-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- 25 N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-(3,3-dimetil-2-oxo-butano-1-sulfonil)-2-metil-propionamida
N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(3-metil-butano-1-sulfonil)-propionamida
- 30 N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-2-(3-metil-butano-1-sulfonil)-propionamida
N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclo-heptanossulfonil-2-metil-propionamida

- 2-Ciclo-hexilmetanossulfonil-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- 2-Metil-2-(3-metil-butano-1-sulfonil)-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- 5 2-Ciclo-heptanossulfonil-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- 2-Ciclopropilmetanossulfonil-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- 2-Ciclobutilmetanossulfonil-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- 10 N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclopropilmetanossulfonil-2-metil-propionamida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclobutilmetanossulfonil-2-metil-propionamida
- N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(propano-2-sulfonil)-propionamida
- N-[4-(4-Cloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-metil-2-(propano-2-sulfonil)-propionamida
- 15 2-Metil-2-(propano-2-sulfonil)-N-quinolin-2-il-propionamida
- 2-Metil-2-(propano-1-sulfonil)-N-quinolin-3-il-propionamida
- N-(4-terc-Butil-fenil)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
- 2-Metil-2-(propano-1-sulfonil)-N-quinolin-2-il-propionamida
- N-[4-(4-Cloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
- 20 N-(3-terc-Butil-fenil)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
- N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
- N-Benzotiazol-2-il-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-(1-metanossulfonil-pirrolidin-3-ilmetanossulfonil)-2-metil-propionamida
- 25 2-Metil-N-(5-metil-4-fenil-tiazol-2-il)-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
- N-(5-Etil-4-fenil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
- N-(4-Ciclo-hexil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-4-metil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
- N-[3-(2,2-Dimetil-propil)-isoxazol-5-il]-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
- 30 N-Benzotiazol-2-il-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida

- 2-Metil-N-(4-fenil-tiazol-2-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 5 2-Metil-N-(5-fenil-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 2-Metil-N-(5-metil-4-fenil-tiazol-2-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- N-(5-Etil-4-fenil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 10 N-(4-Ciclo-hexil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 2-Metil-N-(3-propil-isoxazol-5-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 15 N-[3-(2,2-Dimetil-propil)-isoxazol-5-il]-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 2-Metil-N-quinolin-3-il-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 2-Metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-N-(3-trifluorometil-fenil)-propionamida
- 20 N-(4-terc-Butil-fenil)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 2-Metil-N-quinolin-2-il-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- N-[4-(4-Cloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 25 2-Metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-N-(4-trifluorometil-fenil)-propionamida
- N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-sulfonil)-propionamida
- 30 N-(5-terc-Butil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-ciclopentanossulfonil-2-metil-propionamida

- 2-Ciclopentanossulfonil-2-metil-N-(5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-propionamida
 N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-ciclobutilmetanossulfonil-2-metil-propionamida
 N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-ciclopropilmetanossulfonil-2-metil-propionamida
- 5 N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(3-metil-butano-1-sulfonil)-propionamida
- 2-Metil-N-(5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
 N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-ciclopentanossulfonil-2-metil-propionamida
- 10 N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-ciclo-hexilmetanossulfonil-2-metil-propionamida
- 2-(Butano-2-sulfonil)-N-(3-terc-butil-isoxazol-5-il)-2-metil-propionamida
 N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-2-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 15 N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(2-metil-propano-1-sulfonil)-propionamida
- (3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-amida de ácido 1-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-ciclobutanocarboxílico
- N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-(4-fluoro-fenilmetanossulfonil)-2-metil-propionamida
- 20 N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-furan-2-ilmetanossulfonil)-propionamida
- N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-furan-3-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 25 N-(3-sec-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- N-[4-(4-Fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 2-Metil-N-(4-piridin-3-il-tiazol-2-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 30 2-Metil-N-(4-piridin-2-il-tiazol-2-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida

2-Metil-N-(4-piridin-4-il-tiazol-2-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida

Dos compostos acima, os seguintes são mais preferidos:

- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclo-hexanossulfonil-2-metil-propionamida
- 5 N-(5-terc-Butil-4-metil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(propano-2-sulfonil)-propionamida
(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-amida de ácido 1-ciclo-hexanossulfonil-ciclobutanocarboxílico
- N-(5-terc-Butil-4-metil-tiazol-2-il)-2-(4-cloro-fenilmetanossulfonil)-2-metil-propionamida
- 10 N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-(4-cloro-fenilmetanossulfonil)-2-metil-propionamida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
- N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
- 2-Ciclo-hexanossulfonil-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- 15 N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclopentanossulfonil-2-metil-propionamida
- N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(2-metil-propano-2-sulfonil)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-4-metil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(2-metil-propano-2-sulfonil)-propionamida
- 2-(Butano-2-sulfonil)-N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-2-metil-propionamida
- 20 2-(Butano-2-sulfonil)-N-(4-terc-butil-tiazol-2-il)-2-metil-propionamida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(2-metil-propano-1-sulfonil)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 25 N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-4-metil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 2-Metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- 30 N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-sulfonil)-propionamida

- N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-sulfonil)-propionamida
 2-Metil-2-(tetra-hidro-piran-4-sulfonil)-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- 5 N-(5-terc-Butil-4-metil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-sulfonil)-propionamida
- N-[4-(4-Cloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-ciclopentanossulfonil-2-metil-propionamida
 N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-furan-2-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 10 N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-ciclobutilmetanossulfonil-2-metil-propionamida
- N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-ciclo-hexanossulfonil-2-metil-propionamida
 N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclo-hexilmetanossulfonil-2-metil-propionamida
- 15 N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-2-ilmetanossulfonil)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-ciclo-heptanossulfonil-2-metil-propionamida
- N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-ciclo-hexilmetanossulfonil-2-metil-propionamida
- 20 2-(3,3-Dimetil-2-oxo-butano-1-sulfonil)-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-(3,3-dimetil-2-oxo-butano-1-sulfonil)-2-metil-propionamida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(3-metil-butano-1-sulfonil)-propionamida
- 25 mida
- N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-2-(3-metil-butano-1-sulfonil)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclo-heptanossulfonil-2-metil-propionamida
 2-Ciclo-hexilmetanossulfonil-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- 30 mida
- 2-Metil-2-(3-metil-butano-1-sulfonil)-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida

- 2-Ciclo-heptanossulfonil-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
 N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclopropilmetanossulfonil-2-metil-propionamida
- 5 N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclobutilmetanossulfonil-2-metil-propionamida
 N-[4-(4-Cloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-metil-2-(propano-2-sulfonil)-propionamida
 N-(4-terc-Butil-fenil)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
 N-[4-(4-Cloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
 N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
 N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-(1-metanossulfonil-pirrolidin-3-ilmetanossulfonil)-2-metil-propionamida
- 10 2-Metil-N-(5-metil-4-fenil-tiazol-2-il)-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
 N-(5-Etil-4-fenil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
 N-(4-Ciclo-hexil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
 N-(5-terc-Butil-4-metil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
- 15 N-Benzotiazol-2-il-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
 2-Metil-N-(5-fenil-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
 2-Metil-N-(5-metil-4-fenil-tiazol-2-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 20 N-(5-Etil-4-fenil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
 N-[3-(2,2-Dimetil-propil)-isoxazol-5-il]-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 25 2-Metil-N-quinolin-3-il-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
 N-(4-terc-Butil-fenil)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
 2-Metil-N-quinolin-2-il-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
 N-[4-(4-Cloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 30 N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida

- N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-sulfonil)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-ciclopentanossulfonil-2-metil-propionamida
- 5 2-Ciclopentanossulfonil-2-metil-N-(5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-propionamida
- N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-ciclobutilmetanossulfonil-2-metil-propionamida
- N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-ciclopropilmetanossulfonil-2-metil-propionamida
- N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(3-metil-butano-1-sulfonil)-propionamida
- 10 da
- 2-Metil-N-(5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-ciclopentanossulfonil-2-metil-propionamida
- N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-ciclo-hexilmetanossulfonil-2-metil-propionamida
- 15 da
- 2-(Butano-2-sulfonil)-N-(3-terc-butil-isoxazol-5-il)-2-metil-propionamida
- N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-2-ilmetanossulfonil)-propionamida
- N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(2-metil-propano-1-sulfonil)-propionamida
- 20 mida
- (3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-amida de ácido 1-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-ciclobutanocarboxílico
- N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-(4-fluoro-fenilmetanossulfonil)-2-metil-propionamida
- 25 N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-furan-2-ilmetanossulfonil)-propionamida
- N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-furan-3-ilmetanossulfonil)-propionamida
- N-(3-sec-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 30 propionamida
- N-[4-(4-Fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida

Uso terapêutico

Como pode ser demonstrado pelos ensaios descritos acima, os compostos da invenção são úteis na modulação da função de receptor CB2. Devido a este fato, estes compostos têm uso terapêutico no tratamento de condições e estados de doença mediados pela função do receptor CB2 ou que beneficiariam-se da modulação da função do receptor CB2.

Como os compostos da invenção modulam a função do receptor CB2, eles têm atividade imunossupressiva e anti-inflamatória muito útil e eles podem ser utilizados em pacientes como fármacos, particularmente na forma de composições farmacêuticas como mencionado abaixo, para o tratamento de condições e estados de doença.

Como notado anteriormente, aqueles compostos que são agonistas de CB2 podem da mesma forma ser empregados para o tratamento de dor.

O agonista, antagonista e compostos de agonista reverso de acordo com a invenção podem ser utilizados em pacientes como fármacos para o tratamento das seguintes indicações ou estados de doença que são acompanhadas por processos inflamatórios:

- (i) Doenças pulmonares: por exemplo asma, bronquite, rinite alérgica, enfisema, síndrome de angústia respiratória do adulto (ARDS), doença de pigeon fancier, pulmão de fazendeiro, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), asma incluindo asma alérgica (atópica ou não-atópica) bem como broncoconstrição induzida por exercício, asma ocupacional, exacerbação viral ou bacteriana de asma, outras asmas não-alérgicas e "síndrome da criança ofegante", pneumoconiose, incluindo aluminose, antracose, asbestose, calicose, ptilose, siderose, silicose, tabacose e bissinose;
- (ii) Doenças reumáticas ou doenças autoimunes ou doenças musculoesqueléticas: todas as formas de doenças reumáticas, especialmente artrite reumatóide, febre reumática,

- ca aguda e polimialgia reumática; artrite reativa; doença de tecido mole reumática; doenças de tecido mole inflamatórias de outra gênese; sintomas artríticos em doenças da articulação degenerativas (artroses); tendinite, bursite, osteoartrite, artrite traumática; colagenoses de qualquer gênese, por exemplo, lúpus eritematoso sistêmico, escleroderma, polimiosite, dermatomiosite, síndrome de Sjögren, doença de Still, síndrome de Felty; e osteoporose e outras doenças de reabsorção óssea;
- 5
- 10 (iii) Doenças alérgicas: todas as formas de reações alérgicas, por exemplo, edema angioneurótico, febre do feno, picadas de inseto, reações alérgicas a fármacos, derivados de sangue, agentes de contraste, etc., choque anafilático (anafilaxia), urticária, edema angioneurótico e dermatite de contato;
- 15
- (iv) Doenças vasculares: panarterite nodosa, poliarterite nodosa, periarterite nodosa, arterite temporal, granulomatose de Wegner, artrite de célula gigante, aterosclerose, lesão de reperfusão e eritema nodoso;
- 20
- (v) Doenças dermatológicas: por exemplo, dermatite, psoríase; queimadura do sol, queimaduras, eczema;
- (vi) Doenças renais: por exemplo, síndrome nefrótica; e todos os tipos de nefrite, por exemplo, glomerulonefrite; pancreatite;
- 25
- (vii) Doenças hepáticas: por exemplo, desintegração de célula do fígado aguda; hepatite aguda de várias gêneses, por exemplo, hepatite viral, tóxica, induzida por fármaco; e cronicamente agressiva e/ou cronicamente intermitente;
- 30
- (viii) Doenças gastrintestinais: por exemplo, doenças inflamatórias do intestino, síndrome de intestino irritável, enterite regional (doença de Crohns), colite ulcerosa; gastrite; úlcera aftosa, doença celíaca, ileite regional, doença de re-

- fluxo gastroesofágico;
- 5 (ix) Neuroproteção: por exemplo, no tratamento de neurodegeneração depois de acidente vascular cerebral; parada cardíaca; desvio pulmonar; lesão cerebral traumática; lesão na medula espinhal ou similares;
- (x) Doenças oculares: ceratite alérgica, uveíte, ou irite; conjuntivite; blefarite; neurite dos nervos ópticos; coroidite; glaucoma e oftalmia simpática;
- 10 (xi) Doenças da área da orelha, nariz e garganta (ENT): por exemplo tinido; rinite alérgica ou febre do feno; otite externa; causada por eczema de contato, infecção, etc.; e otite média;
- 15 (xii) Doenças neurológicas: por exemplo, edema cerebral, particularmente edema cerebral relacionado a tumor; esclerose múltipla; encefalomielite aguda; meningite; lesão na medula espinhal aguda; trauma; demência, particularmente demência degenerativa (incluindo demência senil, mal de Alzheimer; mal de Parkinson e mal de Creutzfeldt-Jacob; coreia de Huntington, doença de Pick; doença neuronal motora), demência vascular (incluindo demência de múltiplos infartos) bem como demência associada com lesões de ocupação do espaço intracraniano; infecções e condições relacionadas (incluindo infecção por HIV); síndrome de Guillain-Barre; miastenia grave, acidente vascular cerebral; e várias formas de convulsões, por exemplo, espasmos de cabeceio;
- 20 (xiii) Doenças sanguíneas: anemia hemolítica adquirida; anemia aplástica e trombocitopenia idiopática;
- 25 (xiv) Doenças de tumor: leucemia linfática aguda; doença de Hodgkin, linfoma maligno; linfogranulomatoses; linfossarcoma; tumores malignos sólidos; metástase extensa;
- 30 (xv) Doenças endócrinas: oftalmopatia endócrina; orbitopatia

- endócrina; crise tireotóxica; Tireoidite de Quervain; tireoidite de Hashimoto; *Morbus Basedow*; tireoidite granulomatosa; *estruma* linfomatosa; e doença de Grave; diabetes tipo I (diabetes dependente de insulina);
- 5 (xvi) Transplante de tecido e órgão e doenças de enxerto-versus-hospedeiro;
- (xvii) Estados severos de choque, por exemplo, choque séptico, choque anafilático, e síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS);
- 10 (xviii) Dor aguda, tais como dor dental, perioperatória, dor pós-operatória, dor traumática, dor muscular, dor em pele queimada, queimadura de sol, neuralgia trigeminal, queimadura de sol; espasmo do trato gastrointestinal ou útero, cólicas;
- 15 (xix) Dor visceral, tais como dor associada com dor pélvica crônica, pancreatite, úlcera péptica, cistite intersticial, cólica renal, angina, dismenorréia, menstruação, dor ginecológica, síndrome de intestino irritável (IBS), dispepsia de não-úlcera, dor de tórax não cardíaca, isquemia miocárdica;
- 20 (xx) Dor neuropática, tais como dor do dorso inferior, neuralgia não-herpética, neuralgia pós-herpética, neuropatia diabética, lesão do nervo, dor neuropática relacionada à síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), trauma de cabeça, mononeuropatia traumática doloroso, dor induzida por quimioterapia e toxina, dor do membro fantasma, polineuropatia dolorosa, síndrome de dor talâmica, dor pós acidente vascular cerebral, dano do sistema nervoso central, dor pós-cirúrgica, dor do coto do braço, dor
- 25 de movimento repetitivo, dor induzida por síndrome pós mastectomia, esclerose múltipla, avulsões de raiz, síndrome pós-toracotomia, alodinia e hiperalgesia associada
- 30

à dor neuropática.

- 5 (xxi) Dor inflamatória/nociceptiva induzida por ou associada com distúrbios, tais como osteoartrite, artrite reumática, doença reumática, teno-sinovite, gota, vulvodinia, dor miofascial (dano muscular, fibromialgia), tendinite, osteoartrite, artrite juvenil, espondilite, artrite gotosa, artrite psoriática, dor músculo-esquelética, fibromialgia, entorses(sprains) e entorses(strains), dor simpaticamente mantida, miosite, dor associada com enxaqueca, dor de dente, gripe e outras infecções virais, tais como o resfriado comum, febre reumática, lúpus eritematoso sistêmico;
- 10 (xxii) Dor de câncer induzida por ou associada com tumores, tais como leucemia linfática; doença de Hodgkin, linfoma maligno; linfogranulomatoses; linfossarcoma; tumores malignos sólidos; metástase extensa;
- 15 (xxiii) Cefaléia, tais como cefaléia em salvas, enxaqueca com e sem aura, cefaléia tipo tensional, cefaléia com origens diferentes, distúrbios de cefaléia incluindo uso profilático e agudo;
- 20 (xxiv) várias outras condições ou estados de doença incluindo, restenose depois de angioplastia coronária transluminal percutânea, dor aguda e crônica, aterosclerose, lesão de reperfusão, insuficiência cardíaca congestiva, infarto do miocárdico, lesão térmica, lesão de múltiplos órgãos secundária ao trauma, enterocolite necrotizante e síndromes associadas com hemodiálise, leucoferese e transfusão de granulócito, sarcoidose, gengivite, pirexia, edema resultante de trauma associado com queimaduras, entorses ou fratura, edema cerebral e angioedema, diabetes,
- 25 tais como vasculopatia diabética, neuropatia diabética, retinopatia diabética, resistência pós-capilar ou sintomas diabéticos associados com insulite (por exemplo, hipergli-
- 30

cemia, diurese, proteinúria e nitrite aumentada e excreção urinária de calicreína).

Outras indicações incluem: epilepsia, choque séptico, por exemplo como agentes anti-hipovolêmicos e/ou anti-hipotensivos, câncer, sepse, osteoporose, hiperplasia prostática benigna e bexiga hiperativa, prurite, vitiligo, distúrbios gastrintestinais gerais, distúrbios de motilidade visceral nas regiões respiratórias, genitourinárias, gastrintestinais ou vasculares, ferimentos, queimaduras, dano do tecido e febre pós-operatória, síndromes associadas com coceira.

Além de ser útil para o tratamento humano, estes compostos são da mesma forma úteis para o tratamento veterinário de animais de companhia, animais exóticos e animais de fazenda, incluindo mamíferos, roedores, e similares.

Para o tratamento das condições e doenças acima descritas, uma dose terapeuticamente eficaz geralmente estará na faixa de cerca de 0,01 mg a cerca de 100 mg/kg de peso corporal por dosagem de um composto da invenção; preferivelmente, a partir de cerca de 0,1 mg a cerca de 20 mg/kg de peso corporal por dosagem. Por exemplo, para administração a uma pessoa de 70 kg, a faixa de dosagem seria de cerca de 0,7 mg a cerca de 7000 mg por dosagem de um composto da invenção, preferivelmente a partir de cerca de 7,0 mg a cerca de 1400 mg por dosagem. Algum grau de otimização de dose rotineira pode ser exigido para determinar um nível de dosagem ideal e padrão. O ingrediente ativo pode ser administrado de 1 a 6 vezes por dia.

25 Terapia de Combinação

Estes compostos podem da mesma forma ser utilizados em terapias de combinação com os seguintes compostos:

fármacos anti-inflamatórios não esteróides (NSAIDs) incluindo inibidores de COX-2, tais como derivados de ácido propiônico (alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclórico, carprofeno, fenhufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, cetoprofeno, mioprofeno, naproxeno, oxaprozina, pirprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofênico e tioxa-

- profeno), derivados de ácido acético (indometacina, acemetacina, alclofenaco, clidanaco, diclofenaco, fenclofenaco, ácido fenclózico, fentiazaco, furofenaco, ibufenaco, isoxepaco, oxpinaco, sulindaco, tiopinaco, tolmetina, zidometacina e zomepiraco), derivados de ácido fenâmico (ácido meclofenâmico, ácido mefe-
5 nâmico e ácido tolfenâmico), derivados de ácido bifenil - carboxílico, oxicans (isoxicam, meloxicam, piroxicam, sudoxicam e tenoxicam), salicilatos (ácido acetil salicílico, sulfassalazina) e as pirazonas (apazona, bezpiperilona, feprazona, mofebutazona, oxifembutazona, fenilbutazona) e os coxibes (celecoxibe, valecoXID, rofecoxibe e etoricoxibe);
- 10 agonistas de receptor de opiato, tais como morfina, propoxifeno (Darvon), tramadol, buprenorfina;
- bloqueadores do canal de sódio, tais como carbamazepina, mexiletina, lamotrigina, pregabalina, tectina, NW-1029, CGX-1002;
- bloqueadores do canal de cálcio tipo N, tais como Ziconotide,
15 NMED-160, SPI-860;
- moduladores serotoninérgicos e noradrenérgicos, tais como SR-57746, paroxetina, duloxetina, clonidina, amitriptilina, citalopram;
- corticosteróides, tais como betametasona, budesonida, cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona e triancinolona;
20 antagonistas do receptor de histamina H1 tais como bromofeniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, triprolidina, clemastina, difenidramina, difenilpiralina, tripelenamina, hidroxizina, metdiazina, prometazina, trimепразина, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina, pirilamina, as-
25 temizol, terfenadina, loratadina, cetirizina, desloratadina, fexofenadina e levocetirizina;
- antagonistas do receptor de histamina H2, tais como cimetidina, famotidina e ranitidina;
- inibidores de bomba de próton, tais como omeprazol, pantoprazol e esomeprazol;
30 antagonistas de leucotrieno e inibidores de 5-lipoxigenase, tais como zafirlucaste, montelukaste, pranlucaste e zileutona;

anestésicos locais, tais como ambroxol, lidocaína;

antagonistas e agonistas de VR1, tais como NGX-4010, WL-1002, ALGRX-4975, WL-10001, AMG-517;

agonistas do receptor de acetilcolina nicotínico, tais como ABT-202, A-366833, ABT-594; BTG-102, A-85380, CGX1204;

antagonistas do receptor de P2X3, tais como A-317491, ISIS-13920, AZD-9056;

antagonistas e agonistas de NGF, tais como RI-724, RI-1024, AMG-819, AMG-403, PPH 207;

antagonistas de NK1 e NK2, tais como DA-5018, R-116301; CP-728663, ZD-2249;

antagonista de NMDA, tais como NER-MD-11, CNS-5161, EAA-090, AZ-756, CNP-3381;

moduladores do canal de potássio, tais como CL-888, ICA-69673, retigabina;

moduladores de GABA, tais como lacosamida;

moduladores serotoninérgicos e noradrenérgicos, tais como SR-57746, paroxetina, duloxetina, clonidina, amitriptilina, citalopram, flibanserina; e

combinação com fármacos antienxaqueca como sumatriptano, zolmitriptano, naratriptano, eletriptano.

Administração Geral e Composições Farmacêuticas

Quando utilizado como farmacêuticos, os compostos da invenção são administrados tipicamente na forma de uma composição farmacêutica. Tais composições podem ser preparadas utilizando procedimentos bem-conhecidos na técnica e compreendem pelo menos um composto da invenção. Os compostos da invenção podem da mesma forma ser administrados sozinhos ou em combinação com adjuvantes que aumentam a estabilidade dos compostos da invenção, facilitam a administração de composições farmacêuticas contendo-os em certas modalidades, fornecem dispersão ou dissolução aumentada, atividade inibidora aumentada, fornecem terapia auxiliar, e similares. Os compostos de acordo com a invenção podem

ser utilizados sozinhos ou junto com outras substâncias ativas de acordo com a invenção, opcionalmente da mesma forma junto com outras substâncias farmacologicamente ativas. Em geral, os compostos desta invenção são administrados em uma quantidade terapeuticamente ou farmaceuticamente eficaz, porém podem ser administrados em quantidades mais baixas para diagnóstico ou outros propósitos.

A administração dos compostos da invenção, em forma pura ou em uma composição farmacêutica apropriada, pode ser realizada utilizando quaisquer dos modos aceitos de administração das composições farmacêuticas. Desse modo, a administração pode ser, por exemplo, oralmente, bucalmente (por exemplo, sublingualmente), nasalmente, parenteralmente, topicamente, transdermicamente, vaginalmente, ou retalmente, na forma de sólido, semissólido, pó liofilizado, ou formas de dosagem líquidas, tais como, por exemplo, comprimidos, supositórios, pílulas, cápsulas de gelatina dura e elástica mole, pós, soluções, suspensões, ou aerossóis, ou similares, preferivelmente em formas de dosagem unitária adequadas para administração simples de dosagens precisas. As composições farmacêuticas geralmente incluirão um excipiente ou portador farmacêutico convencional e um composto da invenção como o/um agente ativo, e, além disso, podem incluir outros agentes medicinais, agentes farmacêuticos, portadores, adjuvantes, diluentes, veículos, ou combinações dos mesmos. Tais excipientes, portadores, ou aditivos farmaceuticamente aceitáveis, bem como métodos de preparar composições farmacêuticas para vários modos ou administração são bem conhecidos por aqueles versados na técnica. O estado da técnica é comprovado, por exemplo, por *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20ª Edição, A. Gennaro (ed.), Lippincott Williams & Wilkins, 2000; *Handbook of Pharmaceutical Additives*, Michael & Irene Ash (eds.), Gower, 1995; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, A.H. Kibbe (ed.), American Pharmaceutical Ass'n, 2000; H.C. Ansel e N.G. Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drugs Delivery Systems*, 5ª ed., Lea e Febiger, 1990; cada dos quais está aqui incorporado por referência em suas totalidades para melhor descrever o estado da técnica.

Como alguém versado na técnica espera, as formas dos compostos da invenção utilizadas em uma formulação farmacêutica particular serão selecionadas (por exemplo, sais) que possuem características físicas adequadas (por exemplo, solubilidade da água) que são requeridas para a
5 formulação ser eficaz.

Composições farmacêuticas adequadas para administração bucal (sublingual) incluem pastilhas que compreendem um composto da presente invenção em uma base flavorizada, normalmente sacarose e acácia ou tragacanto e pastilhas que compreendem o composto em uma base inerte tais como gelatina e glicerina ou sacarose e acácia.
10

Composições farmacêuticas adequadas para administração parenteral compreendem preparações aquosas estéreis de um composto da presente invenção. Estas preparações são preferivelmente administradas intravenosamente, embora a administração possa da mesma forma ser realizada por meios de injeção subcutânea, intramuscular, ou intradérmica.
15 Formulações farmacêuticas injetáveis são geralmente com base em solução salina estéril injetável, solução salina tamponada por fosfato, suspensões oleaginosas, ou outros portadores injetáveis conhecidos na técnica e são geralmente tornadas estéreis e isotônicas com o sangue. As formulações farmacêuticas injetáveis podem, portanto, ser fornecidas como uma suspensão ou solução injetável estéril em um solvente ou diluente parenteralmente aceitável não-tóxico, incluindo 1,3-butanodiol, água, solução de Ringer, solução de cloreto de sódio isotônica, óleos fixos, tais como mono- ou diglicerídeos sintéticos, ácidos graxos tal como ácido oleico, e similares. Tais formulações farmacêuticas injetáveis são formuladas de acordo com a técnica conhecida utilizando agentes de fixação ou dispersão adequados e agentes de suspensão.
20 Composições injetáveis geralmente conterão a partir de 0,1 a 5% em p/p de um composto da invenção.
25

Formas de dosagem sólida para administração oral dos compostos incluem cápsulas, comprimidos, pílulas, pós e grânulos. Para tal administração oral, uma composição farmaceuticamente aceitável contendo um(ns) composto(s) da invenção é formada pela incorporação de qualquer dos exci-
30

pientes normalmente utilizados, tal como, por exemplo, graus farmacêuticos de manitol, lactose, goma, goma pré-gelatinizada, estearato de magnésio, sacarina sódica, talco, derivados de éter de celulose, glicose, gelatina, sacarose, citrato, galato de propila, e similares. Tais formulações farmacêuticas sólidas podem incluir formulações, visto que são bem-conhecidas na técnica, para fornecer liberação prolongada ou sustentada do fármaco ao trato gastrointestinal por qualquer número de mecanismos, que incluem porém não são limitados a, liberação sensível a pH da forma de dosagem com base no pH variável do intestino delgado, erosão lenta de um comprimido ou cápsula, retenção no estômago com base nas propriedades físicas da formulação, bioadesão da forma de dosagem ao revestimento mucosal da área intestinal, ou liberação enzimática do fármaco ativo a partir da forma de dosagem.

Formas de dosagem líquidas para administração oral dos compostos incluem emulsões, microemulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires, opcionalmente contendo adjuvantes farmacêuticos em um portador, tal como, por exemplo, água, solução salina, dextrose aquosa, glicerol, etanol e similares. Estas composições podem da mesma forma conter adjuvantes adicionais tais como agentes de umectação, emulsificação, suspensão, adoçantes, flavorizantes e aromatizantes.

Formas de dosagem tópicas dos compostos incluem unguentos, pastas, cremes, loções, géis, pós, soluções, *sprays*, inalantes, unguentos de olho, colírios ou gotas oftálmicas, emplastos impregnados e aerossóis e podem conter aditivos convencionais apropriados, tais como conservantes, solventes para ajudar a penetração de fármaco e emolientes em unguentos e cremes. Aplicação tópica pode ser uma vez ou mais do que uma vez por dia dependendo das considerações médicas habituais. Além disso, compostos preferidos podem ser administrados para a presente invenção na forma intranasal por uso tópico de veículos intranasais adequados. As formulações podem da mesma forma conter veículos convencionais compatíveis, tais como creme ou base de unguento e etanol ou álcool oleílico para loções. Tais veículos podem estar presentes a partir de cerca de 1% até cerca de 98% da formulação, mais normalmente eles formarão até cerca de 80% da

formulação.

Administração transdérmica é da mesma forma possível. Composições farmacêuticas adequadas para administração transdérmica podem ser apresentadas como emplastos discretos adaptados para permanecer em contato íntimo com a epiderme do recipiente durante um período prolongado de tempo. A ser administrada na forma de um sistema de liberação transdérmico, a administração de dosagem, claro, será contínua em vez de intermitente através do regime de dosagem. Tais emplastos adequadamente contêm um composto da invenção em uma solução aquosa opcionalmente tamponada, dissolvida e/ou dispersa em um adesivo, ou dispersa em um polímero. Uma concentração adequada do composto ativo é de cerca de 1% a 35%, preferivelmente de cerca de 3% a 15%.

Para administração por inalação, os compostos da invenção são convenientemente liberados na forma de um *spray* de aerossol a partir de um dispositivo de *spray* de bomba não-requerendo um gás propelente ou a partir de um pacote pressurizado ou um nebulizador com o uso de um propelente adequado, por exemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, tetrafluoroetano, heptafluoropropano, dióxido de carbono, ou outro gás adequado. Em todo caso, a unidade de dosagem de *spray* aerossol pode ser determinada fornecendo uma válvula para liberar uma quantidade medida de forma que o inalador com dosímetro resultante (MDI) seja utilizado para administrar os compostos da invenção de uma maneira reproduzível e controlada. Tal inalador, nebulizador, ou dispositivos de atomizador são conhecidos na técnica anterior, por exemplo, na Publicação Internacional PCT Nos. WO 97/12687 (particularmente Figura 6 desta que é a base para o nebulizador comercial RESPIMAT®); WO 94/07607; WO 97/12683; e WO 97/20590, as quais referência é feita por meio desta e cada das quais está incorporada aqui por referência em sua totalidade.

Administração retal pode ser efetuada utilizando supositórios de dose unitária em que o composto é misturado com sólidos insolúveis ou solúveis em água de baixa fusão, tais como gorduras, manteiga de cacau, gelatina glicerizada, óleos vegetais hidrogenados, misturas de polietileno gli-

cóis de vários pesos moleculares, ou ésteres de ácido graxo de polietileno glicóis, ou similares. O composto ativo é normalmente um componente secundário, frequentemente de cerca de 0,05 a 10% em peso, com o resto sendo o componente básico.

- 5 Em todas as composições farmacêuticas anteriores, os compostos da invenção são formulados com veículo aceitável ou excipiente. Os veículos ou excipientes utilizados devem, claro, ser aceitáveis no sentido de ser compatíveis com os outros ingredientes da composição e não devem ser danosos ao paciente. O veículo ou excipiente pode ser um sólido ou um líquido, ou ambos e é preferivelmente formulado com o composto da invenção como uma composição de dose unitária, por exemplo, um comprimido que
- 10 pode conter de 0,05% a 95% em peso do composto ativo. Tais veículos ou excipientes incluem cargas inertes ou diluentes, aglutinantes, lubrificantes, agentes desintegrantes, retardantes de solução, aceleradores de reabsorção, agentes de absorção e agentes colorantes. Aglutinantes adequados
- 15 incluem amido, gelatina, açúcares naturais, tais como glicose ou β -lactose, adoçantes de milho, gomas naturais e sintéticas, tais como acácia, tragacanto ou alginato de sódio, carboximetilcelulose, polietileno glicol, ceras e similares. Lubrificantes incluem oleato de sódio, estearato de sódio, estearato de
- 20 magnésio, benzoato de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio, e similares. Disintegradores incluem amido, metil celulose, ágar, bentonita, goma xantana, e similares.

Veículos farmacêuticamente aceitáveis e excipientes abrangem todos os aditivos precedentes, e similares.

25 **Exemplos de Formulações Farmacêuticas**

<u>A. COMPRIMIDOS</u>	
Componente	Quantidade por comprimido (mg)
substância ativa	100
lactose	140
amido de milho	240
polivinilpirrolidona	15
estearato de magnésio	5
TOTAL	500

A substância ativa finamente moída, lactose e algum do amido

- de milho são misturados juntos. A mistura é avaliada, em seguida umedecida com uma solução de polivinilpirrolidona em água, misturada, granulada úmida e seca. Os grânulos, o amido de milho restante e estearato de magnésio são avaliados e misturados juntos. A mistura é comprimida para produzir comprimidos de forma e tamanho adequados.

B. COMPRIMIDOS	
Componente	Quantidade por comprimido (mg)
substância ativa	80
lactose	55
amido de milho	190
polivinilpirrolidona	15
estearato de magnésio	2
celulose microcristalina	35
amido de carboximetila sódica	23
TOTAL	400

- A substância ativa finamente moída, algum do amido de milho, lactose, celulose microcristalina e polivinilpirrolidona são misturadas juntas, a mistura é avaliada e trabalhada com o amido de milho restante e água para formar um grânulo que é seco e avaliado. O amido de carboximetila sódica e o estearato de magnésio são adicionados e misturados em e a mistura é prensada para formar comprimidos de um tamanho adequado.

C. COMPRIMIDOS REVESTIDOS	
Componente	Quantidade por comprimido (mg)
substância ativa	5
lactose	30
amido de milho	41,5
polivinilpirrolidona	3
estearato de magnésio	0,5
TOTAL	90

- A substância ativa, amido de milho, lactose e polivinilpirrolidona são completamente misturadas e umedecidas com água. A massa úmida é impulsionada através de uma peneira com um tamanho de malha de 1 mm, seca a cerca de 45°C e os grânulos são em seguida passados através da mesma peneira. Depois que o estearato de magnésio foi misturado, núcleos de comprimido convexos com um diâmetro de 6 mm foram prensados em uma máquina de fabricação de comprimido. Os núcleos de comprimido des-

se modo produzidos são revestidos de maneira conhecida com um revestimento consistindo essencialmente em açúcar e talco. Os comprimidos revestidos acabados são polidos com cera.

D. CÁPSULAS	
Componente	Quantidade por cápsula (mg)
substância ativa	50
amido de milho	268,5
estearato de magnésio	1,5
TOTAL	320

- 5 A substância e amido de milho são misturados e umedecidos com água. A massa úmida é peneirada e seca. Os grânulos secos são peneirados e misturados com estearato de magnésio. A mistura acabada é empacotada em cápsulas de gelatina duras de tamanho 1.

E. SOLUÇÃO DE AMPOLA	
Componente	Quantidade por ampola
substância ativa	50 mg
cloreto de sódio	50 mg
água para inj.	5 ml

- 10 A substância ativa é dissolvida em água em seu próprio pH ou opcionalmente em pH 5,5 a 6,5 e cloreto de sódio é adicionado para tornar isotônica. A solução obtida é filtrada livre de pirogênios e o filtrado é transferido sob condições assépticas em ampolas que são em seguida esterilizadas e seladas por fusão. As ampolas contêm 5 mg, 25 mg e 50 mg de substância ativa.

F. SUPOSITÓRIOS	
Componente	Quantidade por supositório (mg)
substância ativa	50
gordura sólida	1650
TOTAL	1700

- 15 A gordura dura é fundida. A 40°C, a substância ativa moída é homogeneamente dispersa aqui. A mistura é resfriada a 38°C e vertida em moldes de supositório ligeiramente resfriados.

G. AEROSSOL COM DOSÍMETRO	
Componente	Quantidade
substância ativa	0,005
trioleato de sorbitano	0,1
Monofluorotriclorometano e difluorodictlorometano (2:3)	a 100

A suspensão é transferida em um recipiente de aerossol convencional com uma válvula com dosímetro. Preferivelmente, 50 µL de suspensão são liberados por *spray*. A substância ativa pode da mesma forma ser medida em doses mais altas se desejado (por exemplo, 0,02% em peso).

H. PÓ PARA INALAÇÃO	
Componente	Quantidade
substância ativa	1,0 mg
monohidrato de lactose	até 25 mg

I. PÓ PARA INALAÇÃO	
Componente	Quantidade
substância ativa	2,0 mg
monohidrato de lactose	até 25 mg

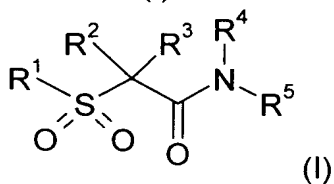
J. PÓ PARA INALAÇÃO	
Componente	Quantidade
substância ativa	1,0 mg
monohidrato de lactose	Até 5 mg

K. PÓ PARA INALAÇÃO	
Componente	Quantidade
substância ativa	2,0 mg
monohidrato de lactose	Até 5 mg

- 5 Nos exemplos H, I, J e K, o pó para inalação é produzido do modo habitual misturando-se os ingredientes individuais juntos.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula (I):



em que:

- R¹** é C₁₋₁₀ alquila, C₁₋₁₀ alcóxi, C₃₋₁₀ cicloalquila, anel heterocíclico saturado de 3-10 membros, benzila ou fenetila, cada qual opcionalmente independentemente substituída com de 1 a 3 substituintes selecionados a partir de C₁₋₁₀ alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 átomos de halogênio, C₃₋₁₀ cicloalquila, anel heterocíclico saturado de 3 a 10 membros opcionalmente substituído com acila, oxo ou metil sulfona, acila, ciano, fenila, oxo, hidroxila e halogênio;
- R² e R³** são independentemente hidrogênio ou C_{1-C₆} alquila; ou R² e R³ juntos com o átomo de carbono ao qual eles são ligados, formam um anel de cicloalquila ou heterocíclico de 3 a 6 membros;
- R⁴** é hidrogênio ou metila;
- R⁵** é arila ou heteroarila cada qual opcionalmente independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de C_{1-C₆} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 átomos de halogênio ou com um grupo heterociclila, C_{1-C₆} alcóxi opcionalmente substituído com 1 a 3 átomos de halogênio, C_{3-C₆} cicloalquila, fenóxi, halogênio, ciano, dimetilamino C_{1-C₄} alquila, fenila opcionalmente substituída com 1 a 2 átomos de halogênio, ou C_{1-C₄} alquila opcionalmente substituída com halogênio, tienila opcionalmente substituída com 1 a 2 átomos de halogênio ou C_{1-C₄} alquila opcionalmente substituída com halogênio e piridinila opcionalmente substituída com 1 a 2 C_{1-C₄} alquila substituída com halogênio;
- ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que

R¹ é metila, etila, propila, butila, pentila, hexila, heptila, octila, nonila, decila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, cicloeptila, ciclo-

octila, tetra-hidropiranila, bicilco(3.3.0)octanila, biciclo[4.3.0]nonila, benzila ou fenetila cada qual opcionalmente independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de metila, etila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila, pirrolidinila (opcionalmente substituída com acila, oxo ou metilsulfonila), piperidinila (opcionalmente substituída com acila, oxo ou metilsulfona, acila, ciano, fenila, oxo, fluoro, cloro, bromo e hidroxila;

R^2 e R^3 são independentemente hidrogênio, metila, etila, n-propila, isopropila, isobutila, terc-butila, ou R^2 e R^3 juntos com o carbono ao qual eles são ligados, formam um anel de ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila ou tetra-hidropiranila;

R^4 é hidrogênio;

R^5 é fenila, naftila, piridinila, quinolinila, isoquinolinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, triazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, indolila, benzoxazolila, benzopirazolila, benzoisoxazolila, benzotiazolila, benzoisotiazolila, benzimidazolila, tetra-hidrobenzoxazolila, tetra-hidrobenzotiazolila ou tetra-hidrobenzimidazolila, cada qual opcionalmente independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de C_1 - C_6 alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 átomos de halogênio, C_1 - C_6 alcóxi opcionalmente substituído com 1 a 3 átomos de halogênio, C_3 - C_6 cicloalquila, fenóxi, halogênio, ciano, dimetilamino C_1 - C_4 alquila, fenila opcionalmente substituída com 1 a 2 átomos de halogênio ou C_1 - C_4 alquila substituída com halogênio, tienila opcionalmente substituída com 1 a 2 átomos de halogênio ou C_1 - C_4 alquila opcionalmente substituída com halogênio e piridinila opcionalmente substituída com 1 a 2 C_1 - C_4 alquila opcionalmente substituída com halogênio.

3. Composto de acordo com a reivindicação 2, em que

R^1 é metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, terc-butila, n-pentila, n-hexila, n-heptila, n-octila, n-nonila, n-decila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, cicloeptila, ciclo-octila, tetra-hidropiranila, biciclo(3.3.0)octanila, ou biciclo[4.3.0]nonila cada qual opcionalmente independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de me-

tila, etila, pivaloíla, ciclopropila, ciclobutila, ciclo-hexila, tetra-hidropiranila, tetra-hidrofuranila, pirrolidinila opcionalmente substituída com metilsulfona, fluoro, cloro, bromo, oxo e hidróxi;

R² e R³ são independentemente hidrogênio, metila, etila, n-propila, isopropila, isobutila, terc-butila, ou R² e R³ juntos com o carbono ao qual eles são ligados, formam um anel de ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila ou tetra-hidropiranila;

R⁴ é hidrogênio;

R⁵ é fenila, naftila, piridinila, quinolinila, isoquinolinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, triazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, indolila, benzoxazolila, benzopirazolila, benzoisoxazolila, benzotiazolila, benzoisotiazolila, benzimidazolila, tetra-hidrobenzoxazolila, tetra-hidrobenzotiazolila ou tetra-hidrobenzimidazolila, cada qual opcionalmente independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 átomos de halogênio, C₁-C₆ alcóxi opcionalmente substituído com 1 a 3 átomos de halogênio, C₃-C₆ cicloalquila, fenóxi, halogênio, ciano, dimetilaminoC₁-C₄alquila, fenila opcionalmente substituída com 1 a 2 átomos de halogênio ou C₁-C₄ alquila substituída com halogênio, tienila opcionalmente substituída com 1 a 2 átomos de halogênio ou C₁-C₄ alquila opcionalmente substituída com halogênio e piridinila opcionalmente substituída com 1 a 2 C₁-C₄ alquila opcionalmente substituída com halogênio.

4. Composto de acordo com a reivindicação 3, em que

R¹ é benzila ou fenetila, cada qual opcionalmente independentemente substituída com de 1 a 3 substituintes selecionados a partir de metila, fluoro, cloro e bromo.

5. Composto de acordo com a reivindicação 3, em que

R¹ é metila, etila, n-propila, isopropila, terc-butila, n-butila, ciclopropila, ciclopentila, ciclo-hexila, cicloeptila, tetra-hidropiranila ou benzila, cada qual opcionalmente substituída com metila, pivaloíla, ciclopropila, ciclobutila, tetra-hidropiranila de ciclo-hexila, tetra-hidrofuranila, pirrolidinila opcionalmente substituída com metilsulfonila ou cloro;

R^2 e R^3 são independentemente hidrogênio, metila, isopropila, terc-butila, ou R^2 e R^3 juntos com o carbono ao qual eles são ligados, formam um anel de ciclopropila ou ciclobutila;

R^4 é hidrogênio;

- 5 R^5 é fenila, piridinila, quinolinila, isoquinolinila, pirazolila, isoxazolila, benzotiazolila, tiadiazolila, ou tiazolila, cada qual opcionalmente independentemente substituída com de 1 a 2 substituintes selecionados a partir de, metila, etila, terc-butila, neopentila, ciclo-hexila, trifluorometila ou fenila opcionalmente substituída com um átomo de cloro.

- 10 6. Composto selecionado a partir de

N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclo-hexanossulfonil-2-metil-propionamida

N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(propano-2-sulfonil)-propionamida

N-(5-terc-Butil-4-metil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(propano-2-sulfonil)-propionamida

- 15 (5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-amida de ácido 1-ciclo-hexanossulfonil-ciclobutanocarboxílico

(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-amida de ácido 1-ciclo-hexanossulfonil-ciclobutanocarboxílico

N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(propano-2-sulfonil)-propionamida

- 20 N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-(4-cloro-fenilmetanossulfonil)-2-metil-propionamida

N-(5-terc-Butil-4-metil-tiazol-2-il)-2-(4-cloro-fenilmetanossulfonil)-2-metil-propionamida

N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-(4-cloro-fenilmetanossulfonil)-2-metil-propionamida

- 25 N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida

2-Metil-2-(propano-1-sulfonil)-N-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida

2-Metil-N-naftalen-2-il-2-(propano-2-sulfonil)-propionamida

2-Metil-2-(propano-2-sulfonil)-N-(4,5,6,7-tetra-hidro-benzotiazol-2-il)-propionamida

- 30 2-Metil-N-(2-metil-5-tiofen-2-il-2H-pirazol-3-il)-2-(propano-2-sulfonil)-propionamida

N-Isoquinolin-3-il-2-metil-2-(propano-2-sulfonil)-propionamida

- N-Benzotiazol-2-il-2-metil-2-(propano-2-sulfonil)-propionamida
- N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
- 2-Metil-2-(propano-2-sulfonil)-N-quinolin-3-il-propionamida
- N-(4-terc-Butil-fenil)-2-metil-2-(propano-2-sulfonil)-propionamida
- 5 2-Metil-N-(4-fenil-tiazol-2-il)-2-(propano-2-sulfonil)-propionamida
- 2-Metil-N-(2-metil-5-fenil-2H-pirazol-3-il)-2-(propano-2-sulfonil)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-2-(propano-2-sulfonil)-propionamida
- N-(3-terc-Butil-fenil)-2-metil-2-(propano-2-sulfonil)-propionamida
- 10 2-Metil-2-(propano-2-sulfonil)-N-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-ciclopentanossulfonil-2-metil-propionamida
- 2-Ciclo-hexanossulfonil-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclopentanossulfonil-2-metil-propionamida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclopropanossulfonil-2-metil-propionamida
- 15 N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(2-metil-propano-2-sulfonil)-propionamida
- N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(2-metil-propano-2-sulfonil)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-4-metil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(2-metil-propano-2-sulfonil)-propionamida
- 20 N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-2-(2-metil-propano-2-sulfonil)-propionamida
- 2-Metil-2-(2-metil-propano-2-sulfonil)-N-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- 2-Metil-2-(2-metil-propano-2-sulfonil)-N-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- 25 mida
- 2-(1-Acetil-piperidin-3-ilmetanossulfonil)-N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-2-metil-propionamida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-metil-2-(propano-2-sulfonil)-butiramida
- 2-(Butano-2-sulfonil)-N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-2-metil-propionamida
- 30 2-(Butano-2-sulfonil)-N-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-propionamida
- 2-(Butano-2-sulfonil)-N-(4-terc-butil-tiazol-2-il)-2-metil-propionamida

- N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-(propano-2-sulfonil)-propionamida
- N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-3-metil-2-(propano-2-sulfonil)-butiramida
- N-(5-terc-Butil-4-metil-tiazol-2-il)-3-metil-2-(propano-2-sulfonil)-butiramida
- 2-(Butano-2-sulfonil)-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- 5 N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-etanossulfonil-2-metil-propionamida
- N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-metanossulfonil-2-metil-propionamida
- N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-metanossulfonil-2-metil-propionamida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(2-metil-propano-1-sulfonil)-propionamida
- 10 mida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(2,2,2-trifluoro-etanossulfonil)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metanossulfonil-2-metil-propionamida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 15 propionamida
- N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-4-metil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 20 N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 2-Metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- 2-Metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-N-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- 25 propionamida
- N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-ciclopentanossulfonil-2-metil-propionamida
- 2-Ciclopentanossulfonil-2-metil-N-(2-metil-5-fenil-2H-pirazol-3-il)-propionamida
- 30 2-Ciclopentanossulfonil-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- 2-Ciclopentanossulfonil-2-metil-N-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-sulfonil)-propionamida

mida

N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-sulfonil)-propionamida

2-Metil-2-(tetra-hidro-piran-4-sulfonil)-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida

5 2-Metil-N-(2-metil-5-fenil-2H-pirazol-3-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-sulfonil)-propionamida

N-(5-terc-Butil-4-metil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-sulfonil)-propionamida

10 N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-sulfonil)-propionamida

N-[4-(4-Cloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-ciclopentanossulfonil-2-metil-propionamida

2-Ciclopentanossulfonil-2-metil-N-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida

N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-furan-2-ilmetanossulfonil)-propionamida

15 N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-ciclobutilmetanossulfonil-2-metil-propionamida

N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-(hexano-3-sulfonil)-2-metil-propionamida

N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-ciclo-hexanossulfonil-2-metil-propionamida

20 N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-2-ilmetanossulfonil)-propionamida

N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclo-hexilmetanossulfonil-2-metil-propionamida

N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-etanossulfonil-2-metil-propionamida

25 N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-cianometanossulfonil-2-metil-propionamida

N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-2-ilmetanossulfonil)-propionamida

N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-(2,2-dimetil-propano-1-sulfonil)-2-metil-propionamida

30 N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-ciclo-heptanossulfonil-2-metil-propionamida

N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-ciclo-hexilmetanossulfonil-2-metil-

- propionamida
- 2-Metil-2-(tetra-hidro-furan-2-ilmetanossulfonil)-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- 2-Metil-2-(tetra-hidro-piran-2-ilmetanossulfonil)-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- 5 2-(3,3-Dimetil-2-oxo-butano-1-sulfonil)-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-(3,3-dimetil-2-oxo-butano-1-sulfonil)-2-metil-propionamida
- 10 N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-2-((S)-5-oxo-pirrolidin-2-ilmetanossulfonil)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-2-((R)-5-oxo-pirrolidin-2-ilmetanossulfonil)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(3-metil-butano-1-sulfonil)-propionamida
- 15 da
- N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-2-(3-metil-butano-1-sulfonil)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclo-heptanossulfonil-2-metil-propionamida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(piperidin-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 20 namida
- 2-Ciclo-hexilmetanossulfonil-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- 2-metil-2-(3-metil-butano-1-sulfonil)-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- 25 2-Metil-2-(piperidin-4-ilmetanossulfonil)-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-furan-2-ilmetanossulfonil)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(4-metil-tetra-hidro-piran-4-sulfonil)-propionamida
- 30 propionamida
- 2-Ciclo-heptanossulfonil-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- 2-Ciclopropilmetanossulfonil-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida

- mida
- 2-Ciclobutilmetanossulfonil-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- 5 N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclopropilmetanossulfonil-2-metil-propionamida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclobutilmetanossulfonil-2-metil-propionamida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(3-fenil-propano-1-sulfonil)-propionamida
- 10 N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(propano-2-sulfonil)-propionamida
- N-[4-(4-Cloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-metil-2-(propano-2-sulfonil)-propionamida
- 2-Metil-2-(propano-2-sulfonil)-N-(4-piridin-3-il-tiazol-2-il)-propionamida
- 2-Metil-2-(propano-2-sulfonil)-N-(4-piridin-2-il-tiazol-2-il)-propionamida
- 2-Metil-2-(propano-2-sulfonil)-N-(4-piridin-4-il-tiazol-2-il)-propionamida
- 2-Metil-2-(propano-2-sulfonil)-N-quinolin-2-il-propionamida
- 15 2-Metil-2-(propano-1-sulfonil)-N-quinolin-3-il-propionamida
- N-(4-terc-Butil-fenil)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
- 2-Metil-2-(propano-1-sulfonil)-N-(4,5,6,7-tetra-hidro-benzotiazol-2-il)-propionamida
- 2-Metil-2-(propano-1-sulfonil)-N-quinolin-2-il-propionamida
- 20 N-[4-(4-Cloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
- 2-Metil-N-(2-metil-5-fenil-2H-pirazol-3-il)-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
- 2-Metil-N-(2-metil-5-tiofen-2-il-2H-pirazol-3-il)-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
- 25 N-(3-terc-Butil-fenil)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
- 2-Metil-2-(propano-1-sulfonil)-N-(4-piridin-4-il-tiazol-2-il)-propionamida
- 2-Metil-2-(propano-1-sulfonil)-N-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-propionamida
- N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
- 30 N-Benzotiazol-2-il-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
- 2-Metil-2-(propano-1-sulfonil)-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-(1-metanossulfonil-pirrolidin-3-ilmetanossul-

- fonil)-2-metil-propionamida
- 2-Metil-N-(5-metil-4-fenil-tiazol-2-il)-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
- N-(5-Etil-4-fenil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
- 2-Metil-N-(5-fenil-piridin-2-il)-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
- 5 N-(4-Ciclo-hexil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-4-metil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
- N-(2,4-Dimetil-5-fenil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
- N-[3-(2,2-Dimetil-propil)-isoxazol-5-il]-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
- 10 N-(3-terc-Butil-fenil)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 2-Metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-N-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-propionamida
- 15 N-(4-Ciclopropil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- N-Benzotiazol-2-il-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 2-Metil-N-(4-fenil-tiazol-2-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 20 N-(5-terc-Butil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 2-Metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-N-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- 25 N-(4-Etil-piridin-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 2-Metil-N-(5-fenil-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- N-Benzooxazol-2-il-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 30 2-Metil-N-(5-metil-4-fenil-tiazol-2-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida

- N-(5-Etil-4-fenil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- N-(4-Ciclo-hexil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 5 2-Metil-N-(3-propil-isoxazol-5-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- N-(5-Isopropil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- N-(2,4-Dimetil-5-fenil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 10 N-[3-(2,2-Dimetil-propil)-isoxazol-5-il]-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 2-Metil-N-naftalen-1-il-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 2-Metil-N-(5-metil-piridin-2-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 15 2-Metil-N-quinolin-3-il-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 2-Metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-N-(3-trifluorometil-fenil)-propionamida
- N-(4-terc-Butil-fenil)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 20 2-Metil-N-quinolin-2-il-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- N-[4-(4-Cloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 2-Metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-N-(4-trifluorometil-fenil)-propionamida
- 25 2-Metil-N-(2-metil-5-fenil-2H-pirazol-3-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- N-Isoquinolin-3-il-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 30 N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-sulfonil)-propiona-

- mida
- N-(5-terc-Butil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-ciclopentanossulfonil-2-metil-propionamida
- 2-Ciclopentanossulfonil-2-metil-N-(5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-propionamida
- 5 N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-ciclobutilmetanossulfonil-2-metil-propionamida
- N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-ciclopropilmetanossulfonil-2-metil-propionamida
- N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(3-metil-butano-1-sulfonil)-propionamida
- 10 2-Metil-N-(5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-ciclopentanossulfonil-2-metil-propionamida
- N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-ciclo-hexilmetanossulfonil-2-metil-propionamida
- 15 2-(Butano-2-sulfonil)-N-(3-terc-butil-isoxazol-5-il)-2-metil-propionamida
- N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-2-ilmetanossulfonil)-propionamida
- N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(2-metil-propano-1-sulfonil)-propionamida
- 20 (3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-amida de ácido 1-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-ciclobutanocarboxílico
- N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-(4-fluoro-fenilmetanossulfonil)-2-metil-propionamida
- N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-furan-2-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 25 N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-furan-3-ilmetanossulfonil)-propionamida
- N-(3-sec-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 30 N-[4-(4-Fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 2-Metil-N-(4-piridin-3-il-tiazol-2-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-

propionamida

2-Metil-N-(4-piridin-2-il-tiazol-2-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida

5 2-Metil-N-(4-piridin-4-il-tiazol-2-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida

N-(3-Isopropil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida e

2-Metil-N-(3-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida

10 ou os tautômeros ou os sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

7. Composto selecionado a partir de

N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclo-hexanossulfonil-2-metil-propionamida

N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(propano-2-sulfonil)-propionamida

15 N-(5-terc-Butil-4-metil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(propano-2-sulfonil)-propionamida
(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-amida de ácido 1-ciclo-hexanossulfonil-ciclobutanocarboxílico

N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(propano-2-sulfonil)-propionamida

20 N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-(4-cloro-fenilmetanossulfonil)-2-metil-propionamida

N-(5-terc-Butil-4-metil-tiazol-2-il)-2-(4-cloro-fenilmetanossulfonil)-2-metil-propionamida

N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-(4-cloro-fenilmetanossulfonil)-2-metil-propionamida

25 N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida

N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida

N-(4-terc-Butil-fenil)-2-metil-2-(propano-2-sulfonil)-propionamida

N-(3-terc-Butil-fenil)-2-metil-2-(propano-2-sulfonil)-propionamida

N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-ciclopentanossulfonil-2-metil-propionamida

30 2-Ciclo-hexanossulfonil-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida

N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclopentanossulfonil-2-metil-propionamida

N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclopropanossulfonil-2-metil-propionamida

- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(2-metil-propano-2-sulfonil)-propionamida
- N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(2-metil-propano-2-sulfonil)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-4-metil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(2-metil-propano-2-sulfonil)-propionamida
- 2-(Butano-2-sulfonil)-N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-2-metil-propionamida
- 2-(Butano-2-sulfonil)-N-(4-terc-butil-tiazol-2-il)-2-metil-propionamida
- N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-3-metil-2-(propano-2-sulfonil)-butiramida
- N-(5-terc-Butil-4-metil-tiazol-2-il)-3-metil-2-(propano-2-sulfonil)-butiramida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(2-metil-propano-1-sulfonil)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-4-metil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 2-Metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- 2-Metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-N-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- 2-Ciclopentanossulfonil-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-sulfonil)-propionamida
- N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-sulfonil)-propionamida
- 2-Metil-2-(tetra-hidro-piran-4-sulfonil)-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-4-metil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-sulfonil)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-sulfonil)-

- propionamida
- N-[4-(4-Cloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-ciclopentanossulfonil-2-metil-propionamida
- 2-Ciclopentanossulfonil-2-metil-N-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-furan-2-ilmetanossulfonil)-
- 5 propionamida
- N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-ciclobutilmetanossulfonil-2-metil-pro-
pionamida
- N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-(hexano-3-sulfonil)-2-metil-propiona-
mida
- 10 N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-ciclo-hexanossulfonil-2-metil-propionamida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclo-hexilmetanossulfonil-2-metil-propiona-
mida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-2-ilmetanossulfonil)-
propionamida
- 15 N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-ciclo-heptanossulfonil-2-metil-pro-
pionamida
- N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-ciclo-hexilmetanossulfonil-2-metil-
propionamida
- 2-Metil-2-(tetra-hidro-piran-2-ilmetanossulfonil)-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-
- 20 propionamida
- 2-(3,3-Dimetil-2-oxo-butano-1-sulfonil)-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-
propionamida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-(3,3-dimetil-2-oxo-butano-1-sulfonil)-2-metil-
propionamida
- 25 N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(3-metil-butano-1-sulfonil)-propiona-
mida
- N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-2-(3-metil-butano-1-sulfonil)-
propionamida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclo-heptanossulfonil-2-metil-propionamida
- 30 2-Ciclo-hexilmetanossulfonil-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propiona-
mida
- 2-Metil-2-(3-metil-butano-1-sulfonil)-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propiona-

- mida
- 2-Ciclo-heptanossulfonil-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- 2-Ciclopropilmetanossulfonil-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- 5 2-Ciclobutilmetanossulfonil-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclopropilmetanossulfonil-2-metil-propionamida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclobutilmetanossulfonil-2-metil-propionamida
- 10 N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(propano-2-sulfonil)-propionamida
- N-[4-(4-Cloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-metil-2-(propano-2-sulfonil)-propionamida
- 2-Metil-2-(propano-2-sulfonil)-N-quinolin-2-il-propionamida
- 2-Metil-2-(propano-1-sulfonil)-N-quinolin-3-il-propionamida
- N-(4-terc-Butil-fenil)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
- 15 2-Metil-2-(propano-1-sulfonil)-N-quinolin-2-il-propionamida
- N-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
- N-(3-terc-Butil-fenil)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
- N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
- N-Benzotiazol-2-il-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
- 20 N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-(1-metanossulfonil-pirrolidin-3-ilmetanossulfonil)-2-metil-propionamida
- 2-Metil-N-(5-metil-4-fenil-tiazol-2-il)-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
- N-(5-Etil-4-fenil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
- N-(4-Ciclo-hexil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
- 25 N-(5-terc-Butil-4-metil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
- N-[3-(2,2-Dimetil-propil)-isoxazol-5-il]-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
- N-Benzotiazol-2-il-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 30 2-Metil-N-(4-fenil-tiazol-2-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossul-

- fonil)-propionamida
- 2-Metil-N-(5-fenil-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 2-Metil-N-(5-metil-4-fenil-tiazol-2-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 5 N-(5-Etil-4-fenil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- N-(4-Ciclo-hexil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 10 2-Metil-N-(3-propil-isoxazol-5-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- N-[3-(2,2-Dimetil-propil)-isoxazol-5-il]-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 2-Metil-N-quinolin-3-il-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 15 2-Metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-N-(3-trifluorometil-fenil)-propionamida
- N-(4-terc-Butil-fenil)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 2-Metil-N-quinolin-2-il-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 20 N-[4-(4-Cloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 2-Metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-N-(4-trifluorometil-fenil)-propionamida
- N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 25 N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-sulfonil)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-ciclopentanossulfonil-2-metil-propionamida
- 30 2-Ciclopentanossulfonil-2-metil-N-(5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-propionamida
- N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-ciclobutilmetanossulfonil-2-metil-propionamida
- N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-ciclopropilmetanossulfonil-2-metil-propionamida

- mida
- N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(3-metil-butano-1-sulfonil)-propionamida
- 2-Metil-N-(5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 5 N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-ciclopentanossulfonil-2-metil-propionamida
- N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-ciclo-hexilmetanossulfonil-2-metil-propionamida
- 2-(Butano-2-sulfonil)-N-(3-terc-butil-isoxazol-5-il)-2-metil-propionamida
- 10 N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-2-ilmetanossulfonil)-propionamida
- N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(2-Metil-propano-1-sulfonil)-propionamida
- (3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-amida de ácido 1-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-ciclobutanocarboxílico
- 15 N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-(4-fluoro-fenilmetanossulfonil)-2-metil-propionamida
- N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-furan-2-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 20 N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-furan-3-ilmetanossulfonil)-propionamida
- N-(3-sec-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- N-[4-(4-Fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 25 2-Metil-N-(4-piridin-3-il-tiazol-2-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 2-Metil-N-(4-piridin-2-il-tiazol-2-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida e
- 30 2-Metil-N-(4-piridin-4-il-tiazol-2-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida

ou os tautômeros ou os sais farmaceuticamente aceitáveis dos

mesmos.

8. Composto selecionado a partir de

- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclo-hexanossulfonil-2-metil-propionamida
- N-(5-terc-Butil-4-metil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(propano-2-sulfonil)-propionamida
- 5 (5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-amida de ácido 1-ciclo-hexanossulfonil-ciclobutanocarboxílico
- N-(5-terc-Butil-4-metil-tiazol-2-il)-2-(4-cloro-fenilmetanossulfonil)-2-metil-propionamida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-(4-cloro-fenilmetanossulfonil)-2-metil-propionamida
- 10 mida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
- N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
- 2-Ciclo-hexanossulfonil-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclopentanossulfonil-2-metil-propionamida
- 15 N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(2-Metil-propano-2-sulfonil)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-4-metil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(2-Metil-propano-2-sulfonil)-propionamida
- 2-(Butano-2-sulfonil)-N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-2-metil-propionamida
- 2-(Butano-2-sulfonil)-N-(4-terc-butil-tiazol-2-il)-2-metil-propionamida
- 20 N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(2-Metil-propano-1-sulfonil)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 25 propionamida
- N-(5-terc-Butil-4-metil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 2-Metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- 30 N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-sulfonil)-propionamida
- N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-sulfonil)-propionamida

- 2-Metil-2-(tetra-hidro-piran-4-sulfonil)-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-4-metil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-sulfonil)-propionamida
- 5 N-[4-(4-Cloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-ciclopentanossulfonil-2-metil-propionamida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-furan-2-ilmetanossulfonil)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-ciclobutilmetanossulfonil-2-metil-propionamida
- 10 N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-ciclo-hexanossulfonil-2-metil-propionamida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclo-hexilmetanossulfonil-2-metil-propionamida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-2-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 15 N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-ciclo-heptanossulfonil-2-metil-propionamida
- N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-ciclo-hexilmetanossulfonil-2-metil-propionamida
- 2-(3,3-Dimetil-2-oxo-butano-1-sulfonil)-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- 20 N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-(3,3-dimetil-2-oxo-butano-1-sulfonil)-2-metil-propionamida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(3-metil-butano-1-sulfonil)-propionamida
- 25 N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-2-(3-metil-butano-1-sulfonil)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclo-heptanossulfonil-2-metil-propionamida
- 2-Ciclo-hexilmetanossulfonil-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- 30 2-Metil-2-(3-metil-butano-1-sulfonil)-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida
- 2-Ciclo-heptanossulfonil-2-metil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida

- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclopropilmetanossulfonil-2-metil-propionamida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-ciclobutilmetanossulfonil-2-metil-propionamida
- N-[4-(4-Cloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-metil-2-(propano-2-sulfonil)-propionamida
- 5 N-(4-terc-Butil-fenil)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
- N-[4-(4-Cloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
- N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-(1-metanossulfonil-pirrolidin-3-ilmetanossulfonil)-2-metil-propionamida
- 10 2-Metil-N-(5-metil-4-fenil-tiazol-2-il)-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
- N-(5-Etil-4-fenil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
- N-(4-Ciclo-hexil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
- N-(5-terc-Butil-4-metil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(propano-1-sulfonil)-propionamida
- N-Benzotiazol-2-il-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 15 2-Metil-N-(5-fenil-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 2-Metil-N-(5-metil-4-fenil-tiazol-2-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 20 N-(5-Etil-4-fenil-tiazol-2-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- N-[3-(2,2-Dimetil-propil)-isoxazol-5-il]-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 2-Metil-N-quinolin-3-il-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 25 N-(4-terc-Butil-fenil)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 2-Metil-N-quinolin-2-il-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- N-[4-(4-Cloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 30 N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-sulfonil)-propionamida

- mida
- N-(5-terc-Butil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-ciclopentanossulfonil-2-metil-propionamida
- 2-Ciclopentanossulfonil-2-metil-N-(5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-propionamida
- 5 N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-ciclobutilmetanossulfonil-2-metil-propionamida
- N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-ciclopropilmetanossulfonil-2-metil-propionamida
- N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(3-metil-butano-1-sulfonil)-propionamida
- 10 2-Metil-N-(5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida
- N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-ciclopentanossulfonil-2-metil-propionamida
- N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-ciclo-hexilmetanossulfonil-2-metil-propionamida
- 15 2-(Butano-2-sulfonil)-N-(3-terc-butil-isoxazol-5-il)-2-metil-propionamida
- N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-2-ilmetanossulfonil)-propionamida
- N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(2-Metil-propano-1-sulfonil)-propionamida
- 20 (3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-amida de ácido 1-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-ciclobutanocarboxílico
- N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-(4-fluoro-fenilmetanossulfonil)-2-metil-propionamida
- N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-furan-2-ilmetanossulfonil)-propionamida
- 25 N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-furan-3-ilmetanossulfonil)-propionamida
- N-(3-sec-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida e
- 30 N-[4-(4-Fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-2-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-propionamida

ou os tautômeros ou os sais farmaceuticamente aceitáveis dos

mesmos.

9. Composto selecionado a partir de
 (3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-amida de ácido 1-(tetra-hidro-piran-4-sulfonil)-ciclobutanocarboxílico
- 5 N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-metil-2-(tetra-hidro-furan-3-sulfonil)-propionamida
 (5-Fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-amida de ácido 1-(tetra-hidro-piran-4-ilmetanossulfonil)-ciclobutanocarboxílico
 2-Metil-N-(5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(tetra-hidro-piran-4-sulfonil)-propionamida
- 10 (5-Fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-amida de ácido 1-(tetra-hidro-piran-4-sulfonil)-ciclobutanocarboxílico
 N-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-2-(1-metanossulfonil-pirrolidin-3-ilmetanossulfonil)-2-metil-propionamida e
- 15 2-(1-Metanossulfonil-pirrolidina-3-sulfonil)-2-metil-N-(5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-propionamida

ou os tautômeros ou os sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

10. Composição farmacêutica que compreende uma quantidade
 20 terapeuticamente eficaz de um composto como definido na reivindicação 1.

11. Método de tratar uma condição ou doença mediada por receptor CB2 em um indivíduo animal compreendendo administrar ao referido indivíduo animal, uma dose terapeuticamente eficaz do composto como definido na reivindicação 1.

- 25 12. Método de acordo com a reivindicação 11, em que a referida condição ou doença mediada por receptor CB2 é selecionada a partir do grupo que consiste em uma doença inflamatória e uma doença autoimune.

13. Método de acordo com a reivindicação 11, em que a referida condição ou doença mediada por receptor CB2 é dor.

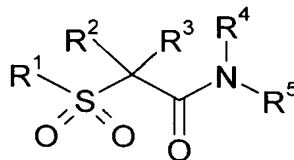
- 30 14. Método de acordo com a reivindicação 10, em que a referida condição ou doença mediada por receptor CB2 é uma doença pulmonar, uma doença reumática, uma doença autoimune, uma doença músculo-

esquelética, uma doença alérgica, uma reação alérgica, uma doença vascular, uma doença dermatológica, uma doença renal, uma doença hepática, uma doença gastrintestinal, uma doença ocular de neurodegeneração, doenças da orelha, nariz e garganta, doença neurológica, doença sanguínea, tumores, doenças endócrinas, transplantes de tecido e órgão e doenças de enxerto-versus-hospedeiro, estados severos de choque, dor aguda, dor visceral, espasmo do trato gastrintestinal ou útero, cólicas, dor neuropática, dor inflamatória e nociceptiva, dor de câncer, cefaléia, restenose, aterosclerose, lesão de reperfusão, insuficiência cardíaca congestiva, infarto do miocárdico, lesão térmica, lesão de múltiplos órgãos secundária ao trauma, enterocolite necrotizante e síndromes associadas com hemodiálise, leucoferese e transfusão de granulócito, sarcoidose, gengivite e pirexia.

RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSTOS QUE MODULAM O RECEPTOR CB2"**.

A presente invenção refere-se a compostos da fórmula (I)



- 5 Compostos de acordo com a invenção ligam-se a e são agonistas, antagonistas ou agonistas inversos do receptor CB2, e são úteis para tratar inflamação. Aqueles compostos que são agonistas, são adicionalmente úteis para tratar dor.