

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

(21) **PI0611179-3 A2**

(22) Data de Depósito: 08/06/2006
(43) Data da Publicação: 24/08/2010
(RPI 2068)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 401/14
A61K 31/454
A61K 31/4545
A61K 31/506
A61K 45/00
A61P 3/04
A61P 3/06
A61P 3/10
A61P 9/12
A61P 43/00
C07D 409/14
C07D 417/14
C07C 205/53
C07D 207/277
C07D 207/26
C07D 207/08

(54) Título: **COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS, INIBIDOR DE 11bHSD1, AGENTE FARMACÊUTICO, USO DOS REFERIDOS COMPOSTOS, EMBALAGEM COMERCIAL E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA**

(30) Prioridade Unionista: 08/06/2005 JP 2005-168901, 03/02/2006 JP 2006-027097, 17/05/2006 JP 2006-138252, 17/06/2005 US 60/692,039, 13/02/2006 US 60/772,734, 03/02/2006 JP 2006-027097, 17/06/2005 US 60/692,039, 13/02/2006 US 60/772,734, 08/06/2005 JP 2005-168901, 17/05/2006 JP 2006-138252, 17/06/2005 US 60/692,039, 13/02/2006 US 60/772,734, 13/02/2006 US 60/772,734, 03/02/2006 JP 2006-027097, 13/02/2006 US 60/772,734, 08/06/2005 JP 2005-168901, 17/05/2006 JP 2006-138252, 17/06/2005 US 60/692,039, 13/02/2006 US 60/772,734, 08/06/2005 JP 2005-168901, 08/06/2005 JP 2005-168901, 08/06/2005 JP 2005-168901, 08/06/2005 JP 2005-168901

(73) Titular(es): JAPAN TOBACCO INC

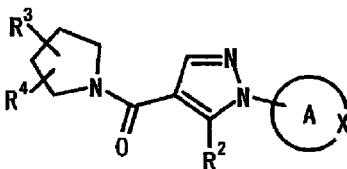
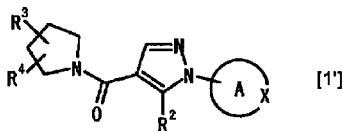
(72) Inventor(es): Hiroshi Yamamoto, Hiroyuki Goto, Jun Nishiu, Kazuhito Harada, Kota Asahina, Makoto Kakutani, Shinji Yata, Shunsuke Fujii, Takashi Ito, Yasuhiro Ohe

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

(86) Pedido Internacional: PCT JP2006311975 de 08/06/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/132436 de 14/12/2006

(57) Resumo: A presente invenção fornece um composto representado pela seguinte fórmula [1] ou um sal do mesmo: em que o anel A, R², R³, R⁴ e X são como definido na descrição, e um agente para o tratamento ou profilaxia de uma patologia envolvendo glicocorticoide, ou um inibidor de 11bHSD1, contendo o composto ou um sal do mesmo.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS, INIBIDOR DE 11 β HSD1, AGENTE FARMACÊUTICO, USO DOS REFERIDOS COMPOSTOS, EMBALAGEM COMERCIAL E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA"**.

5 Campo Técnico

A presente invenção refere-se a compostos heterocíclicos, e mais particularmente, a compostos heterocíclicos úteis como inibidores de HSD1.

Técnica Antecedente

10 Como tipicamente observado na síndrome de Cushing, o efeito glicocorticoide sistêmico em excesso causa anormalidades metabólicas tais como acúmulo de gordura visceral, mudanças características na distribuição de gordura corporal, resistência à insulina, diabetes, hiperlipidemia, elevação da pressão sanguínea e similares.

15 Foi de conhecimento durante mais de metade de um século que o glicocorticoide desempenha um papel-chave em diabetes e, por exemplo, a remoção de glândula hipófise ou adrenal de animal diabético resulta no alívio de condições mais sérias de diabetes e concentração de glicose sanguínea inferior (veja Long, C.D. e F.D.W. Leukins (1936), J. Exp. Med. 63: 20 465-490 e Houssay, B.A. (1942), Endocrinology, 30: 884-892).

Sabe-se que glicocorticoide (1) é essencial para o programa de diferenciação de adipócito e inibe, como um hormônio antagonístico de insulina representativo, metabolismo de glicose e lipídeo por insulina em várias etapas, (2) eleva a pressão sanguínea por meio da indução da produção de substrato de renina, que é o angiotensinogênio, realce de expressão de receptor de angiotensina II e similares, (3) causa hiperorexia e obesidade como um potente hormônio antagonístico de leptina e similares (veja *Rinshoi*, vol. 30 no 9, 2004; 1782-1787).

Além disso, tem chamado a atenção o fato de que o efeito de glicocorticoide anormalmente ativado em tecido de adipose está envolvido na patologia de doenças metabólicas múltiplas em cacho de síndrome metabólica tal como diabetes hiperlipidemia, hipertensão, fígado adiposo e

similares em um único indivíduo (veja Moller DE. New drug targets for 2 diabetes and the metabolic syndrome, Nature 2001; 414: 821-7).

Estes fatos sugerem que a redução do efeito de glicocorticoide é benéfico para o tratamento ou profilaxia de doenças metabólicas tais como diabetes, resistência à insulina, complicações diabéticas, obesidade, hiperlipidemia, hipertensão, fígado adiposo e similares e doenças metabólicas que aglomeram síndromes metabólicas em um único indivíduo, e além disso, eventos vasculares fatais representados por infarto cardíaco e apoplexia cerebral com base nestas doenças.

Glicocorticoide ativo (cortisol em ser humano e corticosterona em roedores) que exibe o efeito de glicocorticoide é produzido de cortisona ou 11-desidrocorticosterona, ambos os quais são 11-cetometabólitos inativos, pela ação de uma enzima conversora, 11- β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1 (11 β HSD1), não é apenas glândula adrenal porém também vários tecidos e células (veja Agurwal e outros, J. Biol. Chem 264, 18939-46, 1989). Visto que camundongo "Knockout" 11 β HSD1 não pode converter um glicocorticoide inativo administrado, em um tipo ativo, esta enzima tem demonstrado ser a única enzima conversora de glicocorticoide ativo *in vivo* (veja Kotelevtsev, Y e outros: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94: 14924, 1997). Existe um relato sobre um caso de doença de Cushing hipofisária com hiperglicocorticoidemia, onde as condições da síndrome de Cushing não foram observadas devido a uma atividade de 11 β HSD1 notavelmente reduzida por eventualidade (veja Tomlinson, JW e outros: J. Clin. Endocrinol. Metab., 87: 57, 2002).

Estes resultados revelam que a regulação da atividade de 11 β HSD1 activity é significativa para a ação de glicocorticoide. Em outras palavras, a regulação da atividade de 11 β HSD1 é benéfica para o tratamento ou profilaxia de doenças metabólicas tais como diabetes, resistência à insulina, complicações diabéticas, obesidade, hiperlipidemia, hipertensão, fígado adiposo e similares e doenças metabólicas que aglomeram síndromes metabólicas em um único indivíduo, e além disso, eventos vasculares fatais representados por infarto cardíaco e apoplexia cerebral com base

nestas doenças.

Foi clarificado que camundongo transgênico, que exibe super-expressão de 11 β HSD1, o mesmo nível como indivíduos obesos, apenas no tecido de adipose, também tem fatores principais de síndromes metabólicas tal como obesidade do tipo gordura visceral, diabetes resistente à insulina, hiperlipidemia, hipertensão, fígado adiposo e similares (veja Masuzaki, H e outros: Science 2001; 294: 2166-70 e Masuzaki H e outros: J. Clin. Invest 2003; 112: 83-90). Além disso, enquanto que camundongo transgênico exibindo superexpressão específica do fígado de 11 β HSD1 não mostra um fenótipo de obesidade do tipo gordura visceral, o mesmo mostra resistência à insulina e a patologia de hipertensão, fígado adiposo e similares (veja Janice M. Paterson e outros: PNAS 2004; 101: 7088-7093). Ao contrário, camundongos *knockout* 11 β HSD1 mostram resistência à indução de enzima de gliconeogênese hepática (PEPCK, G6Pase etc.) devido à carga de estresse ou carga de dieta com alto teor de gordura, e mostra clara resistência ao início de diabetes (veja Kotelevtsev, Y e outros: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94: 14924, 1997).

Além disso, camundongos *knockout* 11 β HSD1 mostram nível de triglicerídeo sanguíneo diminuído e nível de colesterol HDL aumentado, por que as expressões de grupo molecular referente a catabolismo referem-se ao catabolismo de gordura e seu fator de transcrição de coordenação PPAR α notavelmente aumentado. Foi reportado que camundongo *knockout* 11 β HSD1 mostra clara atenuação do acúmulo de tecido de adipose visceral e o início de anormalidades metabólicas induzidas por carga de dieta de alto teor de gordura (veja Morton NM e outros J. Biol. Chem. 2001; 44: 41293-301).

De fato, visto que a sensibilidade à insulina é aumentada em deficiência à 11 β HSD1, a inibição do efeito desta enzima é esperada ser útil para o tratamento ou profilaxia de diabetes não-dependente de insulina e obesidade (veja Seckl, JR e outros Eur. J. Biochem. 249: 361, 1997 e Morton NM e outros, Diabetes 2004; 53: 931-938).

Estas descobertas sustentam que a redução do efeito de

11 β HSD1 é benéfica para o tratamento ou profilaxia de doenças metabólicas tais como diabetes, resistência à insulina, complicações diabéticas, obesidade, hiperlipidemia, hipertensão, fígado adiposo e similares e doenças metabólicas que aglomeram síndromes metabólicas em um único indivíduo, e além disso, eventos vasculares fatais representados por infarto cardíaco e apoplexia cerebral com base naquelas doenças.

Remoção de glândula adrenal enfraquece o efeito de jejum que aumenta a ingestão de alimento e expressão de neuropeptídeo hipotalâmico Y. Isto sustenta o papel do glicocorticoide de aumentar a ingestão de alimento e sugere que a inibição de 11 β HSD1 no cérebro aumentará o nível de saciedade, e portanto, diminuirá a ingestão de alimento (veja Woods, S.C. e outros (1998) *Science*, 280:1378-1383). Isto é, sugere-se que a redução do efeito de 11 β HSD1 seja benéfica para o tratamento ou profilaxia de hiperorexia.

Estresse e glicocorticoides afetam a função cognitiva (veja de Quervain, D.J.-F., B. Roozendaal, e J.L. McGaugh (1998), *Nature*, 394: 787-790). De fato, o camundongo knockout 11 β mostra melhora assentuada na disfunção cognitiva causada por envelhecimento (veja Yau J L e outros PNAS 2001; 98: 4716-4721), e um recente relato documentou que um inibidor não específico de 11 β HSD1, carbenoxolona, é eficaz para disfunção cognitiva de ser humano idoso (veja Sandeep T C e outros PNAS 2004; 101: 6734-6739). Além disso, 11 β HSD1 controla o nível de ação de glicocorticoide no cérebro, desse modo contribuindo para a neurotoxicidade (veja Rajan, V., C.R.W. Edwards, e J.R. Seckl, J. (1996), *Neuroscience*, 16:65-70 e Seckl, J.R., *Front. (2000), Neuroendocrinol*, 18:49-99). Além disso, a inibição de 11 β HSD1 no cérebro resulta na redução de ansiedade, que é baseada no efeito acima mencionado e conhecido de glicocorticoide no cérebro (veja Tronche, F. e outros (1999), *Nature Genetics*, 23:99-103). Tomados juntos, portanto, eles sugerem que a redução do efeito de 11 β HSD1 em cérebro humano previne a reativação de cortisona em cortisol, e é útil para o tratamento ou profilaxia de disgnosia, doenças neurodegenerativas acompanhadas por desaparecimento de células nervosas, distúrbios emocionais

tais como ansiedade, depressão, mania e similares, esquizofrenia, neurodisfunção incluindo estimulação de apetite e similares.

É um fato bem-conhecido que o glicocorticoide suprime o sistema imune. Portanto, a redução do efeito de 11β HSD1 é sugerida ser benéfica para o tratamento ou profilaxia de doenças que exibem imunidade reduzida tal como imunodeficiência e similares ou para o tratamento ou profilaxia de doenças requerendo o aumento de imunidade.

Recentes dados sugerem que os níveis de receptor alvo de glicocorticoide e enzima 11β HSD1 determinam a suscetibilidade ao glaucoma (veja Stokes, J. e outros (2000), Invest. Oftalmol. 41: 1629-1638). Portanto, redução do efeito de 11β HSD1 é sugerido ser benéfico para o tratamento ou profilaxia de glaucoma.

Embora o glicocorticoide desempenhe uma parte essencial no crescimento e função do esqueleto, excesso de glicocorticoide é prejudicial. Perda óssea induzida por glucocorticoides é a pelo menos parcialmente induzida por meio da inibição de formação óssea incluindo a supressão de crescimento de osteoblasto e síntese de colágeno (veja Kim, C.H., S.L. Cheng, e G.S. Kim (1999), J. Endocrinol, 162: 371-379).

O efeito negativo sobre a formação de nódulo ósseo pode ser bloqueador por um inibidor de 11β HSD1 não específico, carbenoxolona, que sugere o papel importante de 11β HSD1 no efeito de glicocorticoide (veja Bellows, C.G., A. Ciaccia, e J.N.M. Heersche, (1998), Bone, 23: 119-125). Portanto, a redução do efeito de 11β HSD1 é sugerido ser benéfico para o tratamento ou profilaxia de osteoporose.

Consequentemente, pode ser dito que uma substância tendo uma atividade para reduzir o efeito de 11β HSD1 é útil como um fármaco para o tratamento ou profilaxia da patologia envolvendo glicocorticoide, tal como:

1) doenças metabólicas incluindo diabetes, resistência à insulina, complicações diabéticas, obesidade, hiperlipidemia, hipertensão e fígado adiposo,

2) síndrome metabólica,

3) eventos vasculares fatais representados por infarto cardíaco e apoplexia cerebral com base em tais doenças,

4) hiperorexia,

5) doenças incluindo disgnosia, doenças neurodegenerativas acompanhadas por desaparecimento de células nervosas, distúrbios emocionais tais como ansiedade, depressão, mania e similares, esquizofrenia e neurodisfunção incluindo estimulação de apetite,

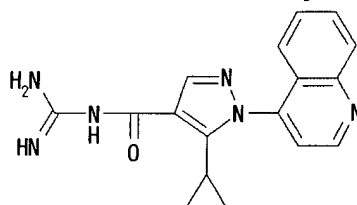
6) doenças requerendo tratamento ou profilaxia de imunidade reduzida ou aumento de imunidade, tais como imunodeficiência e similares,

10 7) glaucoma,

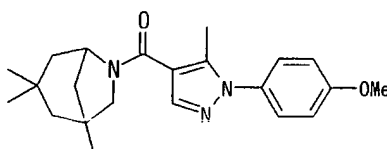
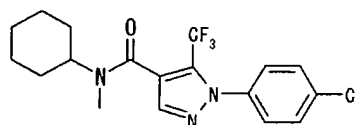
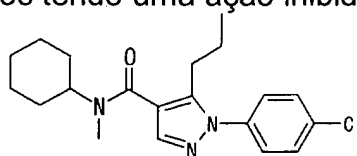
8) osteoporose

e similares.

Como um composto heterocíclico, por exemplo, os seguintes são conhecidos. Por exemplo, WO99/43663 descreve o seguinte composto heterocíclico como um composto tendo uma ação inibidora de NHE1.



Como inibidores conhecidos de 11bHSD1, por exemplo, o seguinte pode ser mencionado. O WO 2004/089470 descreve os seguintes compostos como compostos tendo uma ação inibidora sobre 11bHSD1:



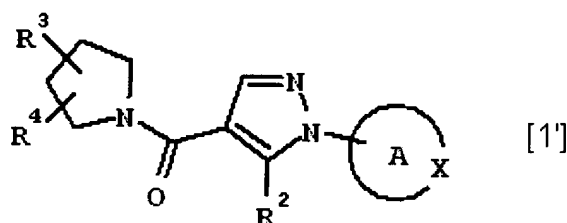
Descrição da Invenção

Existe uma forte demanda de desenvolvimento de um composto útil como um agente para a profilaxia ou tratamento de doenças metabólicas tais como diabetes, resistência à insulina, complicações diabéticas, obesidade, hiperlipidemia, hipertensão, fígado adiposo e similares, que tem propriedades superiores como um produto farmacêutico em termos de eficácia, duração de ação, especificidade, baixa toxicidade, absorvência oral, farmacocinéticos e similares.

É, portanto, um objetivo da presente invenção fornecer um composto tendo uma ação inibidora de HSD1 e similares e útil como um agente para a profilaxia ou tratamento de doenças metabólicas tais como diabetes, resistência à insulina, complicações diabéticas, obesidade, hiperlipidemia, hipertensão, fígado adiposo e similares, que tem uma estrutura química diferente daquela de compostos conhecidos incluindo os compostos anteriormente mencionados, e uso destes.

Os presentes inventores primeiro descobriram que um composto heterocíclico mencionado abaixo tem uma ação inibidora de HSD1 superior, e é útil como um agente para a profilaxia ou tratamento de doenças metabólicas tais como diabetes, resistência à insulina, complicações diabéticas, obesidade, hiperlipidemia, hipertensão, fígado adiposo e similares. Os presentes inventores têm conduzido estudos intensivos com base nestas descobertas e completaram a presente invenção. Consequentemente, a presente invenção especificamente fornece o seguinte.

1. Um composto representado pela seguinte fórmula [1']:



em que
anel A é

(1) um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitro-

gênio, ou

(2) um grupo cicloalquila,

o referido anel A é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes R^1 ,

5 o referido substituinte R^1 é

1) um átomo de hidrogênio,

2) $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ em que R^5 e R^6 são iguais ou diferentes e cada um é

(a) um átomo de hidrogênio,

10 (b) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo:

a) um grupo hidroxila,

b) um átomo de halogênio,

15 c) um grupo carboxila,

d) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um átomo de halogênio, (ii) grupo hidroxila, e (iii) um grupo C_{1-6} alcóxi), e

20 e) um grupo C_{1-6} alcóxi),

(c) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes grupos C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C_{1-6} alcóxi)),

25 (d) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo:

a) um grupo hidroxila,

30 b) um átomo de halogênio,

c) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos

seguintes (1) e (2): (1) um átomo de halogênio, e (2) grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)),

d) -NR²⁰R²¹ em que R²⁰ e R²¹ são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C₁₋₆ alquila, ou um grupo -CO-C₁₋₆ alquila, ou R²⁰ e R²¹ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (i) a (iv):

- (i) um átomo de halogênio,
- (ii) um grupo hidroxila,
- (iii) um grupo oxo, e
- (iv) um grupo C₁₋₆ alcóxi),

e) um grupo C₁₋₆ alcóxi, e
f) um grupo carboxila),

(e) -S(=O)₂-R⁹ em que R⁹ é um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) e (2): (1) um átomo de halogênio, e (2) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)), ou um grupo C₁₋₆ alquila,

(f) um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):

- a) um grupo C₁₋₆ alquila ,
- b) um grupo -CO-C₁₋₆ alquila, e
- c) um grupo oxo),
- (g) um grupo C₁₋₆ alcóxi, ou

(h) um grupo heterocíclico monocíclico insaturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio), ou

(i) R^5 e R^6 opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, ou um grupo heterocíclico que é um anel fundido do referido heterociclo e um anel de carbono (ambos os referidos grupos heterocíclicos são opcionalmente substituídos por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a i):

a) um átomo de halogênio,
 b) um grupo hidroxila,
 c) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um átomo de halogênio, (ii) um grupo hidroxila, e (iii) um grupo C_{1-6} alcóxi),

d) um grupo carboxila,
 e) um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila,
 f) $-CO-NR^{22}R^{23}$ em que R^{22} e R^{23} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{22} e R^{23} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

g) um grupo oxo,
 h) $-NR^{24}R^{25}$ em que R^{24} e R^{25} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila, ou um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, ou R^{24} e R^{25} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, e

i) um grupo C_{1-6} alcóxi),
 3) $-COOR^{10}$ em que R^{10} é

(a) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a d):

a) um grupo hidroxila,
 b) $-NR^{26}R^{27}$ em que R^{26} e R^{27} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{26} e R^{27} op-

- cionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,
- c) um grupo C_{1-6} alcóxi, e
 - d) um grupo arila), ou
- 5 (b) um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):
- a) um grupo C_{1-6} alquila ,
 - b) um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, e
- 10 c) um grupo oxo),
- 4) $-COR^{11}$ em que R^{11} é
- (a) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a h):
- 15 a) um átomo de halogênio,
 - b) um grupo hidroxila,
 - c) $-NR^{28}R^{29}$ em que R^{28} e R^{29} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila , um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, um grupo $-CO-cicloalquila$, ou um grupo $-S(=O)_2-C_{1-6}$ alquila, ou R^{28}
- 20 e R^{29} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,
- d) $-CO-NR^{30}R^{31}$ em que R^{30} e R^{31} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{30} e R^{31} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles,
- 25 um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,
- e) um grupo C_{1-6} alcóxi,
 - f) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um átomo de halogênio, (ii) um grupo hidroxila, (iii) um grupo C_{1-6} alcóxi, e (iv) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)),
- 30

g) um grupo carboxila, e

h) um grupo arilóxi),

(b) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) e b):

a) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) e (2): (1) um átomo de halogênio, e (2) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)), e

b) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C₁₋₆ alcóxi)),

(c) um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):

a) um grupo C₁₋₆ alquila ,

b) um grupo -CO-C₁₋₆ alquila, e

c) um grupo oxo),

(d) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) a (3): (1) um átomo de halogênio, (2) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio), e (3) um grupo C₁₋₆ alcóxi), ou

(e) um grupo carboxila,

5) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (a) a (d):

(a) um grupo carboxila,

(b) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes -CO-NR³²R³³ em

que R^{32} e R^{33} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C_{1-6} alcóxi), ou R^{32} e R^{33} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio),

(c)-CO-NR³⁴R³⁵ em que R^{34} e R^{35} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{34} e R^{35} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, e

(d) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: a) um átomo de halogênio, e b) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio))),

6) um grupo cicloalquila,

7) -S(=O)₂-R¹² em que R^{12} é um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio), ou um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: a) um átomo de halogênio, e b) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)),

8) -C(=NCN)-R¹³ em que R^{13} é um grupo C_{1-6} alquila,

9) -C(=NCN)NR¹⁴R¹⁵ em que R^{14} e R^{15} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{14} e R^{15} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

10) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (a) a (f):

(a) um grupo carboxila,

(b) um átomo de halogênio,

(c) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: a) um grupo hidroxila, b) um átomo de halogênio, e c) um grupo C₁₋₆ alcóxi),

(d) -NR³⁸R³⁹ em que R³⁸ e R³⁹ são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C₁₋₆ alquila, um grupo -CO-C₁₋₆ alquila, -CO-NR⁴⁰R⁴¹ em que R⁴⁰ e R⁴¹ são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C₁₋₆ alquila, ou um grupo C₁₋₆ alcóxi, ou R⁴⁰ e R⁴¹ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, ou -S(=O)₂-R⁴² em que R⁴² é um grupo C₁₋₆ alquila, ou R³⁸ e R³⁹ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais grupos oxo),

(e) -CO-NR⁴³R⁴⁴ em que R⁴³ e R⁴⁴ são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C₁₋₆ alquila, ou R⁴³ e R⁴⁴ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, e

(f) um grupo -COO-C₁₋₆ alquila), ou

11) um grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 5 membros ou 6 membros (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (a) a (h):

(a) um grupo carboxila,

(b) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):

a) um átomo de halogênio,

b) um grupo hidroxila, e

c) um grupo C₁₋₆ alcóxi),

(c) um grupo cicloalquila,

(d) um átomo de halogênio,

(e) $-\text{CO}-\text{NR}^{45}\text{R}^{46}$ em que R^{45} e R^{46} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{45} e R^{46} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

(f) um grupo $-\text{COO}-\text{C}_{1-6}$ alquila,

(g) um grupo ciano, e

(h) um grupo C_{1-6} alcóxi);

10 -X- é

(1) $-\text{N}(\text{R}^1)-$ em que R^1 é como definido acima, ou

(2) $-\text{C}(\text{R}^7\text{R}^8)-$ em que R^7 e R^8 são iguais ou diferentes e cada um é

1) um átomo de hidrogênio,

15 2) $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ em que R^{16} e R^{17} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila, ou $-\text{CO}-\text{NR}^{36}\text{R}^{37}$ em que R^{36} e R^{37} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{36} e R^{37} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, ou R^{16} e R^{17} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

20 3) $-\text{CONR}^{18}\text{R}^{19}$ em que R^{18} e R^{19} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais grupos carboxila), ou um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (a) um átomo de halogênio, e (b) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio), ou R^{18} e R^{19} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

4) um grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 5 membros ou 6 membros, ou

5) um grupo carboxila;

R^2 é

- 5 (1) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: 1) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (a) um grupo hidroxila, e (b)
- 10 um grupo C_{1-6} alcóxi), e 2) um grupo C_{1-6} alcóxi); e

R^3 e R^4 são iguais ou diferentes e cada um é

- (1) um átomo de hidrogênio,
- (2) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: 1) um átomo de halogênio, 2) um grupo hidroxila, 3) um grupo C_{1-6} alcóxi, e 4) um grupo $-OCO-C_{1-6}$ alquila),
- 15 (3) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes 1) a 6):

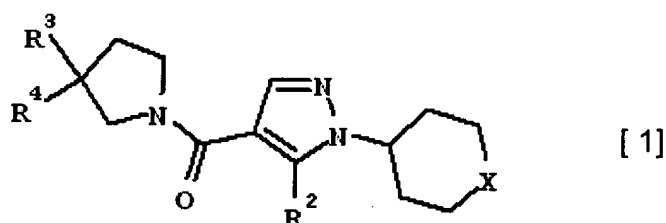
- 20 1) um átomo de halogênio,
- 2) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (a) um átomo de halogênio, (b) um grupo hidroxila, e (c) um grupo C_{1-6} alcóxi),
- 25 3) um grupo C_{1-6} alcóxi (o referido grupo C_{1-6} alcóxi é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio),

- 4) um grupo carboxila,
- 5) um grupo $-COO-C_{1-6}$ alquila, e
- 30 6) um grupo ciano),
- (4) um grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 5 membros ou 6 membros (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: 1) um átomo de halogênio, 2) um grupo hidroxila, 3) um grupo C_{1-6} alcóxi, e 4) um grupo $-OCO-C_{1-6}$ alquila),

ido por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: 1) um átomo de halogênio, e 2) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)),

- 5 (5) um grupo hidroxila, ou
(6) um grupo C₁₋₆ alcóxi],
ou um sal do mesmo.

2. Um composto representado pela seguinte fórmula [1]:



em que

- 10 -X- é
(1) -N(R¹)- em que R¹ é
1) um átomo de hidrogênio,
2) -CONR⁵R⁶ em que R⁵ e R⁶ são iguais ou diferentes e cada
um é

- 15 (a) um átomo de hidrogênio,
(b) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo:

- 20 a) um grupo hidroxila,
b) um átomo de halogênio,
c) um grupo carboxila,
d) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um átomo de halogênio, (ii) um grupo hidroxila, e (iii) um grupo C₁₋₆ alcóxi), e
25 e) um grupo C₁₋₆ alcóxi),
(c) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcio-

nalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes grupos C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C_{1-6} alcóxi)),

- 5 (d) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo:

- a) um grupo hidroxila,
b) um átomo de halogênio,

- 10 c) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) e (2): (1) um átomo de halogênio, e (2) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)),

- 15 d) $-NR^{20}R^{21}$ em que R^{20} e R^{21} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila, ou um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, ou R^{20} e R^{21} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (i) a (iv):

- (i) um átomo de halogênio,
(ii) um grupo hidroxila,
(iii) um grupo oxo, e
25 (iv) um grupo C_{1-6} alcóxi),
e) um grupo C_{1-6} alcóxi, e
f) um grupo carboxila),

- (e) $-S(=O)_2-R^9$ em que R^9 é um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) e (2): (1) um átomo de halogênio, e (2) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)), ou um gru-
- 30

po C₁₋₆ alquila ,

(f) um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):

5

a) um grupo C₁₋₆ alquila ,

b) um grupo -CO-C₁₋₆ alquila, e

c) um grupo oxo),

(g) um grupo C₁₋₆ alcóxi, ou

(h) um grupo heterocíclico monocíclico insaturado contendo ni-

10 trogênio(o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio),

ou

(i) R⁵ e R⁶ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado con-
15 tendo nitrogênio, ou um grupo heterocíclico que é um anel fundido do referido heterociclo e um anel de carbono (ambos os referidos grupos heterocíclicos são opcionalmente substituídos por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a i):

a) um átomo de halogênio,

20

b) um grupo hidroxila,

c) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um átomo de halogênio, (ii) um grupo hi-
droxila, e (iii) um grupo C₁₋₆ alcóxi),

25

d) um grupo carboxila,

e) um grupo -CO-C₁₋₆ alquila,

f) -CO-NR²²R²³ em que R²² e R²³ são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C₁₋₆ alquila , ou R²² e R²³ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles,

30 um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

g) um grupo oxo,

h) -NR²⁴R²⁵ em que R²⁴ e R²⁵ são iguais ou diferentes e cada

um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila, ou um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, ou R^{24} e R^{25} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, e

- 5 i) um grupo C_{1-6} alcóxi),
3) $-COOR^{10}$ em que R^{10} é

(a) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a d):

- 10 a) um grupo hidroxila,
b) $-NR^{26}R^{27}$ em que R^{26} e R^{27} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{26} e R^{27} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

- 15 c) um grupo C_{1-6} alcóxi, e
d) um grupo arila), ou
(b) um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):

- 20 a) um grupo C_{1-6} alquila,
b) um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, e
c) um grupo oxo),
4) $-COR^{11}$ em que R^{11} é

- (a) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a h):

- a) um átomo de halogênio,
b) um grupo hidroxila,
c) $-NR^{28}R^{29}$ em que R^{28} e R^{29} são iguais ou diferentes e cada
30 um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila, um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, um grupo $-CO-cicloalquila$, ou um grupo $-S(=O)_2-C_{1-6}$ alquila, ou R^{28} e R^{29} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado

a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

d) $-\text{CO}-\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$ em que R^{30} e R^{31} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{30} e R^{31} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles,

5 um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

e) um grupo C_{1-6} alcóxi,

f) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um átomo de halogênio, (ii) um grupo hidroxila, (iii) um grupo C_{1-6} alcóxi, e (iv) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)),

g) um grupo carboxila, e

h) um grupo arilóxi),

15 (b) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) e b):

a) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) e (2): (1) um átomo de halogênio, e (2) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)), e

b) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C_{1-6} alcóxi)),

(c) um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):

30 a) um grupo C_{1-6} alquila,

b) um grupo $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ alquila, e

c) um grupo oxo),

- (d) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) a (3): (1) um átomo de halogênio, (2) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio), e (3) um grupo C₁₋₆ alcóxi), ou
- 5 (e) um grupo carboxila,
- 5) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (a) a (d):
- 10 (a) um grupo carboxila,
- (b) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes -CO-NR³²R³³ em que R³² e R³³ são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C₁₋₆ alcóxi), ou R³² e R³³ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio),
- 15 (c) -CO-NR³⁴R³⁵ em que R³⁴ e R³⁵ são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C₁₋₆ alquila, ou R³⁴ e R³⁵ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, e
- 20 (d) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: a) um átomo de halogênio, e b) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio))),
- 25 6) um grupo cicloalquila,
- 7) -S(=O)₂-R¹² em que R¹² é um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio), ou um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes
- 30

selecionados do seguinte grupo: a) um átomo de halogênio, e b) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)),

8) -C(=NCN)-R¹³ em que R¹³ é um grupo C₁₋₆ alquila ,

5 9) -C(=NCN)NR¹⁴R¹⁵ em que R¹⁴ e R¹⁵ são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C₁₋₆ alquila , ou R¹⁴ e R¹⁵ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

10 10) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (a) a (f):

(a) um grupo carboxila,

(b) um átomo de halogênio,

15 (c) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: a) um grupo hidroxila, b) um átomo de halogênio, e c) um grupo C₁₋₆ alcóxi),

20 (d) -NR³⁸R³⁹ em que R³⁸ e R³⁹ são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C₁₋₆ alquila , um grupo -CO-C₁₋₆ alquila, -CO-NR⁴⁰R⁴¹ em que R⁴⁰ e R⁴¹ são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C₁₋₆ alquila , ou um grupo C₁₋₆ alcóxi, ou R⁴⁰ e R⁴¹ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, ou -S(=O)₂-R⁴² em que R⁴² é um grupo C₁₋₆ alquila , ou R³⁸ e R³⁹ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais grupos o-xo)),

30 (e) -CO-NR⁴³R⁴⁴ em que R⁴³ e R⁴⁴ são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C₁₋₆ alquila , ou R⁴³ e R⁴⁴ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, e

(f) um grupo -COO-C_{1-6} alquila), ou

11) um grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 5 membros ou 6 membros (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (a) a (h):

5

(a) um grupo carboxila,

(b) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):

10

a) um átomo de halogênio,

b) um grupo hidroxila, e

c) um grupo C_{1-6} alcóxi),

(c) um grupo cicloalquila,

(d) um átomo de halogênio,

15

(e) $\text{-CO-NR}^{45}\text{R}^{46}$ em que R^{45} e R^{46} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{45} e R^{46} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

(f) um grupo -COO-C_{1-6} alquila,

20

(g) um grupo ciano, e

(h) um grupo C_{1-6} alcóxi), ou

(2) $\text{-C(R}^7\text{R}^8\text{)-}$ em que R^7 e R^8 são iguais ou diferentes e cada um é

1) um átomo de hidrogênio,

2) $\text{-NR}^{16}\text{R}^{17}$ em que R^{16} e R^{17} são iguais ou diferentes e cada

25

um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila, ou $\text{-CO-NR}^{36}\text{R}^{37}$ em que R^{36} e R^{37} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{36} e R^{37} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, ou R^{16} e R^{17} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

30

3) $\text{-CONR}^{18}\text{R}^{19}$ em que R^{18} e R^{19} são iguais ou diferentes e ca-

- da um é um átomo de hidrogênio, um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais grupos carboxila), ou um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (a)
- 5 um átomo de halogênio, e (b) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)), ou R¹⁸ e R¹⁹ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,
- 10 4) um grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 5 membros ou 6 membros, ou
- 5) um grupo carboxila;
- R² é
- (1) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: 1) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (a) um grupo hidroxila, e (b)
- 15 um grupo C₁₋₆ alcóxi), e 2) um grupo C₁₋₆ alcóxi); e
- 20 R³ e R⁴ são iguais ou diferentes e cada um é
- (1) um átomo de hidrogênio,
- (2) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: 1) um átomo de halogênio, 2) um grupo hi-
- 25 droxila, 3) um grupo C₁₋₆ alcóxi, e 4) um grupo -OCO-C₁₋₆ alquila),
- (3) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes 1) a 6):
- 1) um átomo de halogênio,
- 30 2) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (a) um átomo de halogênio, (b) um grupo hi-

droxila, e (c) um grupo C_{1-6} alcóxi),

3) um grupo C_{1-6} alcóxi (o referido grupo C_{1-6} alcóxi é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio),

5 4) um grupo carboxila,

5) um grupo $-COO-C_{1-6}$ alquila, e

6) um grupo ciano),

(4) um grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 5 membros ou 6 membros (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: 1) um átomo de halogênio, e 2) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)),

(5) um grupo hidroxila, ou

15 (6) um grupo C_{1-6} alcóxi],

ou um sal do mesmo.

3. Composto de qualquer dos acima mencionados 1 e 2, em que $-X-$ é $-C(R^7R^8)-$ em que R^7 e R^8 são como definido no acima mencionado 1, ou um sal do mesmo.

20 4. Composto de qualquer dos acima mencionados 1 a 3, em que R^8 é

1) $-NR^{16}R^{17}$ em que R^{16} e R^{17} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{16} e R^{17} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

2) $-CONR^{18}R^{19}$ em que R^{18} e R^{19} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{18} e R^{19} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, ou

30 3) um grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 5 membros ou 6 membros, ou um sal do mesmo.

5. O composto do acima mencionado 1 ou 2, em que -X- é -N(R¹)- em que R¹ é como definido no acima mencionado 1, ou um sal do mesmo.

6. Composto de qualquer dos acima mencionados 1, 2 e 5, em que R¹ é

1) um átomo de hidrogênio,

2) -CONR⁵R⁶ em que R⁵ e R⁶ são iguais ou diferentes e cada um é

(a) um átomo de hidrogênio,

(b) um grupo arila (o referido grupo arila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo:

a) um grupo hidroxila,

b) um átomo de halogênio,

c) um grupo carboxila,

d) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um átomo de halogênio, (ii) um grupo hidroxila, e (iii) um grupo C₁₋₆ alcóxi) e

e) um grupo C₁₋₆ alcóxi),

(c) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes grupos C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C₁₋₆ alcóxi)),

(d) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo:

a) um grupo hidroxila,

b) um átomo de halogênio,

c) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) e (2): (1) um átomo de halogênio, e (2) um grupo C₁₋₆ alquila

(o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)),

d) -NR²⁰R²¹ em que R²⁰ e R²¹ são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C₁₋₆ alquila, ou um grupo -CO-C₁₋₆ alquila, ou R²⁰ e R²¹ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes seleccionados dos seguintes (i) a (iv):

- 10 (i) um átomo de halogênio,
- (ii) um grupo hidroxila,
- (iii) um grupo oxo, e
- (iv) um grupo C₁₋₆ alcóxi,
- e) um grupo C₁₋₆ alcóxi, e

15 f) um grupo carboxila),

(e) -S(=O)₂-R⁹ em que R⁹ é um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes seleccionados dos seguintes (1) e (2): (1) um átomo de halogênio, e (2) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)), ou um grupo C₁₋₆ alquila, ou

(f) um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes seleccionados dos seguintes a) a c):

- 25 a) um grupo C₁₋₆ alquila,
- b) um grupo -CO-C₁₋₆ alquila, e
- c) um grupo oxo), ou

(g) um grupo heterocíclico monocíclico insaturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio),

ou

(h) R⁵ e R⁶ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de

nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a i):

- 5 a) um átomo de halogênio,
- b) um grupo hidroxila,
- c) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C₁₋₆ alcóxi),
- 10 d) um grupo carboxila,
- e) um grupo -CO-C₁₋₆ alquila,
- f) -CO-NR²²R²³ em que R²² e R²³ são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C₁₋₆ alquila , ou R²² e R²³
- 15 opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,
- g) um grupo oxo,
- h) -NR²⁴R²⁵ em que R²⁴ e R²⁵ são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C₁₋₆ alquila , ou um grupo -CO-C₁₋₆
- 20 alquila, ou R²⁴ e R²⁵ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, e
- i) um grupo C₁₋₆ alcóxi) (contanto que R⁵ e R⁶ não sejam simultaneamente átomos de hidrogênio),
- 25 3) -COOR¹⁰ em que R¹⁰ é
- (a) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a d):
- a) um grupo hidroxila,
- 30 b) -NR²⁶R²⁷ em que R²⁶ e R²⁷ são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C₁₋₆ alquila , ou R²⁶ e R²⁷ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles,

um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

c) um grupo C_{1-6} alcóxi, e

d) um grupo arila), ou

- 5 (b) um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):

a) um grupo C_{1-6} alquila ,

b) um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, e

c) um grupo oxo),

- 10 4) $-COR^{11}$ em que R^{11} é

(a) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a h):

a) um átomo de halogênio,

- 15 b) um grupo hidroxila,

c) $-NR^{28}R^{29}$ em que R^{28} e R^{29} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila , um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, um grupo $-CO$ -cicloalquila, ou um grupo $-S(=O)_2-C_{1-6}$ alquila, ou R^{28} e R^{29} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

- 20 d) $-CO-NR^{30}R^{31}$ em que R^{30} e R^{31} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{30} e R^{31} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

- 25 e) um grupo C_{1-6} alcóxi,

f) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um átomo de halogênio, (ii) um grupo hidroxila, (iii) um grupo C_{1-6} alcóxi, e (iv) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)),

- 30 g) um grupo carboxila, e

h) um grupo arilóxi),

(b) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) e b):

5 a) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) e (2): (1) um átomo de halogênio, e (2) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)), e

10 b) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C₁₋₆ alcóxi)), ou

(c) um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):

a) um grupo C₁₋₆ alquila ,

b) um grupo -CO-C₁₋₆ alquila, e

c) um grupo oxo),

20 (d) um grupo arila (o referido grupo arila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) a (3): (1) um átomo de halogênio, (2) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio), e (3) um grupo C₁₋₆ alcóxi), ou

25 (e) um grupo carboxila,

5) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (a) a (d):

(a) um grupo carboxila,

30 (b) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes -CO-NR³²R³³ em que R³² e R³³ são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio,

- um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C₁₋₆ alcóxi), ou R³² e R³³ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles,
- 5 um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio),
- (c) -CO-NR³⁴R³⁵ em que R³⁴ e R³⁵ são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C₁₋₆ alquila, ou R³⁴ e R³⁵ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, e
- 10 (d) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: a) um átomo de halogênio, e b) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio))),
- 15 6) um grupo cicloalquila,
- 7) -S(=O)₂-R¹² em que R¹² é um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio), ou um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: a) um átomo de halogênio, e b) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)),
- 20 8) -C(=NCN)-R¹³ em que R¹³ é um grupo C₁₋₆ alquila,
- 9) -C(=NCN)NR¹⁴R¹⁵ em que R¹⁴ e R¹⁵ são iguais ou diferentes
- 25 e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C₁₋₆ alquila, ou R¹⁴ e R¹⁵ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,
- 10) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (a) a (f):
- 30 (a) um grupo carboxila,
- (b) um átomo de halogênio,

(c) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: a) um grupo hidroxila, b) um átomo de halogênio, e c) um grupo C_{1-6} alcóxi),

5 (d) $-NR^{38}R^{39}$ em que R^{38} e R^{39} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila, um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, $-CO-NR^{40}R^{41}$ em que R^{40} e R^{41} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila, ou um grupo C_{1-6} alcóxi, ou R^{40} e R^{41} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio
10 ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, ou $-S(=O)_2-R^{42}$ em que R^{42} é um grupo C_{1-6} alquila), ou R^{38} e R^{39} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais grupos o-
15 xo),

(e) $-CO-NR^{43}R^{44}$ em que R^{43} e R^{44} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{43} e R^{44} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, e

20 (f) um grupo $-COO-C_{1-6}$ alquila), ou

11) um grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 5 membros ou 6 membros (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (a) a (h):

25 (a) um grupo carboxila,

(b) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):

a) um átomo de halogênio,

30 b) um grupo hidroxila, e

c) um grupo C_{1-6} alcóxi),

(c) um grupo cicloalquila, e

- (d) um átomo de halogênio,
- (e) $-\text{CO}-\text{NR}^{45}\text{R}^{46}$ em que R^{45} e R^{46} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{45} e R^{46} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles,
- 5 um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,
- (f) um grupo $-\text{COO}-\text{C}_{1-6}$ alquila,
- (g) um grupo ciano, e
- (h) um grupo C_{1-6} alcóxi),
- ou um sal do mesmo.
- 10 7. Composto de qualquer dos acima mencionados 1, 2 e 5, em que R^1 é
- 1) $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ em que R^5 e R^6 são iguais ou diferentes e cada um é
- (a) um átomo de hidrogênio,
- (b) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo:
- 15
- a) um grupo hidroxila,
- b) um átomo de halogênio,
- c) um grupo carboxila,
- 20 d) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um átomo de halogênio, (ii) um grupo hidroxila, e (iii) um grupo C_{1-6} alcóxi), e
- e) um grupo C_{1-6} alcóxi),
- 25 (c) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes grupos C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C_{1-6} alcóxi)),
- 30 (d) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo:

- a) um grupo hidroxila,
 b) um átomo de halogênio,
 c) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) e (2): (1) um átomo de halogênio, e (2) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)),
- 5 d) -NR²⁰R²¹ em que R²⁰ e R²¹ são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C₁₋₆ alquila, ou um grupo -CO-C₁₋₆ alquila, ou R²⁰ e R²¹ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (i) a (iv):
- 10 (i) um átomo de halogênio,
 (ii) um grupo hidroxila,
 (iii) um grupo oxo, e
 (iv) um grupo C₁₋₆ alcóxi),
 e) um grupo C₁₋₆ alcóxi, e
 15 f) um grupo carboxila),
 (e) -S(=O)₂-R⁹ em que R⁹ é um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) e (2): (1) um átomo de halogênio, e (2) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)), ou um grupo C₁₋₆ alquila, ou
- 20 (f) um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):
- 25 a) um grupo C₁₋₆ alquila,
 b) um grupo -CO-C₁₋₆ alquila, e
 c) um grupo oxo),
- 30

(g) um grupo C_{1-6} alcóxi, ou

(h) um grupo heterocíclico monocíclico insaturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)

5 , ou

(i) R^5 e R^6 opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a i):

10 a) um átomo de halogênio,
b) um grupo hidroxila,
c) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C_{1-6} alcóxi),

d) um grupo carboxila,
e) um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila,
f) $-CO-NR^{22}R^{23}$ em que R^{22} e R^{23} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{22} e R^{23} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

20 g) um grupo oxo,
h) $-NR^{24}R^{25}$ em que R^{24} e R^{25} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila, ou um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, ou R^{24} e R^{25} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, e

25 i) um grupo C_{1-6} alcóxi) (contanto que R^5 e R^6 não sejam qualquer combinação de substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um átomo de hidrogênio, e (ii) um grupo C_{1-6} alquila não substituído),

30 2) $-COOR^{10}$ em que R^{10} é

- (a) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a d):
- a) um grupo hidroxila,
 - 5 b) $-NR^{26}R^{27}$ em que R^{26} e R^{27} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{26} e R^{27} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,
 - 10 c) um grupo C_{1-6} alcóxi, e
 - d) um grupo arila), ou
 - (b) um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):
 - a) um grupo C_{1-6} alquila,
 - 15 b) um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, e
 - c) um grupo oxo),
 - 3) $-COR^{11}$ em que R^{11} é
 - (a) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a h):
 - 20 a) um átomo de halogênio,
 - b) um grupo hidroxila,
 - c) $-NR^{28}R^{29}$ em que R^{28} e R^{29} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila, um grupo $-CO-C_{1-6}$
 - 25 alquila, um grupo $-CO-cicloalquila$, ou um grupo $-S(=O)_2-C_{1-6}$ alquila, ou R^{28} e R^{29} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,
 - d) $-CO-NR^{30}R^{31}$ em que R^{30} e R^{31} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{30} e R^{31}
 - 30 opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,
 - e) um grupo C_{1-6} alcóxi,

- f) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um átomo de halogênio, (ii) um grupo hidroxila, (iii) um grupo C₁₋₆ alcóxi, e (iv) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)),
- g) um grupo carboxila, e
- h) um grupo arilóxi),
- (b) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) e b):
- a) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) e (2): (1) um átomo de halogênio, e (2) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)), e
- b) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C₁₋₆ alcóxi)), ou
- (c) um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):
- a) um grupo C₁₋₆ alquila ,
- b) um grupo -CO-C₁₋₆ alquila, e
- c) um grupo oxo),
- (d) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) a (3): (1) um átomo de halogênio, (2) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio), e (3) um grupo C₁₋₆ alcóxi), ou
- (e) um grupo carboxila,

4) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (a) a (d):

(a) um grupo carboxila,

5 (b) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes $-\text{CO}-\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$ em que R^{32} e R^{33} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C_{1-6} alcóxi), ou R^{32} e R^{33} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio),

10 (c) $-\text{CO}-\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ em que R^{34} e R^{35} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{34} e R^{35} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, e

(d) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: a) um átomo de halogênio, e b) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio))),

5) um grupo cicloalquila,

6) $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{12}$ em que R^{12} é um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio), ou um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: a) um átomo de halogênio, e b) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio))),

7) $-\text{C}(=\text{NCN})-\text{R}^{13}$ em que R^{13} é um grupo C_{1-6} alquila,

8) $-\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ em que R^{14} e R^{15} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{14} e

R^{15} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, ou

- 9) um grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 5 membros ou 6 membros (o referido grupo heterocíclico é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (a) a (g):

(a) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):

- a) um átomo de halogênio,
 - b) um grupo hidroxila, e
 - c) um grupo C_{1-6} alcóxi),
 - (b) um grupo cicloalquila,
 - (c) um átomo de halogênio,
 - (d) $-CO-NR^{45}R^{46}$ em que R^{45} e R^{46} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{45} e R^{46} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,
 - (e) um grupo $-COO-C_{1-6}$ alquila,
 - (f) um grupo ciano, e
 - (g) um grupo C_{1-6} alcóxi),
- ou um sal do mesmo.

8. Composto de qualquer dos acima mencionados 1, 2 e 5, em que R^1 é

1) $-CONR^5R^6$ em que R^5 e R^6 são iguais ou diferentes e cada um é

- (a) um átomo de hidrogênio,
- (b) um grupo arila (o referido grupo arila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo:
- a) um grupo hidroxila,
- b) um átomo de halogênio,
- c) um grupo carboxila,
- d) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes se-

lecionados do seguinte grupo: (i) um átomo de halogênio, (ii) um grupo hidroxila, e (iii) um grupo C_{1-6} alcóxi), e

e) um grupo C_{1-6} alcóxi),

(c) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes grupos C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C_{1-6} alcóxi)),

(d) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo:

a) um grupo hidroxila,

b) um átomo de halogênio,

c) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) e (2): (1) um átomo de halogênio, e (2) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)),

d) $-NR^{20}R^{21}$ em que R^{20} e R^{21} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila, ou um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, ou R^{20} e R^{21} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (i) a (iv):

(i) um átomo de halogênio,

(ii) um grupo hidroxila,

(iii) um grupo oxo, e

(iv) um grupo C_{1-6} alcóxi),

e) um grupo C_{1-6} alcóxi, e

f) um grupo carboxila),

(e) $-S(=O)_2-R^9$ em que R^9 é um grupo arila (o referido grupo arila

- é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) e (2): (1) um átomo de halogênio, e (2) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)), ou um grupo C₁₋₆ alquila, ou
- (f) um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):
- a) um grupo C₁₋₆ alquila , e
- b) um grupo -CO-C₁₋₆ alquila, e
- c) um grupo oxo), ou
- (g) um grupo heterocíclico monocíclico insaturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio, ou
- (h) R⁵ e R⁶ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a i):
- a) um átomo de halogênio,
- b) um grupo hidroxila,
- c) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C₁₋₆ alcóxi),
- d) um grupo carboxila,
- e) um grupo -CO-C₁₋₆ alquila,
- f) -CO-NR²²R²³ em que R²² e R²³ são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C₁₋₆ alquila , ou R²² e R²³ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,
- g) um grupo oxo,

- h) $-NR^{24}R^{25}$ em que R^{24} e R^{25} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila, ou um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, ou R^{24} e R^{25} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, e
- 5 i) um grupo C_{1-6} alcóxi) (contanto que R^5 e R^6 não sejam simultaneamente átomos de hidrogênio),
- 2) $-COOR^{10}$ em que R^{10} é
- (a) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a d):
- 10 a) um grupo hidroxila,
- b) $-NR^{26}R^{27}$ em que R^{26} e R^{27} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{26} e R^{27} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,
- 15 c) um grupo C_{1-6} alcóxi, e
- d) um grupo arila), ou
- (b) um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):
- 20 a) um grupo C_{1-6} alquila,
- b) um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, e
- c) um grupo oxo),
- 25 3) $-COR^{11}$ em que R^{11} é
- (a) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a h):
- a) um átomo de halogênio,
- 30 b) um grupo hidroxila,
- c) $-NR^{28}R^{29}$ em que R^{28} e R^{29} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila, um grupo $-CO-C_{1-6}$

alquila, um grupo -CO-cicloalquila, ou um grupo -S(=O)₂-C₁₋₆ alquila, ou R²⁸ e R²⁹ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

- 5 d) -CO-NR³⁰R³¹ em que R³⁰ e R³¹ são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C₁₋₆ alquila, ou R³⁰ e R³¹ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

e) um grupo C₁₋₆ alcóxi,

- 10 f) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um átomo de halogênio, (ii) um grupo hidroxila, (iii) um grupo C₁₋₆ alcóxi, e (iv) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)),

- 15 g) um grupo carboxila, e

h) um grupo arilóxi),

(b) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) e b):

- 20 a) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) e (2): (1) um átomo de halogênio, e (2) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)), e

- 25 b) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C₁₋₆ alcóxi)), ou

- 30 (c) um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):

a) um grupo C₁₋₆ alquila,

- b) um grupo -CO-C_{1-6} alquila, e
- c) um grupo oxo),
- (d) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) a (3): (1) um átomo de halogênio, (2) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio), e (3) um grupo C_{1-6} alcóxi), ou
- (e) um grupo carboxila,
- 4) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (a) a (d):
- (a) um grupo carboxila,
- (b) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes $\text{-CO-NR}^{32}\text{R}^{33}$ em que R^{32} e R^{33} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C_{1-6} alcóxi), ou R^{32} e R^{33} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio),
- (c) $\text{-CO-NR}^{34}\text{R}^{35}$ em que R^{34} e R^{35} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{34} e R^{35} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, e
- (d) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: a) um átomo de halogênio, e b) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio))),
- 5) um grupo cicloalquila,
- 6) $\text{-S(=O)}_2\text{-R}^{12}$ em que R^{12} é um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos

- de halogênio), ou um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: a) um átomo de halogênio, e b) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)),
- 5 7) -C(=NCN)-R¹³ em que R¹³ é um grupo C₁₋₆ alquila ,
- 8) -C(=NCN)NR¹⁴R¹⁵ em que R¹⁴ e R¹⁵ são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C₁₋₆ alquila , ou R¹⁴ e R¹⁵ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, ou
- 10 9) um grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 5 membros ou 6 membros (o referido grupo heterocíclico é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (a) a (g):
- (a) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):
- 15 a) um átomo de halogênio,
- b) um grupo hidroxila, e
- c) um grupo C₁₋₆ alcóxi),
- 20 (b) um grupo cicloalquila,
- (c) um átomo de halogênio,
- (d) -CO-NR⁴⁵R⁴⁶ em que R⁴⁵ e R⁴⁶ são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C₁₋₆ alquila , ou R⁴⁵ e R⁴⁶ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,
- 25 (e) um grupo -COO-C₁₋₆ alquila,
- (f) um grupo ciano, e
- (g) um grupo C₁₋₆ alcóxi),
- ou um sal do mesmo.
- 30 9. Composto de qualquer dos acima mencionados 1 a 8, em que R² é um grupo ciclopropila ou um grupo 1-metilciclopropila, ou um sal do mesmo.

10. Composto de qualquer dos acima mencionados 1 a 9, em que R^3 e R^4 são iguais ou diferentes e cada um é

(1) um átomo de hidrogênio,

5 (2) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: 1) um átomo de halogênio, e 2) um grupo $-OCO-C_{1-6}$ alquila),

(3) um grupo arila (o referido grupo arila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes 1) a 5):

10 1) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (a) um átomo de halogênio, e (b) um grupo hidroxila),

2) um grupo C_{1-6} alcóxi (o referido grupo C_{1-6} alcóxi é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio),

3) um grupo carboxila,

15 4) um grupo $-COO-C_{1-6}$ alquila, e

5) um grupo ciano), ou

(4) um grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 5 membros ou 6 membros (o referido grupo heterocíclico é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: 1) 20 um átomo de halogênio, e 2) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)),

(contanto que R^3 e R^4 não sejam simultaneamente átomos de hidrogênio), ou um sal do mesmo.

25 11. O composto do acima mencionado 1, em que R^1 é

1) $-CONR^5R^6$ em que R^5 e R^6 são iguais ou diferentes e cada um é

(a) um átomo de hidrogênio,

30 (b) um grupo arila (o referido grupo arila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo:

a) um grupo hidroxila,

b) um átomo de halogênio,

- c) um grupo carboxila,
- d) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um átomo de halogênio, (ii) um grupo hidroxila, e (iii) um grupo C₁₋₆ alcóxi), e
- 5 e) um grupo C₁₋₆ alcóxi),
- (c) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes grupos C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um
- 10 grupo hidroxila, e (ii) um grupo C₁₋₆ alcóxi)),
- (d) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo:
- 15 a) um grupo hidroxila,
- b) um átomo de halogênio,
- c) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) e (2): (1) um átomo de halogênio, e (2) um grupo C₁₋₆ alquila
- 20 (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)),
- d) -NR²⁰R²¹ em que R²⁰ e R²¹ são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C₁₋₆ alquila, ou um grupo -CO-C₁₋₆ alquila, ou R²⁰ e R²¹ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de
- 25 nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (i) a (iv):
- (i) um átomo de halogênio,
- 30 (ii) um grupo hidroxila,
- (iii) um grupo oxo, e
- (iv) um grupo C₁₋₆ alcóxi),

- e) um grupo C_{1-6} alcóxi, e
 f) um grupo carboxila),
 (e) $-S(=O)_2-R^9$ em que R^9 é um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) e (2): (1) um átomo de halogênio, e (2) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)), ou um grupo C_{1-6} alquila, ou
- (f) um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):
- a) um grupo C_{1-6} alquila,
 b) um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, e
 c) um grupo oxo),
- (g) um grupo C_{1-6} alcóxi, ou
- (h) um grupo heterocíclico monocíclico insaturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio), ou
- (i) R^5 e R^6 opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a i):
- a) um átomo de halogênio,
 b) um grupo hidroxila,
 c) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um átomo de halogênio, (ii) um grupo hidroxila, e (iii) um grupo C_{1-6} alcóxi),
 d) um grupo carboxila,
 e) um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila,
 f) $-CO-NR^{22}R^{23}$ em que R^{22} e R^{23} são iguais ou diferentes e ca-

da um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila , ou R^{22} e R^{23} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

g) um grupo oxo,

5 h) $-NR^{24}R^{25}$ em que R^{24} e R^{25} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila , ou um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, ou R^{24} e R^{25} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, e

10 i) um grupo C_{1-6} alcóxi) (contanto que R^5 e R^6 não sejam simultaneamente átomos de hidrogênio),

2) $-COOR^{10}$ em que R^{10} é

(a) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a d):

a) um grupo hidroxila,

b) $-NR^{26}R^{27}$ em que R^{26} e R^{27} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila , ou R^{26} e R^{27} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles,

20 um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

c) um grupo C_{1-6} alcóxi, e

d) um grupo arila), ou

(b) um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):

a) um grupo C_{1-6} alquila ,

b) um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, e

c) um grupo oxo)),

3) $-COR^{11}$ em que R^{11} é

30 (a) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a h):

- a) um átomo de halogênio,
- b) um grupo hidroxila,
- c) $-NR^{28}R^{29}$ em que R^{28} e R^{29} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila, um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, um grupo $-CO-cicloalquila$, ou um grupo $-S(=O)_2-C_{1-6}$ alquila, ou R^{28} e R^{29} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,
- d) $-CO-NR^{30}R^{31}$ em que R^{30} e R^{31} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{30} e R^{31} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,
- e) um grupo C_{1-6} alcóxi,
- f) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um átomo de halogênio, (ii) um grupo hidroxila, (iii) um grupo C_{1-6} alcóxi, e (iv) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)),
- g) um grupo carboxila, e
- h) um grupo arilóxi),
- (b) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) e b):
- a) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) e (2): (1) um átomo de halogênio, e (2) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)), e
- b) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C_{1-6} alcóxi)), ou

(c) um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):

- 5 a) um grupo C_{1-6} alquila ,
 b) um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, e
 c) um grupo oxo),

 (d) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) a (3): (1) um átomo de halogênio, (2) um grupo C_{1-6} alquila (o
 10 referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio), e (3) um grupo C_{1-6} alcóxi), ou

- (e) um grupo carboxila,
 4) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos se-
 15 guintes (a) a (d):

- (a) um grupo carboxila,
 (b) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes $-CO-NR^{32}R^{33}$ em
 que R^{32} e R^{33} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio,
 20 um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C_{1-6} alcóxi), ou R^{32} e R^{33} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio),

- 25 (c) $-CO-NR^{34}R^{35}$ em que R^{34} e R^{35} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila , ou R^{34} e R^{35} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, e

- (d) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do se-
 30 guinte grupo: a) um átomo de halogênio, e b) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou

diferentes átomos de halogênio))),

5) um grupo cicloalquila,

6) $-S(=O)_2-R^{12}$ em que R^{12} é um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio), ou um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: a) um átomo de halogênio, e b) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)),

7) $-C(=NCN)-R^{13}$ em que R^{13} é um grupo C_{1-6} alquila ,

8) $-C(=NCN)NR^{14}R^{15}$ em que R^{14} e R^{15} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila , ou R^{14} e R^{15} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

9) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (a) a (f):

(a) um grupo carboxila,

(b) um átomo de halogênio,

(c) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: a) um grupo hidroxila, b) um átomo de halogênio, e c) um grupo C_{1-6} alcóxi),

(d) $-NR^{38}R^{39}$ em que R^{38} e R^{39} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila , um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, $-CO-NR^{40}R^{41}$ em que R^{40} e R^{41} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila , ou um grupo C_{1-6} alcóxi, ou R^{40} e R^{41} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, ou $-S(=O)_2-R^{42}$ em que R^{42} é um grupo C_{1-6} alquila), ou R^{38} e R^{39} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido

grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais grupos o-xo),

(e) $-\text{CO}-\text{NR}^{43}\text{R}^{44}$ em que R^{43} e R^{44} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{43} e R^{44} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles,

um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, e

(f) um grupo $-\text{COO}-\text{C}_{1-6}$ alquila), ou

10) um grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 5 membros ou 6 membros (o referido grupo heterocíclico é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (a) a (h):

(a) um grupo carboxila,

(b) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):

15 a) um átomo de halogênio,

b) um grupo hidroxila, e

c) um grupo C_{1-6} alcóxi),

(c) um grupo cicloalquila,

(d) um átomo de halogênio,

20 (e) $-\text{CO}-\text{NR}^{45}\text{R}^{46}$ em que R^{45} e R^{46} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{45} e R^{46} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

(f) um grupo $-\text{COO}-\text{C}_{1-6}$ alquila,

25 (g) um grupo ciano, e

(h) um grupo C_{1-6} alcóxi),

ou um sal do mesmo.

12. O composto do acima mencionado 1, ou um sal do mesmo, que é selecionado do seguinte:

30 (1) 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-3-(piridin-3-il)pirrolidina,

(2) cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-

carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(3) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-fluorofenilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(piridin-3-il)pirrolidina,

(4) 1-[1-(1-carbamoilpiperidin-4-il)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(5) 1-{1-[1-(2-carboxifenilcarbamoil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(6) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-hidroximetilfenilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(7) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(1-hidroximetilciclopropilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(8) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-hidroxietylcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(9) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-hidróxi-1,1-dimetiletílcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(10) 1-{1-[1-(2-acetilaminoetilcarbamoil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(11) cloridrato 1-{1-[1-(2-aminoetilcarbamoil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(12) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(1,1-dioxotiomorfolina-4-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(13) cloridrato 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-dimetilaminoetilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(14) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(15) 1-{1-[1-(azetidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(16) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(3-hidroxipirrolidina-1-carbonil)piperidin-

- 4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (17) Cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-piperidin-1-il-etilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 5 (18) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (19) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(3,3-difluoropirrolidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 10 (20) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(3-hidroxiazetidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (21) 1-(5-ciclopropil-1-{1-[(R)-3-hidroxipirrolidina-1-carbonil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 15 (22) 1-(5-ciclopropil-1-{1-[(S)-3-hidroxipirrolidina-1-carbonil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (23) 1-(5-ciclopropil-1-{1-[(S)-2-hidróxi-1-metiletilcarbamoil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 20 (24) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-hidroximetilpiperidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (25) 1-{1-[1-(4-carboxipiperidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 25 (26) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(3-oxopiperazina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (27) 1-(5-ciclopropil-1-{1-[(S)-2-hidroximetilpirrolidina-1-carbonil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 30 (28) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(3-hidroximetilazetidina-1-

carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(29) Cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-metilpiperazina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(30) Cloridrato 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-isopropilpiperazina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(31) 1-{1-[1-(4-acetilpiperazina-1-carbonil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(32) 1-(5-ciclopropil-1-{1-[(R)-3-hidroxipiperidina-1-carbonil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(33) 1-{1-[1-(4-carbamoilpiperidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(34) 1-{1-[1-(3-carbamoilazetidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(35) Cloridrato de 1-{1-[1-(4-aminopiperidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(36) Cloridrato de 1-{1-[1-(3-aminopirrolidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(37) Cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(piperidin-4-il-carbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(38) Cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-dimetilaminopiperidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(39) 1-{1-[1-(4-acetilaminopiperidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(40) 1-{1-[1-(3-acetilaminopirrolidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-5-

- ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (41) Cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(3-dimetilaminopirrolidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 5 (42) Cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(1-metilpiperidin-4-il-carbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (43) 1-{1-[1-(1-acetilpiperidin-4-il-carbamoil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 10 (44) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-oxopiperidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (45) 1-{1-[1-(3-acetilaminoazetidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (46) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(3-oxopirrolidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 15 (47) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (48) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 20 (49) 1-(5-ciclopropil-1-{1-[(S)-1-hidroximetil-2-metilpropilcarbamoil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (50) 1-(1-{1-[(S)-1-benzil-2-hidroxietilcarbamoil]piperidin-4-il}-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 25 (51) 1-(5-ciclopropil-1-{1-[(S)-2-hidróxi-1-feniletilcarbamoil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (52) 1-(5-ciclopropil-1-{1-[(S)-1-hidroximetil-3-metilbutilcarbamoil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 30 (53) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-hidroxifenilcarbamoil)piperidin-4-il]-

- 1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (54) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(1-hidroximetilciclopentilcarbamoil)]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (55) 1-[1-(1-benzenossulfonilaminocarbonil)piperidin-4-il]-5-
- 5 ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (56) 1-[5-ciclopropil-1-(1-metanossulfonilaminocarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (57) 1-[5-ciclopropil-1-(1-metoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 10 (58) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-hidroxietoxicarbonil)]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (59) Cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-dimetilaminoetoxicarbonil)]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 15 (60) Cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-piperidin-1-il-etoxicarbonil)]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (61) Cloridrato 1-{5-ciclopropil-1-[1-(piperidin-4-il-oxicarbonil)]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 20 (62) Cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(1-metilpiperidin-4-il-oxicarbonil)]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (63) 1-{1-[1-(1-acetilpiperidin-4-il-oxicarbonil)]piperidin-4-il}-5-
- 25 ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (64) 1-[1-(1-ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (65) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-hidroxiacetil)]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 30 (66) 1-(5-ciclopropil-1-{1-[1-(4-fluorofenil)ciclopropanocarbonil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (67) Cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-

- dimetilaminoacetil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (68) 1-{1-[1-(2-acetilaminoacetil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 5 (69) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(1-metilciclopropanocarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (70) 1-{1-[1-(2-acetilamino-2-metilpropionil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (71) 1-(1-[1-[(S)-2-acetilaminopropionil]piperidin-4-il]-5-
- 10 ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (72) 1-(1-[1-[(S)-2-acetilamino-3-metilbutiril]piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (73) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(3,3,3-trifluoropropionil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 15 (74) 1-(5-ciclopropil-1-[1-[(S)-5-oxopirrolidina-2-carbonil]piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (75) 1-{1-[1-(3-acetilaminopropionil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 20 (76) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(3-hidróxi-2,2-dimetilpropionil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (77) Cloridrato de 1-{1-[1-(2-aminoacetil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (78) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(1-hidroximetilciclopropanocarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 25 (79) Cloridrato de 1-{1-[1-(2-amino-2-metilpropionil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (80) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-hidroxibutiril)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 30 (81) Cloridrato de 1-(5-ciclopropil-1-[1-[(S)-pirrolidina-2-carbonil]piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

- (82) Cloridrato de 1-(5-ciclopropil-1-{1-[(S)-1-metilpirrolidina-2-carbonil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 5 (83) Cloridrato de 1-{1-[1-(3-aminopropionil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (84) Cloridrato de 1-(1-{1-[(S)-2-amino-3-metilbutiril]piperidin-4-il}-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (85) Cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-metilaminoacetil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 10 (86) Cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(piperidina-4-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (87) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-isobutirilaminoacetil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 15 (88) 1-{1-[1-(2-ciclopropanocarbonilaminoacetil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (89) 1-(1-{1-[(S)-1-acetilpirrolidina-2-carbonil]piperidin-4-il}-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 20 (90) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-metanossulfonilaminoacetil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (91) 1-{1-[1-(1-acetilpiperidina-4-carbonil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (92) Cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(1-metilpiperidina-4-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 25 (93) 1-{1-[1-(3-carbamoilpropionil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (94) Cloridrato de 1-[1-(1-carbamoilmetilpiperidin-4-il)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 30 (95) Cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(1-metilcarbamoilmetilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-

trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(96) Cloridrato de 1-{1-[1-(1-carbamoil-1-metiletil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(97) Cloridrato de 1-{1-[1-(2-carbamoiletil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(98) Cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(1-ciclopropilmetilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(99) Cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(100) Cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(1-dimetilcarbamoilmetilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(101) Cloridrato de 1-[1-(1-carboximetilpiperidin-4-il)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(102) Cloridrato de 1-[1-(1-carboxietilpiperidin-4-il)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(103) Cloridrato de 1-{1-[1-(1-carbamoiletil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(104) Cloridrato 1-{1-[1-(2-carbóxi-2-metilpropil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(105) Cloridrato de 1-{1-[1-(2-carbamoil-2-metilpropil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(106) Cloridrato de 1-{1-[1-(1-carbamoilciclopropilmetil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(107) Cloridrato de 1-(5-ciclopropil-1-{1-[1-(2-hidroxietilcarbamoil)ciclopropilmetil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(108) 1-[5-ciclopropil-1-(1-trifluorometanossulfonilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(109) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2,2,2-trifluoroetanossulfonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

- (110) 1-{1-[1-(1-cianoiminoetil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (111) 1-(1-{1-[cianoimino(metilamino)metil]piperidin-4-il}-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 5 (112) 1-{1-[1-(N-cianocarbamimidoil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (113) Ácido 4-(4-{5-ciclopropil-4-[3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina-1-carbonil]pirazol-1-il)piperidin-1-il)benzoico,
- (114) Ácido 3-(4-{5-ciclopropil-4-[3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina-1-carbonil]pirazol-1-il)piperidin-1-il)benzoico,
- 10 (115) Ácido 5-(4-{5-ciclopropil-4-[3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina-1-carbonil]pirazol-1-il)piperidin-1-il)tiofeno-2-carboxílico,
- (116) Ácido 2-(4-{5-ciclopropil-4-[3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina-1-carbonil]pirazol-1-il)piperidin-1-il)tiazol-4-carboxílico,
- 15 (117) Cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (118) Cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(5-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 20 (119) Cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(5-hidroximetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (120) Cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(5-trifluorometil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 25 (121) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-fluorofenilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(R)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (122) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(1-metilciclopropilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(R)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 30 (123) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(1-isopropilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(R)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

- (124) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-fluorofenilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (125) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(1-isopropilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 5 (126) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(1-metilciclopropilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (127) Cloridrato de (-)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroximetil-1-{5-(1-metilciclopropil)-1-[1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}pirrolidina,
- 10 (128) Cloridrato de (+)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroximetil-1-{5-(1-metilciclopropil)-1-[1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}pirrolidina,
- (129) Cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(1-pirazin-2-il-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 15 (130) 1-[1-(trans-4-carbamoilciclo-hexil)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (131) 1-[5-ciclopropil-1-(trans-4-ureidociclo-hexil)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (132) 1-{5-ciclopropil-1-[trans-4-(1H-tetrazol-5-il)ciclo-hexil]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 20 (133) 1-{5-(1-metilciclopropil)-1-[1-(4-trifluorometilfenilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(piridin-3-il)pirrolidina,
- (134) 1-{1-[1-(2-fluorofenilcarbamoil)piperidin-4-il]-5-(1-metoxiciclopropil)-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina,
- 25 (135) 1-{1-[1-(2-fluorofenilcarbamoil)piperidin-4-il]-5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-4-carbonil}-3-fenil-3-trifluorometil-pirrolidina,
- (136) 3-(2-clorofenil)-1-{5-ciclopropil-1-[1-(2,4-difluorofenilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}pirrolidina,
- (137) 3-(2-cloropiridin-3-il)-1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-fluorofenilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}pirrolidina,
- 30 (138) 1-{1-[1-(2-fluorofenilcarbamoil)piperidin-4-il]-5-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(piridin-3-il)pirrolidina,

- (139) 1-{5-ciclo-hexil-1-[1-(2-fluorofenilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(piridin-3-il)pirrolidina,
- (140) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-fluorofenilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(2-trifluorometoxifenil)pirrolidina,
- 5 (141) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-trifluorometilfenilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina,
- (142) 1-(5-ciclopropil-1-{1-[(S)-1-carbóxi-2-metil-propil)metilcarbamoil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina,
- 10 (143) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-fluorofenilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-3-metóxi-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina,
- (144) 1-{1-[1-(2-fluorofenilcarbamoil)piperidin-4-il]-5-(1-hidroximetilciclopropil)-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina,
- 15 (145) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(tiazol-2-ilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina,
- (146) 1-{1-[1-(isopropoxicarbamoil)piperidin-4-il]-5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina,
- 20 (147) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-fluorobenzilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina,
- (148) 1-{1-[1-(2,3-di-hidroindol-1-carbonil)piperidin-4-il]-5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(piridin-3-il)pirrolidina,
- (149) 1-{1-[1-(2,3-di-hidro[1,4]oxazina-4-carbonil)piperidin-4-il]-5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(piridin-3-il)pirrolidina,
- 25 (150) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2,6-dicloropiridin-3-ilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina,
- (151) 1-{5-(1-metilciclopropil)-1-[1-(2,3,4,5-tetra-hidrobenzo[b]azepina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(piridin-3-il)pirrolidina,
- 30 (152) 4-(4-{5-ciclopropil-4-[3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina-1-

- carbonil]pirazol-1-il)piperidin-1-il)benzoato de etila,
- (153) 1-[1-(1-benziloxycarbonil-piperidin-4-il)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-3-(piridin-3-il)pirrolidina,
- (154) 1-{1-[1-(3-carbóxi-3-metil-butiril)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina,
- 5 (155) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-fenoxiacetil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(piridin-3-il)pirrolidina,
- (156) 1-{1-[1-(3-clorobenzoil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(piridin-3-il)pirrolidina,
- 10 (157) 1-{1-[1-(2-clorobenzoil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(piridin-3-il)pirrolidina,
- (158) 1-[5-ciclopropil-1-(1-oxalilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina,
- (159) 1-{1-[1-(4-clorobenzoil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(piridin-3-il)pirrolidina,
- 15 (160) 1-(5-ciclopropil-1-{1-[2-(4-fluorofenil)acetil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-3-(piridin-3-il)pirrolidina,
- (161) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(3-trifluorometilbenzoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(piridin-3-il)pirrolidina,
- 20 (162) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(3-metoxibenzoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(piridin-3-il)pirrolidina,
- (163) Cloridrato de 1-{1-[1-(4-fluorobenzil)piperidin-4-il]-5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina,
- (164) 1-[1-(1-benzenossulfonil-piperidin-4-il)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-3-(piridin-3-il)pirrolidina,
- 25 (165) 1-{1-[1-(4-carbamoilfenil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina,
- (166) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-hidroximetilfenil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina,
- 30 (167) 1-{1-[1-(5-carbamoil-piridin-2-il)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina,
- (168) 1-{1-[1-(4-aminofenil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-

- 4-carbonil}-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina,
 (169) 1-(5-ciclopropil-1-{1-[4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)fenil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina,
 (170) 1-(5-ciclopropil-1-{1-[4-(3-metoxiureido)fenil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina,
 5 (171) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-metanossulfonilaminofenil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina,
 (172) 1-[1-(1-etoxicarbamoilpiperidin-4-il)-5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-4-carbonil]-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina,
 10 (173) 1-[1-(5-cloropiridin-2-il)azetidin-3-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina,
 (174) 1-{1-[1-(5-cloro-piridin-2-il)piperidin-4-il]-5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-4-carbonil}-3-metoximetil-3-fenilpirrolidina,
 15 (175) 1-{1-[1-(5-ciano-piridin-2-il)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina,
 (176) Cloridrato de 3-(2-acetoxietil)-3-(4-fluorofenil)-1-{5-(1-metilciclopropil)-1-[1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}pirrolidina,
 20 (177) Cloridrato de {(3S*,4R*)-3-metil-1-{5-(1-metilciclopropil)-1-[1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-4-fenilpirrolidina,
 (178) 6-(4-{5-ciclopropil-4-[3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina-1-carbonil]pirazol-1-il}piperidin-1-il) nicotinato de metila,
 (179) 2-{1-[5-(1-metilciclopropil)-1-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]pirrolidin-3-il}benzoato de metila,
 25 (180) Cloridrato de 3-(2-hidroximetilfenil)-1-{5-(1-metilciclopropil)-1-[1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}pirrolidina,
 (181) 1-[5-ciclopropil-1-(1-piridin-2-il-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-3-hidróxi-3-(piridin-3-il)pirrolidina,
 30 (182) 1-{1-[1-(4-acetilaminofenil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina,

(183) 4-(4-{5-ciclopropil-4-[3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina-1-carbonil]pirazol-1-il}piperidin-1-il)-3-fluorobenzoato de sódio,

(184) 3-(2-cianofenil)-1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-fluorofenilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}pirrolidina,

5 (185) Cloridrato de 3-hidroximetil-1-[1-[1-(4-metoxipirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-4-carbonil]-3-fenilpirrolidina,

(186) Cloridrato de 3-(3,5-difluorofenil)-3-hidroximetil-1-{5-(1-metilciclopropil)-1-[1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}pirrolidina,

10 (187) 1-{1-[1-(3-cloro-piridin-2-il)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(piridin-3-il)pirrolidina,

(188) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-fluorofenilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(tiazol-2-il)pirrolidina,

15 (189) Ácido (S)-2-[(trans-4-{5-ciclopropil-4-[3-(2-trifluorometilfenil)-pirrolidina-1-carbonil]-pirazol-1-il}-ciclo-hexanocarbonil)-metil-amino]-3-metilbutírico,

(190) 1-{5-(1-metilciclopropil)-1-[trans-4-(2-fluorofenilcarbamoil)ciclo-hexil]-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina, e

20 (191) Ácido cis-4-{5-(1-metilciclopropil)-4-[3-(2-trifluorometilfenil)-pirrolidina-1-carbonil]-pirazol-1-il}-ciclo-hexanocarboxílico.

13. Uma composição farmacêutica compreendendo um composto de qualquer dos acima mencionados 1 a 12 ou um sal do mesmo.

25 14. Um inibidor de 11bHSD1 compreendendo um composto de qualquer dos acima mencionados 1 a 12 ou um sal do mesmo.

15. Um agente para o tratamento ou profilaxia de uma patologia envolvendo glicocorticoide, que compreende um composto de qualquer dos acima mencionados 1 a 12 ou um sal do mesmo.

30 16. O agente do acima mencionado 15, em que a patologia envolvendo glicocorticoide é

(1) uma doença metabólica incluindo diabetes, resistência à insulina, complicações diabéticas, obesidade, hiperlipidemia, hipertensão ou

fígado adiposo,

(2) a síndrome metabólica,

(3) um evento vascular fatal incluindo infarto cardíaco ou apoplexia cerebral,

5 (4) hiperorexia,

(5) uma doença neurodisfuncional incluindo disgnosia, doenças neurodegenerativas, distúrbios emocionais, esquizofrenia ou estimulação de apetite,

(6) uma doença associada com função imune diminuída,

10 (7) glaucoma, ou

(8) osteoporose.

17. Um método de inibir 11 β HSD1, que compreende administrar uma quantidade farmacologicamente eficaz de um composto de qualquer dos acima mencionados 1 a 12 ou um sal do mesmo.

15 18. Um método de tratar ou prevenir uma patologia envolvendo glicocorticoide, que compreende administrar uma quantidade farmacologicamente eficaz de um composto de qualquer dos acima mencionados 1 a 12 ou um sal do mesmo.

20 19. O método do acima mencionado 18, em que a patologia envolvendo glicocorticoide é

(1) uma doença metabólica incluindo diabetes, resistência à insulina, complicações diabéticas, obesidade, hiperlipidemia, hipertensão ou fígado adiposo,

(2) a síndrome metabólica,

25 (3) um evento vascular fatal incluindo infarto cardíaco ou apoplexia cerebral,

(4) hiperorexia,

(5) uma doença neurodisfuncional incluindo disgnosia, doenças neurodegenerativas, distúrbios emocionais, esquizofrenia ou estimulação de
30 apetite,

(6) uma doença associada com função imune diminuída,

(7) glaucoma, ou

(8) osteoporose.

20. Uso de um composto de qualquer dos acima mencionados 1 a 12 ou um sal do mesmo para a produção de um inibidor de 11bHSD1.

21. Uso de um composto de qualquer dos acima mencionados 1 a 12 ou um sal do mesmo para a produção de um agente para o tratamento ou profilaxia de uma patologia envolvendo glicocorticoide.

22. Uso do acima mencionado 21, em que a patologia envolvendo glicocorticoide é

(1) uma doença metabólica incluindo diabetes, resistência à insulina, complicações diabéticas, obesidade, hiperlipidemia, hipertensão ou fígado adiposo,

(2) a síndrome metabólica,

(3) um evento vascular fatal incluindo infarto cardíaco ou apoplexia cerebral,

(4) hiperorexia,

(5) uma doença neurodisfuncional incluindo disgnosia, doenças neurodegenerativas, distúrbios emocionais, esquizofrenia ou estimulação de apetite,

(6) uma doença associada com função imune diminuída,

(7) glaucoma, ou

(8) osteoporose.

23. Uma embalagem comercial compreendendo um assunto escrito estabelecendo que a composição farmacêutica do acima mencionado 13 pode ou deve ser usada para o tratamento ou profilaxia de uma doença selecionada de

(1) uma doença metabólica incluindo diabetes, resistência à insulina, complicações diabéticas, obesidade, hiperlipidemia, hipertensão ou fígado adiposo,

(2) a síndrome metabólica,

(3) um evento vascular fatal incluindo infarto cardíaco ou apoplexia cerebral,

(4) hiperorexia,

(5) uma doença neurodisfuncional incluindo disgnosia, doenças neurodegenerativas, distúrbios emocionais, esquizofrenia ou estimulação de apetite,

- 5 (6) uma doença associada com função imune diminuída,
 (7) glaucoma, ou
 (8) osteoporose.

24. A composição farmacêutica do acima mencionado 13, a ser usada em combinação com 1 a 3 agentes selecionados dos seguintes (1) a (5):

- 10 (1) Um agente para o tratamento ou profilaxia de hiperlipidemia,
 (2) Um agente para o tratamento ou profilaxia de obesidade,
 (3) Um agente para o tratamento ou profilaxia de diabetes,
 (4) Um agente para o tratamento ou profilaxia of complicações diabéticas,

- 15 (5) Um agente para o tratamento ou profilaxia de hipertensão.

25. O inibidor de 11 β HSD1 do acima mencionado 14, a ser usado em combinação com 1 a 3 agentes selecionados dos seguintes (1) a (5):

- 20 (1) Um agente para o tratamento ou profilaxia de hiperlipidemia,
 (2) Um agente para o tratamento ou profilaxia de obesidade,
 (3) Um agente para o tratamento ou profilaxia de diabetes,
 (4) Um agente para o tratamento ou profilaxia de complicações diabéticas,

- (5) Um agente para o tratamento ou profilaxia de hipertensão.

25 26. O agente do acima mencionado 15 ou 16, que deve ser usado em combinação com 1 a 3 agentes selecionados dos seguintes (1) a (5):

- 30 (1) Um agente para o tratamento ou profilaxia de hiperlipidemia,
 (2) Um agente para o tratamento ou profilaxia de obesidade,
 (3) Um agente para o tratamento ou profilaxia de diabetes,
 (4) Um agente para o tratamento ou profilaxia de complicações diabéticas,

- (5) Um agente para o tratamento ou profilaxia de hipertensão.

27. O método do acima mencionado 17, também compreendendo administrar 1 a 3 agentes selecionados dos seguintes (1) a (5):

- 5
- (1) Um agente para o tratamento ou profilaxia de hiperlipidemia,
 - (2) Um agente para o tratamento ou profilaxia de obesidade,
 - (3) Um agente para o tratamento ou profilaxia de diabetes,
 - (4) Um agente para o tratamento ou profilaxia de complicações diabéticas,
 - (5) Um agente para o tratamento ou profilaxia de hipertensão.

28. Um agente farmacêutico compreendendo 1 a 3 agentes selecionados dos seguintes (1) a (5) e um composto de qualquer dos acima mencionados 1 a 12 ou um sal do mesmo em combinação :

- 10
- (1) Um agente para o tratamento ou profilaxia de hiperlipidemia,
 - (2) Um agente para o tratamento ou profilaxia de obesidade,
 - (3) Um agente para o tratamento ou profilaxia de diabetes,
 - (4) Um agente para o tratamento ou profilaxia de complicações diabéticas,
 - (5) Um agente para o tratamento ou profilaxia de hipertensão.

29. Um método de tratar ou prevenir a patologia envolvendo glicocorticoide do acima mencionado 18 ou 19, que também compreende administrar 1 a 3 agentes selecionados dos seguintes (1) a (5):

- 20
- (1) Um agente para o tratamento ou profilaxia de hiperlipidemia,
 - (2) Um agente para o tratamento ou profilaxia de obesidade,
 - (3) Um agente para o tratamento ou profilaxia de diabetes,
 - (4) Um agente para o tratamento ou profilaxia de complicações diabéticas,
 - (5) Um agente para o tratamento ou profilaxia de hipertensão.

30. O uso do acima mencionado 20, que deve ser combinado com o uso de 1 a 3 agentes selecionados dos seguintes (1) a (5):

- 30
- (1) Um agente para o tratamento ou profilaxia de hiperlipidemia,
 - (2) Um agente para o tratamento ou profilaxia de obesidade,
 - (3) Um agente para o tratamento ou profilaxia de diabetes,
 - (4) Um agente para o tratamento ou profilaxia de complicações

diabéticas,

(5) Um agente para o tratamento ou profilaxia de hipertensão.

31. O uso do acima mencionado 21 ou 22, que deve ser combinado com o uso de 1 a 3 agentes selecionados dos seguintes (1) a (5):

- 5 (1) Um agente para o tratamento ou profilaxia de hiperlipidemia,
 (2) Um agente para o tratamento ou profilaxia de obesidade,
 (3) Um agente para o tratamento ou profilaxia de diabetes,
 (4) Um agente para o tratamento ou profilaxia de complicações

diabéticas,

- 10 (5) Um agente para o tratamento ou profilaxia de hipertensão.

32. A composição farmacêutica do acima mencionado 13, que é usado para impedir o nível de glicocorticoide sanguíneo de aumentar usando em combinação com um agente farmacêutico elevando o nível de glicocorticoide sanguíneo.

- 15 33. O inibidor de 11 β HSD1 do acima mencionado 14, que é usado para impedir o nível de glicocorticoide sanguíneo de aumentar usando em combinação com um agente farmacêutico elevando o nível de glicocorticoide sanguíneo.

- 20 34. O método do acima mencionado 17, que também compreende administrar um agente farmacêutico elevando o nível de glicocorticoide sanguíneo.

35. O uso do acima mencionado 21, para suprimir o nível de Glicocorticoide sanguíneo de aumentar usando em combinação com um agente farmacêutico elevando o nível de glicocorticoide sanguíneo.

- 25 36. Um método para suprimir o nível de glicocorticoide sanguíneo de aumentar, que compreende administrar um agente farmacêutico elevando o nível de glicocorticoide sanguíneo e o inibidor 11 β HSD1 do acima mencionado 14.

37. 2-[(S)-2-nitro-1-(2-trifluorometilfenil)etil]malonato de dimetila.

- 30 38. (S)-2-oxo-4-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina-3-carboxilato de metila.

39. (S)-4-(2-trifluorometilfenil)pirrolidin-2-ona.

40. (S)-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina ou um sal do mesmo.

41. Método de produzir 2-[(S)-2-nitro-1-(2-trifluorometilfenil)etil] malonato de dimetila, que compreende a etapa para reagir 1-((E)-2-nitrovinil)-2-trifluorometilbenzeno com malonato de dimetila na presença de
5 1-(3,5-bis-trifluorometilfenil)-3-((1S,2S)-2-dimetilaminociclo-hexil)-tiouréia.

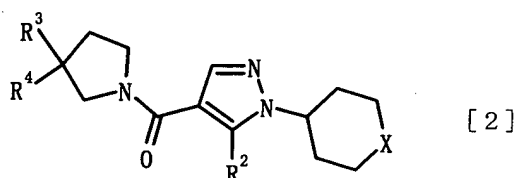
42. Um método para produzir (S)-2-oxo-4-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina-3-carboxilato de metila, que compreende a etapa para redução e fechamento de anel de 2-[(S)-2-nitro-1-(2-trifluorometilfenil)etil]malonato de dimetila.

10 43. Método de produzir (S)-4-(2-trifluorometilfenil)pirrolidin-2-ona, que compreende a etapa para hidrólise e descarboxilação de (S)-2-oxo-4-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina-3-carboxilato de metila.

44. Método de produzir um sal de (S)-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina, que compreende a etapa para reduzir (S)-4-(2-trifluorometilfenil)pirrolidin-2-ona e a etapa para tratar o composto resultante com um ácido para formar um sal.
15

A presente invenção também abrange o seguinte.

45. Um composto representado pela seguinte fórmula [2]:



em que

20

-X- é

(1) -N(R¹)- em que R¹ é

1) um átomo de hidrogênio,

2) -CONR⁵R⁶ em que R⁵ e R⁶ são iguais ou diferentes e cada

um é

25

(a) um átomo de hidrogênio,

(b) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo:

- a) um grupo hidroxila,
- b) um átomo de halogênio,
- c) um grupo carboxila,
- d) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcio-
- 5 nalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes se-
- leccionados do seguinte grupo: (i) um átomo de halogênio, (ii) um grupo hi-
- droxila, e (iii) um grupo C₁₋₆ alcóxi), e
- e) um grupo C₁₋₆ alcóxi),
- (c) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcio-
- 10 nalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes grupos C₁₋₆ alqui-
- la (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais,
- iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um
- grupo hidroxila, e (ii) um grupo C₁₋₆ alcóxi)),
- (d) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcio-
- 15 nalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes se-
- leccionados do seguinte grupo:
- a) um grupo hidroxila,
- b) um átomo de halogênio,
- c) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substi-
- 20 tuído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos
- seguintes (1) e (2): (1) um átomo de halogênio, e (2) um grupo C₁₋₆ alquila
- (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais,
- iguais ou diferentes átomos de halogênio)),
- d) -NR²⁰R²¹ em que R²⁰ e R²¹ são iguais ou diferentes e cada
- 25 um é um átomo de hidrogênio, um grupo C₁₋₆ alquila , ou um grupo -CO-C₁₋₆
- alquila, ou R²⁰ e R²¹ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de
- nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado con-
- tendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído
- por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguin-
- 30 tes (i) a (iv):
- (i) um átomo de halogênio,
- (ii) um grupo hidroxila,

- (iii) um grupo oxo, e
- (iv) um grupo C₁₋₆ alcóxi),
- e) um grupo C₁₋₆ alcóxi, e
- f) um grupo carboxila),
- 5 (e) -S(=O)₂-R⁹ em que R⁹ é um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) e (2): (1) um átomo de halogênio, e (2) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)), ou um grupo C₁₋₆ alquila , ou
- 10 (f) um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):
 - a) um grupo C₁₋₆ alquila ,
 - 15 b) um grupo -CO-C₁₋₆ alquila, e
 - c) um grupo oxo), ou
 - (g) R⁵ e R⁶ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, ou um grupo heterocíclico que é um anel fundido do referido heterociclo e um anel de carbono (ambos os referidos grupos heterocíclicos são opcionalmente substituídos por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a i):
 - 20 a) um átomo de halogênio,
 - b) um grupo hidroxila,
 - 25 c) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um átomo de halogênio, (ii) um grupo hidroxila, e (iii) um grupo C₁₋₆ alcóxi),
 - d) um grupo carboxila,
 - 30 e) um grupo -CO-C₁₋₆ alquila,
 - f) -CO-NR²²R²³ em que R²² e R²³ são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C₁₋₆ alquila , ou R²² e R²³

opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

g) um grupo oxo,

h) $-NR^{24}R^{25}$ em que R^{24} e R^{25} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila, ou um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, ou R^{24} e R^{25} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, e

i) um grupo C_{1-6} alcóxi),

3) $-COOR^{10}$ em que R^{10} é

(a) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):

a) um grupo hidroxila,

b) $-NR^{26}R^{27}$ em que R^{26} e R^{27} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{26} e R^{27} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, e

c) um grupo C_{1-6} alcóxi), ou

(b) um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):

a) um grupo C_{1-6} alquila,

b) um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, e

c) um grupo oxo),

4) $-COR^{11}$ em que R^{11} é

(a) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a g):

a) um átomo de halogênio,

b) um grupo hidroxila,

c) $-NR^{28}R^{29}$ em que R^{28} e R^{29} são iguais ou diferentes e cada

um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila, um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, um grupo $-CO$ -cicloalquila, ou um grupo $-S(=O)_2-C_{1-6}$ alquila, ou R^{28} e R^{29} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

- 5 d) $-CO-NR^{30}R^{31}$ em que R^{30} e R^{31} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{30} e R^{31} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

e) um grupo C_{1-6} alcóxi,

- 10 f) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um átomo de halogênio, (ii) um grupo hidroxila, (iii) um grupo C_{1-6} alcóxi, e (iv) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)), e
- 15

g) um grupo carboxila),

(b) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) e b):

- 20 a) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) e (2): (1) um átomo de halogênio, e (2) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)), e

- 25 b) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C_{1-6} alcóxi)), ou

- (c) um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):
- 30

a) um grupo C_{1-6} alquila.

b) um grupo -CO-C_{1-6} alquila, e

c) um grupo oxo),

5 5) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (a) a (d):

(a) um grupo carboxila,

(b) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes $\text{-CO-NR}^{32}\text{R}^{33}$ em que R^{32} e R^{33} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio,
10 um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C_{1-6} alcóxi), ou R^{32} e R^{33} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio),

15 (c) $\text{-CO-NR}^{34}\text{R}^{35}$ em que R^{34} e R^{35} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{34} e R^{35} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, e

(d) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: a) um átomo de halogênio, e b) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio))),
20

6) um grupo cicloalquila,

25 7) $\text{-S(=O)}_2\text{-R}^{12}$ em que R^{12} é um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio), ou um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: a) um átomo de halogênio, e b) um grupo
30 C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)),

8) -C(=NCN)-R^{13} em que R^{13} é um grupo C_{1-6} alquila,

9) $-C(=NCN)NR^{14}R^{15}$ em que R^{14} e R^{15} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{14} e R^{15} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

5 10) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (a) a (f):

(a) um grupo carboxila,

(b) um átomo de halogênio,

10 (c) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: a) um grupo hidroxila, b) um átomo de halogênio, e c) um grupo C_{1-6} alcóxi),

(d) $-NR^{38}R^{39}$ em que R^{38} e R^{39} são iguais ou diferentes e cada
 15 um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila, um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, $-CO-NR^{40}R^{41}$ em que R^{40} e R^{41} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila, ou um grupo C_{1-6} alcóxi, ou R^{40} e R^{41} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitro-
 20 gênio, ou $-S(=O)_2-R^{42}$ em que R^{42} é um grupo C_{1-6} alquila), ou R^{38} e R^{39} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais grupos o-
 xo),

25 (e) $-CO-NR^{43}R^{44}$ em que R^{43} e R^{44} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{43} e R^{44} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, e

(f) um grupo $-COO-C_{1-6}$ alquila), ou

30 11) um grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 5 membros ou 6 membros (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos se-

guintes (a) a (g):

(a) um grupo carboxila,

(b) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes se-

5 lecionados dos seguintes a) a c):

a) um átomo de halogênio,

b) um grupo hidroxila, e

c) um grupo C_{1-6} alcóxi),

(c) um grupo cicloalquila,

10 (d) um átomo de halogênio,

(e) $-CO-NR^{45}R^{46}$ em que R^{45} e R^{46} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{45} e R^{46} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

15 (f) um grupo $-COO-C_{1-6}$ alquila, e

(g) um grupo ciano), ou

(2) $-C(R^7R^8)-$ em que R^7 e R^8 são iguais ou diferentes e cada um é

1) um átomo de hidrogênio,

2) $-NR^{16}R^{17}$ em que R^{16} e R^{17} são iguais ou diferentes e cada
 20 um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila, ou $-CO-NR^{36}R^{37}$ em que R^{36} e R^{37} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{36} e R^{37} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, ou R^{16} e R^{17} opcionalmente formam, junta-
 25 mente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

3) $-CONR^{18}R^{19}$ em que R^{18} e R^{19} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais grupos carboxila), ou
 30 um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (a) um átomo de halogênio, e (b) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6}

alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio), ou R^{18} e R^{19} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

5 4) um grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 5 membros ou 6 membros, ou

5) um grupo carboxila;

R^2 é

10 (1) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes grupos C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (a) um grupo hidroxila, e (b) um grupo C_{1-6} alcóxi)); e

R^3 e R^4 são iguais ou diferentes e cada um é

15 (1) um átomo de hidrogênio,

(2) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: 1) um átomo de halogênio, 2) um grupo hidroxila, e 3) um grupo C_{1-6} alcóxi),

20 (3) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes 1) a 6):

1) um átomo de halogênio,

25 2) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (a) um átomo de halogênio, (b) um grupo hidroxila, e (c) um grupo C_{1-6} alcóxi),

30 3) um grupo C_{1-6} alcóxi (o referido grupo C_{1-6} alcóxi é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio),

4) um grupo carboxila,

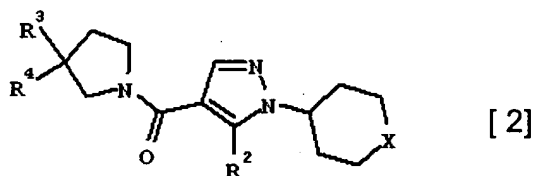
5) um grupo $-COO-C_{1-6}$ alquila, e

6) um grupo ciano), ou

(4) um grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 5 membros ou 6 membros (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: 1) um átomo de halogênio, e 2) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)),

ou um sal do mesmo.

46. O composto do acima mencionado 45, que é representado pela seguinte fórmula [2]:



em que

-X- é

(1) -N(R¹)- em que R¹ é

1) um átomo de hidrogênio,

2) -CONR⁵R⁶ em que R⁵ e R⁶ são iguais ou diferentes e cada um é

(a) um átomo de hidrogênio,

(b) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo:

a) um grupo hidroxila,

b) um átomo de halogênio,

c) um grupo carboxila,

d) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um átomo de halogênio, (ii) um grupo hidroxila, e (iii) um grupo C₁₋₆ alcóxi), e

e) um grupo C₁₋₆ alcóxi),

(c) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes grupos C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C₁₋₆ alcóxi)),

(d) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo:

a) um grupo hidroxila,

b) um átomo de halogênio,

c) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) e (2): (1) um átomo de halogênio, e (2) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)),

d) -NR²⁰R²¹ em que R²⁰ e R²¹ são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C₁₋₆ alquila, ou um grupo -CO-C₁₋₆ alquila, ou R²⁰ e R²¹ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (i) a (iv):

(i) um átomo de halogênio,

(ii) um grupo hidroxila,

(iii) um grupo oxo, e

(iv) um grupo C₁₋₆ alcóxi), e

e) um grupo C₁₋₆ alcóxi),

(e) -S(=O)₂-R⁹ em que R⁹ é um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) e (2): (1) um átomo de halogênio, e (2) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)), ou um gru-

po C₁₋₆ alquila , ou

(f) um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):

- 5 a) um grupo C₁₋₆ alquila ,
 b) um grupo -CO-C₁₋₆ alquila, e
 c) um grupo oxo), ou

(g) R⁵ e R⁶ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado con-
 10 tendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a i):

- a) um átomo de halogênio,
 b) um grupo hidroxila,
 15 c) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C₁₋₆ alcóxi),

- d) um grupo carboxila,
 20 e) um grupo -CO-C₁₋₆ alquila,
 f) -CO-NR²²R²³ em que R²² e R²³ são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C₁₋₆ alquila , ou R²² e R²³ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

- 25 g) um grupo oxo,
 h) -NR²⁴R²⁵ em que R²⁴ e R²⁵ são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C₁₋₆ alquila , ou um grupo -CO-C₁₋₆ alquila, ou R²⁴ e R²⁵ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado con-
 30 tendo nitrogênio, e

- i) um grupo C₁₋₆ alcóxi),
 3) -COOR¹⁰ em que R¹⁰ é,

(a) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):

- 5 a) um grupo hidroxila,
 b) $-NR^{26}R^{27}$ em que R^{26} e R^{27} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{26} e R^{27} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, e

- c) um grupo C_{1-6} alcóxi), ou
 10 (b) um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):

- a) um grupo C_{1-6} alquila,
 b) um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, e
 15 c) um grupo oxo),
 4) $-COR^{11}$ em que R^{11} é,

- (a) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a e):

- 20 a) um átomo de halogênio,
 b) um grupo hidroxila,
 c) $-NR^{28}R^{29}$ em que R^{28} e R^{29} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila, um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, um grupo $-CO$ -cicloalquila, ou um grupo $-S(=O)_2-C_{1-6}$ alquila, ou R^{28}
 25 e R^{29} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

- d) $-CO-NR^{30}R^{31}$ em que R^{30} e R^{31} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{30} e R^{31} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles,
 30 um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, e

- e) um grupo C_{1-6} alcóxi),
 (b) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcio-

nalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) e b):

5 a) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) e (2): (1) um átomo de halogênio, e (2) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)), e

10 b) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C₁₋₆ alcóxi)), ou

(c) um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):

15 a) um grupo C₁₋₆ alquila ,

b) um grupo -CO-C₁₋₆ alquila, e

c) um grupo oxo),

5) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (a) a (c):

(a) um grupo carboxila,

25 (b) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes -CO-NR³²R³³ em que R³² e R³³ são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C₁₋₆ alcóxi), ou R³² e R³³ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio), e

30 (c) -CO-NR³⁴R³⁵ em que R³⁴ e R³⁵ são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C₁₋₆ alquila , ou R³⁴ e R³⁵ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles,

um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio),

6) um grupo cicloalquila,

7) $-S(=O)_2-R^{12}$ em que R^{12} é um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio),

8) $-C(=NCN)-R^{13}$ em que R^{13} é um grupo C_{1-6} alquila ,

9) $-C(=NCN)NR^{14}R^{15}$ em que R^{14} e R^{15} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila , ou R^{14} e R^{15} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

10) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) a (3): (1) um átomo de halogênio, (2) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio), e (3) um grupo carboxila), ou

11) um grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 5 membros ou 6 membros (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (a) a (c):

(a) um grupo carboxila,

(b) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):

a) um átomo de halogênio,

b) um grupo hidroxila, e

c) um grupo C_{1-6} alcóxi), e

(c) um grupo cicloalquila), ou

(2) $-C(R^7R^8)-$ em que R^7 e R^8 são iguais ou diferentes e cada um é

1) um átomo de hidrogênio,

2) $-NR^{16}R^{17}$ em que R^{16} e R^{17} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila , ou $-CO-NR^{36}R^{37}$ em

que R^{36} e R^{37} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{36} e R^{37} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, ou R^{16} e R^{17} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

5 3) $-\text{CONR}^{18}\text{R}^{19}$ em que R^{18} e R^{19} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{18} e R^{19} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, ou

10 4) um grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 5 membros ou 6 membros ;

R^2 é

(1) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes grupos C_{1-6} alquila); e

R^3 e R^4 são iguais ou diferentes e cada um é

(1) um átomo de hidrogênio,

(2) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C_{1-6} alcóxi),

(3) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes 1) e 2):

1) um átomo de halogênio, e

2) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)), ou

30 (4) um grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 5 membros ou 6 membros ,
ou um sal do mesmo.

47. O composto do acima mencionado 45 ou 46, em que -X- é -C(R⁷R⁸)- em que R⁷ e R⁸ são como definido no acima mencionado 46, ou um sal do mesmo.

5 48. Composto de qualquer dos acima mencionados 45 a 47, em que R⁸ é

1) -NR¹⁶R¹⁷ em que R¹⁶ e R¹⁷ são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C₁₋₆ alquila, ou R¹⁶ e R¹⁷ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

10 2) -CONR¹⁸R¹⁹ em que R¹⁸ e R¹⁹ são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C₁₋₆ alquila, ou R¹⁸ e R¹⁹ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, ou

15 3) um grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 5 membros ou 6 membros), ou um sal do mesmo.

49. O composto do acima mencionado 45 ou 46, em que -X- é -N(R¹)- em que R¹ é como definido na acima mencionada 46), ou um sal do mesmo.

20 50. Composto de qualquer dos acima mencionados 45, 46 e 49, em que R¹ é

1) um átomo de hidrogênio,

2) -CONR⁵R⁶ em que R⁵ e R⁶ são iguais ou diferentes e cada um é

25 (a) um átomo de hidrogênio,

(b) um grupo arila (o referido grupo arila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo:

a) um grupo hidroxila,

b) um átomo de halogênio,

30 c) um grupo carboxila,

d) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes se-

- leccionados do seguinte grupo: (i) um átomo de halogênio, (ii) um grupo hidroxila, e (iii) um grupo C₁₋₆ alcóxi), e
- e) um grupo C₁₋₆ alcóxi),
- (c) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes grupos C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C₁₋₆ alcóxi)),
- (d) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo:
- a) um grupo hidroxila,
- b) um átomo de halogênio,
- c) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) e (2): (1) um átomo de halogênio, e (2) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)),
- d) -NR²⁰R²¹ em que R²⁰ e R²¹ são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C₁₋₆ alquila, ou um grupo -CO-C₁₋₆ alquila, ou R²⁰ e R²¹ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (i) a (iv):
- (i) um átomo de halogênio,
- (ii) um grupo hidroxila,
- (iii) um grupo oxo, e
- (iv) um grupo C₁₋₆ alcóxi), e
- e) um grupo C₁₋₆ alcóxi),
- (e) -S(=O)₂-R⁹ em que R⁹ é um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes

tes selecionados dos seguintes (1) e (2): (1) um átomo de halogênio, e (2) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)), ou um grupo C₁₋₆ alquila, ou

- 5 (f) um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):

a) um grupo C₁₋₆ alquila,

b) um grupo -CO-C₁₋₆ alquila, e

10 c) um grupo oxo), ou

(g) R⁵ e R⁶ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a i):

15

a) um átomo de halogênio,

b) um grupo hidroxila,

c) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C₁₋₆ alcóxi),

20

d) um grupo carboxila,

e) um grupo -CO-C₁₋₆ alquila,

f) -CO-NR²²R²³ em que R²² e R²³ são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C₁₋₆ alquila, ou R²² e R²³ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

25

g) um grupo oxo,

h) -NR²⁴R²⁵ em que R²⁴ e R²⁵ são iguais ou diferentes e cada

30

um é um átomo de hidrogênio, um grupo C₁₋₆ alquila, ou um grupo -CO-C₁₋₆ alquila, ou R²⁴ e R²⁵ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado con-

tendo nitrogênio, e

i) um grupo C_{1-6} alcóxi) (contanto que R^5 e R^6 não sejam simultaneamente átomos de hidrogênio),

3) $-\text{COOR}^{10}$ em que R^{10} é

5 (a) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):

a) um grupo hidroxila,

10 b) $-\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$ em que R^{26} e R^{27} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{26} e R^{27} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, e

c) um grupo C_{1-6} alcóxi), ou

15 (b) um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):

a) um grupo C_{1-6} alquila,

b) um grupo $-\text{CO}-C_{1-6}$ alquila, e

c) um grupo oxo),

20 4) $-\text{COR}^{11}$ em que R^{11} é

(a) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a e):

a) um átomo de halogênio,

25 b) um grupo hidroxila,

c) $-\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$ em que R^{28} e R^{29} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila, um grupo $-\text{CO}-C_{1-6}$ alquila, um grupo $-\text{CO}-\text{cicloalquila}$, ou um grupo $-\text{S}(=\text{O})_2-C_{1-6}$ alquila, ou R^{28} e R^{29} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

30 d) $-\text{CO}-\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$ em que R^{30} e R^{31} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{30} e R^{31}

opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, e

e) um grupo C_{1-6} alcóxi),

(b) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) e b):

a) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) e (2): (1) um átomo de halogênio, e (2) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)), e

b) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C_{1-6} alcóxi)), ou

(c) um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):

a) um grupo C_{1-6} alquila ,
b) um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, e
c) um grupo oxo),

5) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (a) a (c):

(a) um grupo carboxila,

(b) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes $-CO-NR^{32}R^{33}$ em que R^{32} e R^{33} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C_{1-6} alcóxi), ou R^{32} e R^{33} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles,

um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio), e

(c) $-\text{CO}-\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ em que R^{34} e R^{35} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{34} e R^{35} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles,

5 um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio),

6) um grupo cicloalquila,

7) $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{12}$ em que R^{12} é um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio),

10 8) $-\text{C}(=\text{NCN})-\text{R}^{13}$ em que R^{13} é um grupo C_{1-6} alquila,

9) $-\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ em que R^{14} e R^{15} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{14} e R^{15} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

15 10) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) a (3): (1) um átomo de halogênio, (2) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio), e (3) um grupo carboxila), ou

20 11) um grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 5 membros ou 6 membros (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (a) a (c):

(a) um grupo carboxila,

25 (b) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):

a) um átomo de halogênio,

b) um grupo hidroxila, e

30 c) um grupo C_{1-6} alcóxi), e

(c) um grupo cicloalquila),

ou um sal do mesmo.

51. Composto de qualquer dos acima mencionados 45, 46 e 49, em que R^1 é

1) $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ em que R^5 e R^6 são iguais ou diferentes e cada um é

5 (a) um átomo de hidrogênio,

(b) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo:

10 a) um grupo hidroxila,

b) um átomo de halogênio,

c) um grupo carboxila,

15 d) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um átomo de halogênio, (ii) um grupo hidroxila, e (iii) um grupo C_{1-6} alcóxi), e

e) um grupo C_{1-6} alcóxi),

20 (c) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes grupos C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C_{1-6} alcóxi)),

(d) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo:

25 a) um grupo hidroxila,

b) um átomo de halogênio,

30 c) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) e (2): (1) um átomo de halogênio, e (2) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)),

d) $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ em que R^{20} e R^{21} são iguais ou diferentes e cada

- um é um átomo de hidrogênio, um grupo C₁₋₆ alquila, ou um grupo -CO-C₁₋₆ alquila, ou R²⁰ e R²¹ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (i) a (iv):
- (i) um átomo de halogênio,
 - (ii) um grupo hidroxila,
 - (iii) um grupo oxo, e
 - (iv) um grupo C₁₋₆ alcóxi), e
 - e) um grupo C₁₋₆ alcóxi),
 - (e) -S(=O)₂-R⁹ em que R⁹ é um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) e (2): (1) um átomo de halogênio, e (2) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)), ou um grupo C₁₋₆ alquila, ou
 - (f) um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):
 - a) um grupo C₁₋₆ alquila,
 - b) um grupo -CO-C₁₋₆ alquila, e
 - c) um grupo oxo), ou
 - (g) R⁵ e R⁶ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a i):
 - a) um átomo de halogênio,
 - b) um grupo hidroxila,
 - c) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes se-

lecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C_{1-6} alcóxi),

d) um grupo carboxila,

e) um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila,

5 f) $-CO-NR^{22}R^{23}$ em que R^{22} e R^{23} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{22} e R^{23} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

g) um grupo oxo,

10 h) $-NR^{24}R^{25}$ em que R^{24} e R^{25} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila, ou um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, ou R^{24} e R^{25} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, e

15 i) um grupo C_{1-6} alcóxi) (contanto que R^5 e R^6 não sejam simultaneamente átomos de hidrogênio e grupos C_{1-6} alquila não substituídos),

2) $-COOR^{10}$ em que R^{10} é

(a) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):

20

a) um grupo hidroxila,

b) $-NR^{26}R^{27}$ em que R^{26} e R^{27} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{26} e R^{27} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles,

25 um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, e

c) um grupo C_{1-6} alcóxi), ou

(b) um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):

30 a) um grupo C_{1-6} alquila,

b) um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, e

c) um grupo oxo),

3) $-\text{COR}^{11}$ em que R^{11} é

(a) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes seleccionados dos seguintes a) a e):

5 a) um átomo de halogênio,

b) um grupo hidroxila.

c) $\text{-NR}^{28}\text{R}^{29}$ em que R^{28} e R^{29} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila, um grupo -CO-C_{1-6} alquila, um grupo -CO-cicloalquila , ou um grupo $\text{-S(=O)}_2\text{-C}_{1-6}$ alquila, ou R^{28} e R^{29} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

d) $-\text{CO}-\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$ em que R^{30} e R^{31} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{30} e R^{31} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, e

e) um grupo C₁₋₆ alcóxi),

(b) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) e b):

20 a) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) e (2): (1) um átomo de halogênio, e (2) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)), e

25 b) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C₁₋₆ alcóxi)), ou

(c) um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):

a) um grupo C_{1-6} alquila ,

b) um grupo -CO-C_{1-6} alquila, e

c) um grupo oxo),

4) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (a) a (c):

(a) um grupo carboxila,

(b) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes $\text{-CO-NR}^{32}\text{R}^{33}$ em que R^{32} e R^{33} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C_{1-6} alcóxi), ou R^{32} e R^{33} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio), e

(c) $\text{-CO-NR}^{34}\text{R}^{35}$ em que R^{34} e R^{35} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{34} e R^{35} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio),

5) um grupo cicloalquila,

6) $\text{-S(=O)}_2\text{-R}^{12}$ em que R^{12} é um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio),

7) -C(=NCN)-R^{13} em que R^{13} é um grupo C_{1-6} alquila,

8) $\text{-C(=NCN)NR}^{14}\text{R}^{15}$ em que R^{14} e R^{15} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{14} e R^{15} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, ou

9) um grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 5 membros ou 6 membros (o referido grupo heterocíclico é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (a) e (b):

(a) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos se-

guintes a) a c):

- a) um átomo de halogênio,
- b) um grupo hidroxila, e
- c) um grupo C₁₋₆ alcóxi), e
- (b) um grupo cicloalquila),

5

ou um sal do mesmo.

52. Composto de qualquer dos acima mencionados 45, 46 e 49, em que R¹ é

10 1) -CONR⁵R⁶ em que R⁵ e R⁶ são iguais ou diferentes e cada um é

- (a) um átomo de hidrogênio,
- (b) um grupo arila (o referido grupo arila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo:

15 a) um grupo hidroxila,
b) um átomo de halogênio,
c) um grupo carboxila,
d) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um átomo de halogênio, (ii) um grupo hidroxila, e (iii) um grupo C₁₋₆ alcóxi), e

20

e) um grupo C₁₋₆ alcóxi),

(c) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes grupos C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C₁₋₆ alcóxi)),

25

(d) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo:

30

- a) um grupo hidroxila,
- b) um átomo de halogênio,
- c) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substi-

tuído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) e (2): (1) um átomo de halogênio, e (2) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)),

5 d) -NR²⁰R²¹ em que R²⁰ e R²¹ são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C₁₋₆ alquila, ou um grupo -CO-C₁₋₆ alquila, ou R²⁰ e R²¹ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado con-
tendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído
10 por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguin-
tes (i) a (iv):

(i) um átomo de halogênio,

(ii) um grupo hidroxila,

(iii) um grupo oxo, e

15 (iv) um grupo C₁₋₆ alcóxi), e

e) um grupo C₁₋₆ alcóxi),

(e) -S(=O)₂-R⁹ em que R⁹ é um grupo arila (o referido grupo arila
é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituin-
tes selecionados dos seguintes (1) e (2): (1) um átomo de halogênio, e (2)
20 um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substitu-
ído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)), ou um gru-
po C₁₋₆ alquila, ou

(f) um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitro-
gênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou
25 mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):

a) um grupo C₁₋₆ alquila,

b) um grupo -CO-C₁₋₆ alquila, e

c) um grupo oxo), ou

(g) R⁵ e R⁶ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de
30 nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado con-
tendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído
por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguin-

tes a) a i):

- a) um átomo de halogênio,
- b) um grupo hidroxila,
- c) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C_{1-6} alcóxi),
- d) um grupo carboxila,
- e) um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila,
- f) $-CO-NR^{22}R^{23}$ em que R^{22} e R^{23} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{22} e R^{23} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,
- g) um grupo oxo,
- h) $-NR^{24}R^{25}$ em que R^{24} e R^{25} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila, ou um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, ou R^{24} e R^{25} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, e
- i) um grupo C_{1-6} alcóxi) (contanto que R^5 e R^6 não sejam simultaneamente átomos de hidrogênio e grupos C_{1-6} alquila não substituídos),
- 2) $-COOR^{10}$ em que R^{10} é
 - (a) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):
 - a) um grupo hidroxila,
 - b) $-NR^{26}R^{27}$ em que R^{26} e R^{27} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{26} e R^{27} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, e
 - c) um grupo C_{1-6} alcóxi), ou
 - (b) um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitro-

gênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):

- a) um grupo C_{1-6} alquila ,
 - b) um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, e
 - c) um grupo oxo),
- 5 3) $-COR^{11}$ em que R^{11} é
- (a) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a e):
- 10 a) um átomo de halogênio,
 - b) um grupo hidroxila,
 - c) $-NR^{28}R^{29}$ em que R^{28} e R^{29} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila , um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, um grupo $-CO$ -cicloalquila, ou um grupo $-S(=O)_2-C_{1-6}$ alquila, ou R^{28}
 - 15 e R^{29} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,
 - d) $-CO-NR^{30}R^{31}$ em que R^{30} e R^{31} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila , ou R^{30} e R^{31} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles,
 - 20 um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, e
 - e) um grupo C_{1-6} alcóxi),
 - (b) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) e b):
 - 25 a) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) e (2): (1) um átomo de halogênio, e (2) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)), e
 - 30 b) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C_{1-6}

alcóxi)), ou

(c) um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):

- 5 a) um grupo C_{1-6} alquila ,
 b) um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, e
 c) um grupo oxo),
 4) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (a) a (c):

- 10 (a) um grupo carboxila,
 (b) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes $-CO-NR^{32}R^{33}$ em que R^{32} e R^{33} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, 15 um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C_{1-6} alcóxi), ou R^{32} e R^{33} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio), e

- 20 (c) $-CO-NR^{34}R^{35}$ em que R^{34} e R^{35} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila , ou R^{34} e R^{35} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio),

- 5) um grupo cicloalquila,
 25 6) $-S(=O)_2-R^{12}$ em que R^{12} é um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio),

- 7) $-C(=NCN)-R^{13}$ em que R^{13} é um grupo C_{1-6} alquila ,
 8) $-C(=NCN)NR^{14}R^{15}$ em que R^{14} e R^{15} são iguais ou diferentes 30 e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila , ou R^{14} e R^{15} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, ou

9) um grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 5 membros ou 6 membros (o referido grupo heterocíclico é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (a) e (b):

(a) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):

- a) um átomo de halogênio,
- b) um grupo hidroxila, e
- c) um grupo C₁₋₆ alcóxi), e
- (b) um grupo cicloalquila),

ou um sal do mesmo.

53. Composto de qualquer dos acima mencionados 45 a 52, em que R² é um grupo ciclopropila ou um grupo 1-metilciclopropila, ou um sal do mesmo.

54. Composto de qualquer dos acima mencionados 45 a 53, em que R³ e R⁴ são iguais ou diferentes e cada um é

- (1) um átomo de hidrogênio,
- (2) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C₁₋₆ alcóxi),

(3) um grupo fenila (referido grupo fenila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes 1) e 2):

- 1) um átomo de halogênio, e
- 2) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)), ou

(4) um grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 5 membros ou 6 membros ,
ou um sal do mesmo.

55. O composto do acima mencionado 45, ou um sal do mesmo,

que é selecionado do seguinte:

- (1) 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-3-(piridin-3-il)pirrolidina,
- (2) cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (3) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-fluorofenilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(piridin-3-il)pirrolidina,
- (4) 1-[1-(1-carbamoilpiperidin-4-il)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (5) 1-{1-[1-(2-carboxifenilcarbamoil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (6) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-hidroximetilfenilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (7) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(1-hidroximetilciclopropilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (8) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-hidroxietylcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (9) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-hidróxi-1,1-dimetyletilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (10) 1-{1-[1-(2-acetilaminoetylcarbamoil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (11) cloridrato 1-{1-[1-(2-aminoetylcarbamoil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (12) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(1,1-dioxotiomorfolina-4-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (13) cloridrato 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-dimetilaminoetylcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (14) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

- (15) 1-{1-[1-(azetidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (16) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 5 (17) cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-piperidin-1-il-etilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (18) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 10 (19) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(3,3-difluoropirrolidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (20) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(3-hidroxi-azetidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 15 (21) 1-(5-ciclopropil-1-{1-[(R)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (22) 1-(5-ciclopropil-1-{1-[(S)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 20 (23) 1-(5-ciclopropil-1-{1-[(S)-2-hidróxi-1-metiletilcarbamoil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 25 (24) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-hidroxi-metilpiperidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (25) 1-{1-[1-(4-carboxipiperidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 30 (26) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(3-oxopiperazina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (27) 1-(5-ciclopropil-1-{1-[(S)-2-hidroxi-metilpirrolidina-1-

carbonil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(28) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(3-hidroximetilazetidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(29) cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-metilpiperazina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(30) cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-isopropilpiperazina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(31) 1-{1-[1-(4-acetilpiperazina-1-carbonil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(32) 1-(5-ciclopropil-1-{1-[(R)-3-hidroxipiperidina-1-carbonil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(33) 1-{1-[1-(4-carbamoilpiperidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(34) 1-{1-[1-(3-carbamoilazetidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(35) Cloridrato de 1-{1-[1-(4-aminopiperidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(36) Cloridrato de 1-{1-[1-(3-aminopirrolidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(37) Cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(piperidin-4-il-carbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(38) Cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-dimetilaminopiperidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

- (39) 1-{1-[1-(4-acetilaminopiperidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (40) 1-{1-[1-(3-acetilaminopirrolidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 5 (41) Cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(3-dimetilaminopirrolidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (42) Cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(1-metilpiperidin-4-il-carbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 10 (43) 1-{1-[1-(1-acetilpiperidin-4-il-carbamoil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (44) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-oxopiperidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 15 (45) 1-{1-[1-(3-acetilaminoazetidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (46) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(3-oxopirrolidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (47) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 20 (48) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (49) 1-(5-ciclopropil-1-{1-[(S)-1-hidroximetil-2-metilpropilcarbamoil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 25 (50) 1-(1-{1-[(S)-1-benzil-2-hidroxietilcarbamoil]piperidin-4-il}-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (51) 1-(5-ciclopropil-1-{1-[(S)-2-hidróxi-1-feniletilcarbamoil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 30 (52) 1-(5-ciclopropil-1-{1-[(S)-1-hidroximetil-3-

metilbutilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(53) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-hidroxifenilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

5 (54) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(1-hidroximetilciclopentilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(55) 1-[1-(1-benzenossulfonilaminocarbonilpiperidin-4-il)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

10 (56) 1-[5-ciclopropil-1-(1-metanossulfonilaminocarbonilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(57) 1-[5-ciclopropil-1-(1-metoxicarbonilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(58) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-hidroxietoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

15 (59) Cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-dimetilaminoetoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(60) Cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-piperidin-1-il-etoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(61) Cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(piperidin-4-il-oxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

25 (62) Cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(1-metilpiperidin-4-il-oxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(63) 1-[1-[1-(1-acetilpiperidin-4-il-oxicarbonil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

30 (64) 1-[1-(1-ciclopropanocarbonilpiperidin-4-il)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(65) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1H-

- pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
 (66) 1-(5-ciclopropil-1-[1-(4-fluorofenil)ciclopropanocarbonil]piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 5 (67) Cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-dimetilaminoacetil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
 (68) 1-{1-[1-(2-acetilaminoacetil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 10 (69) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(1-metilciclopropanocarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
 (70) 1-{1-[1-(2-acetilamino-2-metilpropionil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
 (71) 1-(1-{1-[(S)-2-acetilaminopropionil]piperidin-4-il}-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 15 (72) 1-(1-{1-[(S)-2-acetilamino-3-metilbutiril]piperidin-4-il}-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
 (73) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(3,3,3-trifluoropropionil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 20 (74) 1-(5-ciclopropil-1-{1-[(S)-5-oxopirrolidina-2-carbonil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
 (75) 1-{1-[1-(3-acetilaminopropionil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 25 (76) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(3-hidróxi-2,2-dimetilpropionil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
 (77) Cloridrato de 1-{1-[1-(2-aminoacetil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
 (78) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(1-hidroxi-2-metilciclopropanocarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 30 (79) Cloridrato de 1-{1-[1-(2-amino-2-metilpropionil)piperidin-4-

- il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
 (80) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-hidroxibutiril)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
 (81) Cloridrato de 1-(5-ciclopropil-1-{1-[(S)-pirrolidina-2-carbonil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
 5 (82) Cloridrato de 1-(5-ciclopropil-1-{1-[(S)-1-metilpirrolidina-2-carbonil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
 10 (83) Cloridrato de 1-{1-[1-(3-aminopropionil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
 (84) Cloridrato de 1-(1-{1-[(S)-2-amino-3-metilbutiril]piperidin-4-il}-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
 (85) Cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-metilaminoacetil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
 15 (86) Cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(piperidina-4-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
 20 (87) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-isobutirilaminoacetil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
 (88) 1-{1-[1-(2-ciclopropanocarbonilaminoacetil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
 (89) 1-(1-{1-[(S)-1-acetilpirrolidina-2-carbonil]piperidin-4-il}-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
 25 (90) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-metanossulfonilaminoacetil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
 (91) 1-{1-[1-(1-acetilpiperidina-4-carbonil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
 30 (92) Cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(1-metilpiperidina-4-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

- (93) 1-{1-[1-(3-carbamoilpropionil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (94) Cloridrato de 1-[1-(1-carbamoilmetilpiperidin-4-il)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 5 (95) Cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(1-metilcarbamoilmetilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (96) Cloridrato de 1-{1-[1-(1-carbamoil-1-metiletil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 10 (97) Cloridrato de 1-{1-[1-(2-carbamoiletil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (98) Cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(1-ciclopropilmetilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (99) Cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 15 (100) Cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(1-dimetilcarbamoilmetilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (101) Cloridrato de 1-[1-(1-carboximetilpiperidin-4-il)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 20 (102) Cloridrato 1-[1-(1-carboxietilpiperidin-4-il)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (103) Cloridrato de 1-{1-[1-(1-carbamoiletil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 25 (104) Cloridrato 1-{1-[1-(2-carbóxi-2-metilpropil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (105) Cloridrato de 1-{1-[1-(2-carbamoil-2-metilpropil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (106) Cloridrato de 1-{1-[1-(1-carbamoilciclopropilmetil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 30 (107) Cloridrato de 1-(5-ciclopropil-1-{1-[1-(2-

- hidroxietilcarbamoil)ciclopropilmetil]piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (108) 1-[5-ciclopropil-1-(1-trifluorometanossulfonilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 5 (109) 1-[5-ciclopropil-1-[1-(2,2,2-trifluoroetanossulfonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (110) 1-{1-[1-(1-cianoiminoetil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (111) 1-(1-{1-[cianoimino(metilamino)metil]piperidin-4-il}-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 10 (112) 1-{1-[1-(N-cianocarbamimidoil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (113) Ácido 4-(4-{5-ciclopropil-4-[3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina-1-carbonil]pirazol-1-il}piperidin-1-il)benzoico,
- 15 (114) Ácido 3-(4-{5-ciclopropil-4-[3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina-1-carbonil]pirazol-1-il}piperidin-1-il)benzoico,
- (115) Ácido 5-(4-{5-ciclopropil-4-[3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina-1-carbonil]pirazol-1-il}piperidin-1-il)tiofeno-2-carboxílico,
- 20 (116) Ácido 2-(4-{5-ciclopropil-4-[3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina-1-carbonil]pirazol-1-il}piperidin-1-il)tiazol-4-carboxílico,
- (117) Cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 25 (118) Cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(5-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (119) Cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(5-hidroximetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 30 (120) Cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(5-trifluorometil-4H-

[1,2,4]triazol-3-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(121) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-fluorofenilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(R)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

5 (122) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(1-metilciclopropilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(R)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(123) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(1-isopropilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(R)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

10 (124) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-fluorofenilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(125) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(1-isopropilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(126) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(1-metilciclopropilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

15 (127) Cloridrato de (-)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroximetil-1-{5-(1-metilciclopropil)-1-[1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}pirrolidina,

(128) Cloridrato de (+)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroximetil-1-{5-(1-metilciclopropil)-1-[1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-

20 carbonil}pirrolidina,

(129) Cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(1-pirazin-2-il-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(130) 1-[1-(trans-4-carbamoilciclo-hexil)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

25 (131) 1-[5-ciclopropil-1-(trans-4-ureidociclo-hexil)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina, e

(132) 1-{5-ciclopropil-1-[trans-4-(1H-tetrazol-5-il)ciclo-hexil]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina.

30 56. Uma composição farmacêutica compreendendo um composto de qualquer dos acima mencionados 45 a 55 ou um sal do mesmo.

57. Um inibidor de 11bHSD1 compreendendo um composto de qualquer dos acima mencionados 45 a 55 ou um sal do mesmo.

58. Um agente para o tratamento ou profilaxia de uma patologia envolvendo glicocorticoide, que compreende um composto de qualquer dos acima mencionados 45 a 55 ou um sal do mesmo.

59. O agente do acima mencionado 58, em que a patologia envolvendo glicocorticoide é

- (1) uma doença metabólica incluindo diabetes, resistência à insulina, complicações diabéticas, obesidade, hiperlipidemia, hipertensão ou fígado adiposo,
- (2) a síndrome metabólica,
- 10 (3) um evento vascular fatal incluindo infarto cardíaco ou apoplexia cerebral com base em tais doenças,
- (4) hiperorexia,
- (5) uma doença neurodisfuncional incluindo disgnosia, doenças neurodegenerativas acompanhadas por desaparecimento de células nervo-
- 15 sas, distúrbios emocionais incluindo ansiedade, depressão ou mania, esquizofrenia ou estimulação de apetite,
- (6) uma doença requerendo tratamento ou profilaxia de imunidade reduzida ou aumento de imunidade, incluindo imunodeficiência,
- (7) glaucoma, ou
- 20 (8) osteoporose.

60. Um método de inibir 11 β HSD1, que compreende administrar uma quantidade farmacologicamente eficaz de um composto de qualquer dos acima mencionados 45 a 55 ou um sal do mesmo.

61. Um método de tratar ou prevenir uma patologia envolvendo glicocorticoide, que compreende administrar uma quantidade farmacologicamente eficaz de um composto de qualquer dos acima mencionados 45 a 55 ou um sal do mesmo.

62. O método do acima mencionado 61, em que a patologia envolvendo glicocorticoide é

- 30 (1) uma doença metabólica incluindo diabetes, resistência à insulina, complicações diabéticas, obesidade, hiperlipidemia, hipertensão ou fígado adiposo,

- (2) a síndrome metabólica,
- (3) um evento vascular fatal incluindo infarto cardíaco ou apoplexia cerebral com base em tais doenças,
- (4) hiperorexia,
- 5 (5) uma doença neurodisfuncional incluindo disgnosia, doenças neurodegenerativas acompanhadas por desaparecimento de células nervosas, distúrbios emocionais incluindo ansiedade, depressão ou mania, esquizofrenia ou estimulação de apetite,
- (6) uma doença requerendo tratamento ou profilaxia de imunidade reduzida ou aumento de imunidade, incluindo imunodeficiência,
- 10 (7) glaucoma, ou
- (8) osteoporose.
63. Uso de um composto de qualquer dos acima mencionados 45 a 55 ou um sal do mesmo para a produção de um inibidor de 11bHSD1.
- 15 64. Uso de um composto de qualquer dos acima mencionados 45 a 55 ou um sal do mesmo para a produção de um agente para o tratamento ou profilaxia de uma patologia envolvendo glicocorticoide.
65. Uso do acima mencionado 64, em que a patologia envolvendo glicocorticoide é:
- 20 (1) uma doença metabólica incluindo diabetes, resistência à insulina, complicações diabéticas, obesidade, hiperlipidemia, hipertensão ou fígado adiposo,
- (2) a síndrome metabólica,
- (3) um evento vascular fatal incluindo infarto cardíaco ou apoplexia cerebral com base em tais doenças,
- 25 (4) hiperorexia,
- (5) uma doença neurodisfuncional incluindo disgnosia, doenças neurodegenerativas acompanhadas por desaparecimento de células nervosas, distúrbios emocionais incluindo ansiedade, depressão ou mania, esquizofrenia ou estimulação de apetite,
- 30 (6) uma doença requerendo tratamento ou profilaxia de imunidade reduzida ou aumento de imunidade, incluindo imunodeficiência,

(7) glaucoma, ou

(8) osteoporose.

5 66. Uma embalagem comercial compreendendo um assunto escrito estabelecendo que a composição farmacêutica do acima mencionado 56 pode ou deve ser usada para o tratamento ou profilaxia de uma doença selecionada de:

(1) uma doença metabólica incluindo diabetes, resistência à insulina, complicações diabéticas, obesidade, hiperlipidemia, hipertensão ou fígado adiposo,

10 (2) a síndrome metabólica,

(3) um evento vascular fatal incluindo infarto cardíaco ou apoplexia cerebral com base em tais doenças,

(4) hiperorexia,

15 (5) uma doença neurodisfuncional incluindo disgnosia, doenças neurodegenerativas acompanhadas por desaparecimento de células nervosas, distúrbios emocionais incluindo ansiedade, depressão ou mania, esquizofrenia ou estimulação de apetite,

(6) uma doença requerendo tratamento ou profilaxia de imunidade reduzida ou aumento de imunidade, incluindo imunodeficiência,

20 (7) glaucoma, e

(8) osteoporose.

67. A composição farmacêutica do acima mencionado 56 a ser usada em combinação com 1 a 3 agentes selecionados dos seguintes (1) a (5):

25 (1) Um agente para o tratamento ou profilaxia de hiperlipidemia,

(2) Um agente para o tratamento ou profilaxia de obesidade,

(3) Um agente para o tratamento ou profilaxia de diabetes,

(4) Um agente para o tratamento ou profilaxia de complicações diabéticas,

30 (5) Um agente para o tratamento ou profilaxia de hipertensão.

68. O inibidor de 11 β HSD1 do acima mencionado 57, a ser usado em combinação com 1 a 3 agentes selecionados dos seguintes (1) a (5):

- (1) Um agente para o tratamento ou profilaxia de hiperlipidemia,
 (2) Um agente para o tratamento ou profilaxia de obesidade,
 (3) Um agente para o tratamento ou profilaxia de diabetes,
 (4) Um agente para o tratamento ou profilaxia de complicações
 5 diabéticas,
 (5) Um agente para o tratamento ou profilaxia de hipertensão.

69. O agente do acima mencionado 58 ou 59, que deve ser usado em combinação com 1 a 3 agentes selecionados dos seguintes (1) a (5):

- 10 (1) Um agente para o tratamento ou profilaxia de hiperlipidemia,
 (2) Um agente para o tratamento ou profilaxia de obesidade,
 (3) Um agente para o tratamento ou profilaxia de diabetes,
 (4) Um agente para o tratamento ou profilaxia de complicações
 diabéticas,
 15 (5) Um agente para o tratamento ou profilaxia de hipertensão.

70. O método do acima mencionado 60, também compreendendo administrar 1 a 3 agentes selecionados dos seguintes (1) a (5):

- (1) Um agente para o tratamento ou profilaxia de hiperlipidemia,
 (2) Um agente para o tratamento ou profilaxia de obesidade,
 20 (3) Um agente para o tratamento ou profilaxia de diabetes,
 (4) Um agente para o tratamento ou profilaxia de complicações
 diabéticas,
 (5) Um agente para o tratamento ou profilaxia de hipertensão.

71. Um agente farmacêutico compreendendo 1 a 3 agentes selecionados dos seguintes (1) a (5) e um composto de qualquer dos acima mencionados 45 a 55 ou um sal do mesmo em combinação :

- (1) Um agente para o tratamento ou profilaxia de hiperlipidemia,
 (2) Um agente para o tratamento ou profilaxia de obesidade,
 (3) Um agente para o tratamento ou profilaxia de diabetes,
 30 (4) Um agente para o tratamento ou profilaxia de complicações
 diabéticas,
 (5) Um agente para o tratamento ou profilaxia de hipertensão.

72. Um método de tratar ou prevenir a patologia envolvendo glicocorticoide do acima mencionado 61 ou 62, que também compreende administrar 1 a 3 agentes selecionados dos seguintes (1) a (5):

- 5
- (1) Um agente para o tratamento ou profilaxia de hiperlipidemia,
 - (2) Um agente para o tratamento ou profilaxia de obesidade,
 - (3) Um agente para o tratamento ou profilaxia de diabetes,
 - (4) Um agente para o tratamento ou profilaxia de complicações diabéticas,
 - (5) Um agente para o tratamento ou profilaxia de hipertensão.

10 73. O uso do acima mencionado 63, que deve ser combinado com o uso de 1 a 3 agentes selecionados dos seguintes (1) a (5):

- 15
- (1) Um agente para o tratamento ou profilaxia de hiperlipidemia,
 - (2) Um agente para o tratamento ou profilaxia de obesidade,
 - (3) Um agente para o tratamento ou profilaxia de diabetes,
 - (4) Um agente para o tratamento ou profilaxia de complicações diabéticas,
 - (5) Um agente para o tratamento ou profilaxia de hipertensão.

74. O uso do acima mencionado 64 ou 65, que deve ser combinado com o uso de 1 a 3 agentes selecionados dos seguintes (1) a (5):

- 20
- (1) Um agente para o tratamento ou profilaxia de hiperlipidemia,
 - (2) Um agente para o tratamento ou profilaxia de obesidade,
 - (3) Um agente para o tratamento ou profilaxia de diabetes,
 - (4) Um agente para o tratamento ou profilaxia de complicações diabéticas,
 - (5) Um agente para o tratamento ou profilaxia de hipertensão.

25 75. A composição farmacêutica do acima mencionado 56, que é usada para impedir o nível de glicocorticoide sanguíneo de aumentar usando em combinação com um agente farmacêutico elevando o nível de Glicocorticoide sanguíneo.

30 76. O inibidor de 11 β HSD1 do acima mencionado 57, que é usado para impedir o nível de glicocorticoide sanguíneo de aumentar usando em combinação com um agente farmacêutico elevando o nível de Glicocor-

ticoide sanguíneo.

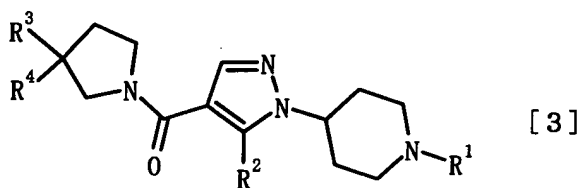
77. O método do acima mencionado 60, que também compreende administrar um agente farmacêutico elevando o nível de Glicocorticoide sanguíneo.

5 78. O uso do acima mencionado 64, para suprimir o nível de Glicocorticoide sanguíneo de aumentar usando em combinação com um agente farmacêutico elevando o nível de Glicocorticoide sanguíneo.

79. Um método para suprimir o nível de Glicocorticoide sanguíneo de aumentar, que compreende administrar um agente farmacêutico elevando o nível de Glicocorticoide sanguíneo e o inibidor de 11 β HSD1 do acima mencionado 57.

A presente invenção também compreende o seguinte.

80. Um composto representado pela seguinte fórmula [3]:



em que

15 R^1 é

(1) -CONR⁵R⁶ em que R⁵ e R⁶ são iguais ou diferentes e cada um é

1) um átomo de hidrogênio,

2) um grupo C₁₋₆ alquila ,

20 3) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes grupos C₁₋₆ alquila), ou

4) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio),

25 (2) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais grupos carboxila), ou

(3) um grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 5 membros ou 6 membros (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído

ido por um ou mais grupos carboxila);

R^2 é

(1) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes grupos de C_{1-6} alquila); e

R^3 e R^4 são iguais ou diferentes e cada um é

(1) um átomo de hidrogênio,

(2) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais grupos hidroxila),

(3) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados de um átomo de halogênio e um grupo C_{1-6} alquila opcionalmente substituído por um ou mais átomos de halogênio), ou

(4) um grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 5 membros ou 6 membros ,
ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

81. O composto do acima mencionado 80, em que R^1 é

(1) $-CONR^5R^6$ em que R^5 e R^6 são iguais ou diferentes e cada um é

1) um átomo de hidrogênio,

2) um grupo C_{1-6} alquila ,

3) um grupo ciclopropila (o referido grupo ciclopropila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes Grupos C_{1-6} alquila), ou

4) um grupo fenila (referido grupo fenila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio),

(2) um grupo fenila (referido grupo fenila é opcionalmente substituído por um ou mais grupos carboxila), ou

(3) um grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 5 membros ou 6 membros (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais grupos carboxila), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

82. O composto do acima mencionado 80, em que R^2 é um grupo ciclopropila ou um grupo metilciclopropila, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

83. O composto do acima mencionado 80, em que R^3 e R^4 são
5 iguais ou diferentes e cada um é

(1) um átomo de hidrogênio,

(2) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais grupos hidroxila),

(3) um grupo fenila (referido grupo fenila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados de
10 um átomo de halogênio e um grupo C_{1-6} alquila opcionalmente substituído por um ou mais átomos de halogênio), ou

(4) um grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 5 membros ou 6 membros, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

84. O composto do acima mencionado 80 ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, que é selecionado do seguinte:

(1) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-fluorofenilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-(3-piridin-3-il)pirrolidina,

(2) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-fluorofenilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-{(R)-3-(2-trifluorometilfenil)}pirrolidina,
20

(3) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(1-metilciclopropilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-{(R)-3-(2-trifluorometilfenil)}pirrolidina,

(4) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(1-isopropilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-{(R)-3-(2-trifluorometilfenil)}pirrolidina,

(5) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-fluorofenilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-{(S)-3-(2-trifluorometilfenil)}pirrolidina,
25

(6) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(1-isopropilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-{(S)-3-(2-trifluorometilfenil)}pirrolidina,

(7) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(1-metilciclopropilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-{(S)-3-(2-trifluorometilfenil)}pirrolidina,
30

(8) cloridrato de (-)-1-{5-(1-metilciclopropil)-1-[(1-pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(4-fluorofenil)-3-

hidroximetilpirrolidina,

(9) cloridrato (+)1-{5-(1-metilciclopropil)-1-[(1-pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(4-fluorofenil)-3-

hidroximetilpirrolidina,

5 (10) Ácido 4-(4-{5-ciclopropil-4-[3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina-1-carbonil]pirazol-1-il}piperidin-1-il)benzoico,

(11) Ácido 3-(4-{5-ciclopropil-4-[3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina-1-carbonil]pirazol-1-il}piperidin-1-il)benzoico,

(12) Ácido 5-(4-{5-ciclopropil-4-[3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina-1-carbonil]pirazol-1-il}piperidin-1-il)tiofeno-2-carboxílico, e

10 (13) Ácido 2-(4-{5-ciclopropil-4-[3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina-1-carbonil]pirazol-1-il}piperidin-1-il)tiazol-4-carboxílico.

85. Uma composição farmacêutica compreendendo composto de qualquer dos acima mencionados 80 a 84, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

86. Um inibidor de 11bHSD1 compreendendo composto de qualquer dos acima mencionados 80 a 84, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, como um ingrediente ativo.

87. Um agente para o tratamento ou profilaxia de uma patologia envolvendo glicocorticoide, que compreende o composto de qualquer dos acima mencionados 80 a 84, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, como um ingrediente ativo.

88. O agente do acima mencionado 87, em que a patologia envolvendo Glicocorticoide é:

25 (1) uma doença metabólica incluindo diabetes, resistência à insulina, complicações diabéticas, obesidade, hiperlipidemia, hipertensão ou fígado adiposo,

(2) a síndrome metabólica,

(3) um evento vascular fatal incluindo infarto cardíaco ou apoplexia cerebral com base em tais doenças,

(4) hiperorexia,

(5) uma doença neurodisfuncional incluindo disgnosia, doenças

neurodegenerativas acompanhadas por desaparecimento de células nervosas, distúrbios emocionais incluindo ansiedade, depressão ou mania, esquizofrenia ou estimulação de apetite,

5 (6) uma doença requerendo tratamento ou profilaxia de imunidade reduzida ou aumento de imunidade, incluindo imunodeficiência,

 (7) glaucoma, ou

 (8) osteoporose.

89. A composição farmacêutica do acima mencionado 85 a ser usada em combinação com 1 a 3 agentes selecionados dos seguintes (1) a

10 (5):

 (1) Um agente para o tratamento ou profilaxia de hiperlipidemia,

 (2) Um agente para o tratamento ou profilaxia de obesidade,

 (3) Um agente para o tratamento ou profilaxia de diabetes,

15 (4) Um agente para o tratamento ou profilaxia de complicações diabéticas,

 (5) Um agente para o tratamento ou profilaxia de hipertensão.

90. O inibidor 11 β HSD1 do acima mencionado 86, a ser usada em combinação com 1 a 3 agentes selecionados dos seguintes (1) a (5):

20 (1) Um agente para o tratamento ou profilaxia de hiperlipidemia,

 (2) Um agente para o tratamento ou profilaxia de obesidade,

 (3) Um agente para o tratamento ou profilaxia de diabetes,

 (4) Um agente para o tratamento ou profilaxia de complicações diabéticas,

 (5) Um agente para o tratamento ou profilaxia de hipertensão.

25 91. O agente do acima mencionado 87 ou 88, que deve ser usado em combinação com 1 a 3 agentes selecionados dos seguintes (1) a (5):

 (1) Um agente para o tratamento ou profilaxia de hiperlipidemia,

 (2) Um agente para o tratamento ou profilaxia de obesidade,

30 (3) Um agente para o tratamento ou profilaxia de diabetes,

 (4) Um agente para o tratamento ou profilaxia de complicações diabéticas,

(5) Um agente para o tratamento ou profilaxia de hipertensão.

92. A composição farmacêutica do acima mencionado 85, que é usado para impedir o nível de glicocorticoide sanguíneo de aumentar usando em combinação com um agente farmacêutico elevando o nível de glicocorticoide sanguíneo.

93. O inibidor de 11 β HSD1 do acima mencionado 86, que é usado para impedir o nível de glicocorticoide sanguíneo de aumentar usando em combinação com um agente farmacêutico elevando o nível de Glicocorticoide sanguíneo.

10 Melhor Modo de Representar a Invenção

A presente invenção é descrita em detalhes no seguinte.

Na presente invenção, as definições dos substituintes a serem usados são como segue.

O "grupo C₁₋₆ alquila" é um grupo alquila de cadeia linear ou ramificada tendo 1 a 6 átomos de carbono e, por exemplo, grupo metila, grupo etila, grupo propila, grupo isopropila, grupo butila, grupo isobutila, grupo sec-butila, grupo terc-butila, grupo pentila, grupo isopentila, grupo neopentila, grupo terc-pentila, grupo 1,2-dimetil-propila, grupo hexila, grupo 1,3-dimetil-butila e similares podem ser mencionados, com preferência dada a um grupo alquila de cadeia linear ou ramificada tendo 1 a 4 átomos de carbono.

Para R¹, "grupo C₁₋₆ alquila" preferível é grupo metila, grupo etila, grupo isopropila ou grupo isobutila.

Para R³ ou R⁴, "grupo C₁₋₆ alquila" preferível é grupo metila.

Para R⁵ ou R⁶, "grupo C₁₋₆ alquila" preferível é grupo etila, grupo isopropila, grupo terc-butila, grupo 1,2-dimetil-propil ou grupo 1,3-dimetil-butila.

Para R⁹, "grupo C₁₋₆ alquila" preferível é grupo metila.

Para R¹⁰, "grupo C₁₋₆ alquila" preferível é grupo metila ou grupo etila.

Para R¹¹, "grupo C₁₋₆ alquila" preferível é grupo metila, grupo etila, grupo propila, grupo isopropila, grupo isobutila ou grupo terc-butila.

Para R¹², "Grupo C₁₋₆ alquila" preferível é grupo metila ou grupo etila.

Para R¹³, "Grupo C₁₋₆ alquila" preferível é grupo metila.

Para R¹⁴ ou R¹⁵, "grupo C₁₋₆ alquila" preferível é grupo metila.

5 O "grupo C₂₋₆ alquenila" é um grupo alquenila de cadeia linear ou ramificada tendo 2 a 6 átomos de carbono e, por exemplo, grupo vinila, grupo n-propenila, grupo isopropenila, grupo de n-butenila, grupo isobutenila, grupo sec-butenila, grupo terc-butenila, grupo n-pentenila, grupo isopentenila, grupo neopentenila, grupo 1-metilpropenila, grupo n-hexenila, grupo
10 isoexenila, grupo 1,1-dimetilbutenila, grupo 2,2-dimetilbutenila, grupo 3,3-dimetilbutenila, grupo 3,3-dimetilpropenila, grupo 2-etilbutenila e similares podem ser mencionados.

O "grupo C₁₋₆ alcóxi" é um grupo alcóxi em que a porção alquila é o "grupo C₁₋₆ alquila" definido acima e, por exemplo, grupo metóxi, grupo
15 etóxi, grupo propóxi, grupo isopropilóxi, grupo butóxi, grupo isobutilóxi, grupo terc-butilóxi, grupo pentilóxi, grupo hexilóxi e similares podem ser mencionados.

O "átomo de halogênio" é átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo ou átomo de iodo. O preferido é o átomo de flúor ou átomo de cloro e o mais preferido é átomo de flúor.
20

O "grupo arila" é um grupo de hidrocarboneto aromático tendo 6 a 14 átomos de carbono e, por exemplo, grupo fenila, grupo naftila, grupo antrila, grupo azulenila, grupo fenantrila e similares podem ser mencionados. O preferido é o grupo fenila.

25 O "grupo arilóxi" é um grupo arilóxi em que a porção arila é o "grupo arila" definido acima e, por exemplo, grupo fenóxi, grupo naftilóxi e similares podem ser mencionados.

O "grupo cicloalquila" é um grupo cicloalquila tendo 3 a 8 átomos de carbono e, por exemplo, grupo ciclopropila, grupo ciclobutila, grupo
30 ciclopentila, grupo ciclo-hexila, grupo ciclo-heptila, grupo ciclo-octila e similares podem ser mencionados. O preferido é o grupo cicloalquila tendo 3 a 6 átomos de carbono, tal como grupo ciclopropila, grupo ciclobutila, grupo ci-

clopentila e grupo ciclo-hexila. Particularmente preferidos são o grupo ciclo-propila e grupo ciclopentila.

O "grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 5 membros ou 6 membros" é um grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 5 membros ou 6 membros tendo, além de átomo de carbono, pelo menos um, preferi-
 5 velmente 1 a 4, heteroátomos selecionados de átomo de nitrogênio, átomo de oxigênio e átomo de enxofre. O insaturado inclui insaturação parcial e insaturação completa. Por exemplo, um grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 membros tal como grupo furila, grupo tienila, grupo pirrolila,
 10 grupo pirazolila, grupo imidazolila, grupo oxazolila, grupo isoxazolila, grupo tiazolila, grupo isotiazolila, grupo triazolila, grupo oxadiazolila, grupo tetrazolila, grupo tiadiazolila e similares, e um grupo heterocíclico aromático monocíclico de 6 membros tal como grupo piridila, grupo piridazinila, grupo pirimidinila, grupo pirazinila, grupo triazinila, grupo tiazinila, grupo oxadiazinila,
 15 grupo piranila, grupo tiopiranila e similares podem ser mencionados. Como o grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 membros, preferido é o grupo de tienila ou grupo tiazolila. Como o grupo heterocíclico aromático monocíclico de 6 membros, o preferido é o grupo piridila ou grupo pirimidinila.

20 Para R^1 , "grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 5 membros ou 6 membros" preferível é grupo piridila, grupo tienila, grupo tiazolila, grupo triazolila (particularmente preferivelmente grupo 1,2,4-triazolila), grupo tetrazolila, grupo pirimidinila ou grupo pirazinila.

Para R^3 ou R^4 , "grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 5
 25 membros ou 6 membros" preferível é grupo piridila ou grupo tiazolila. o mais preferido é grupo piridila.

O "grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio" é, por exemplo, um heterociclo monocíclico saturado de 6 membros tendo pelo menos um átomo de nitrogênio, tal como grupo azetidina, grupo
 30 pirrolidina, grupo imidazolidina, grupo pirazolidina, grupo oxazolidina, grupo 2-oxopirrolidina, grupo tiazolidina, grupo isotiazolidina, grupo piperidina, grupo piperazina, grupo morfolina, grupo tiomorfolina, grupo 2-

oxopiperidinila, grupo 4-oxopiperidinila, grupo 2,6-dioxopiperidinila e similares.

"Grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio" preferível é o grupo azetidinila, grupo pirrolidinila, piperidila grupo, piperazina grupo ou grupo tiomorfolinila.

Para $-NR^5R^6$, "grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio" preferível é o grupo azetidinila, grupo pirrolidinila, grupo piperidila, grupo piperazinila ou grupo tiomorfolinila (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo:

átomo de halogênio,
grupo hidroxila,

Grupo C_{1-6} alquila opcionalmente substituído por um ou mais grupos hidroxila,
grupo carboxila,
grupo acetila,
grupo carbamoila,
grupo amino opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados de grupo C_{1-6} alquila e grupo acetila, e grupo oxo).

Para $-NR^{20}R^{21}$, "grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio" preferível é grupo azetidinila, grupo pirrolidinila ou piperidila grupo (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados de átomo de halogênio e grupo hidroxila).

Para $-NR^{26}R^{27}$, "grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio" preferível é piperidila grupo ou grupo pirrolidinila, mais preferivelmente grupo piperidila.

Para R^{10} , "grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio" preferível é grupo piperidila.

Para R^{11} , preferível "grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio" é grupo pirrolidinila ou piperidila grupo (o referido gru-

po heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados de grupo C_{1-6} alquila, grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila e grupo oxo).

Sendo "opcionalmente substituído por um ou mais substituintes" significa ser não substituído ou opcionalmente substituído por pelo menos um ao número máximo aceitável de substituintes. Por exemplo, no caso de grupo metila, significa ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes, e no caso de grupo etila, significa ser opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes. Os substituintes no caso de substituição com dois ou mais substituintes podem ser os iguais ou diferentes e as posições dos substituintes não são particularmente limitadas e podem ser qualquer uma.

O "grupo C_{1-6} alquila opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes" é preferivelmente grupo C_{1-6} alquila opcionalmente substituído pelos iguais ou diferentes 1 a 3 substituintes. Particularmente, "grupo C_{1-6} alquila opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio" é preferivelmente grupo C_{1-6} alquila opcionalmente substituído por 1 a 3 átomos de halogênio, mais preferivelmente grupo C_{1-6} alquila opcionalmente substituída por três átomos de halogênio, e mais preferivelmente grupo trifluorometila ou grupo 2,2,2-trifluoroetila.

Grupos preferíveis de cada grupo são como segue.

[anel A preferível]

Anel A é

(1) um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (isto é, $-X-$ é $-N(R^1)-$), ou

(2) um grupo cicloalquila (isto é, $-X-$ é $-C(R^7R^8)-$), e preferivelmente

(1) um grupo azetidinila ou um grupo piperidila, ou

(2) a grupo ciclo-hexila.

[R^2 preferível]

R^2 é preferivelmente um grupo ciclopropila ou um grupo ciclohexila opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes subs-

tituintes selecionados de um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um grupo hidroxila) e um grupo C₁₋₆ alcóxi. Mais preferivelmente, ele é um grupo ciclopropila ou um grupo ciclo-hexila opcionalmente substituído por um ou mais grupos metila (o referido grupo metila é opcionalmente substituído por um grupo hidroxila) ou grupos metóxi. Particularmente preferivelmente, é grupo ciclopropila, grupo metilciclopropila, grupo metoxiciclopropila, grupo tetrametilciclopropila, grupo hidroximetilciclopropila ou grupo ciclo-hexila.

[R³ e R⁴ preferível]

10 R³ e R⁴ são preferivelmente átomos de não hidrogênio ao mesmo tempo.

Mais preferivelmente, um de R³ e R⁴ é um átomo de hidrogênio, um grupo hidroxila, um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados de átomo de halogênio, grupo hidroxila, grupo metóxi e grupo acetilóxi) ou um grupo C₁₋₆ alcóxi, e o outro não é um átomo de hidrogênio.

Ainda preferivelmente, um de R³ e R⁴ é um átomo de hidrogênio, um grupo hidroxila, um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados de átomo de halogênio, grupo hidroxila, grupo metóxi e grupo acetilóxi) ou um grupo C₁₋₆ alcóxi, e o outro é um substituinte selecionado do seguinte grupo, que é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados de átomo de halogênio, grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio ou grupo hidroxila), grupo C₁₋₆ alcóxi (o referido grupo C₁₋₆ alcóxi é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio), grupo C₁₋₆ alcóxicarbonila e grupo ciano:

- grupo fenila,
- 30 • grupo piridila, e
- grupo tiazolila.

Particular e preferivelmente, um de R³ e R⁴ é um átomo de hi-

- drogênio, um grupo hidroxila, um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados de átomo de halogênio, grupo hidroxila, grupo metóxi e grupo acetilóxi) ou um grupo metóxi, e o outro é um substituinte selecionado do seguinte grupo, que é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados de átomo de halogênio, grupo trifluorometila, grupo trifluorometóxi, grupo metoxicarbonila, grupo hidroximetila e grupo ciano:
- grupo fenila,
 - 10 • grupo piridila, e
 - grupo tiazolila.
- [R⁵ e R⁶ preferível]
- R⁵ e R⁶ são preferivelmente os iguais ou diferentes e cada um é
- um átomo de hidrogênio,
 - 15 • um grupo fenila opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados de grupo hidroxila, átomo de halogênio, grupo carboxila e grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais grupos hidroxila ou átomos de halogênio),
 - 20 • um grupo cicloalquila tendo 3 a 6 átomos de carbono (o referido grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por grupo C₁₋₆ alquila opcionalmente substituído por um ou mais grupos hidroxila),
 - um grupo C₁₋₆ alquila opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados de grupo hidroxila, átomo de halogênio, grupo fenila (o referido grupo fenila é opcionalmente substituído por átomo de halogênio), grupo carboxila e -NR²⁰R²¹ (em que R²⁰ e R²¹ são como
 - 25 definido para a fórmula [1]),
 - -S(=O)₂-R⁹ em que R⁹ é grupo fenila ou grupo C₁₋₆ alquila,
 - grupo C₁₋₆ alcóxi opcionalmente substituído,
 - 30 • um grupo piridinila opcionalmente substituído por átomo de halogênio na posição 2 e na posição 6,
 - um grupo heterocíclico insaturado contendo nitrogênio opcionalmente

substituído, ou

- um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do grupo C₁₋₆ alquila e grupo -CO-C₁₋₆ alquila, ou

- 5 • R⁵ e R⁶ podem formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio selecionados de grupo azetidinila, grupo pirrolidinila, grupo piperidila, grupo piperazinila, e grupo tiomorfolinila, ou um grupo heterocíclico selecionados de grupo di-hidroindolila, grupo di-hidro[1,4]oxazinila, e grupo tetra-
- 10 hidrobenzo[b]azepinila, que é um anel fundido do referido heterociclo e um anel de carbono (ambos os referidos grupos heterocíclicos são opcionalmente substituídos por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo:

átomo de halogênio,

- 15 grupo hidroxila,

Grupo C₁₋₆ alquila opcionalmente substituído por um ou mais

grupos hidroxila,

grupo carboxila,

grupo acetila,

- 20 grupo carbamoíla,

grupo amino opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados de grupo C₁₋₆ alquila e grupo acetila, e grupo oxo).

Mais preferivelmente, R⁵ e R⁶ são iguais ou diferentes e cada

- 25 um é

- um átomo de hidrogênio,
- um grupo fenila opcionalmente substituído na posição orto e/ou na posição para por substituintes selecionados do grupo hidroxila, átomo de halogênio, grupo carboxila e grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais grupos hidroxila ou átomos de halogênio),

- 30 • um grupo ciclopropila ou um grupo ciclopentila opcionalmente substituído

pelo grupo C₁₋₆ alquila opcionalmente substituído por um ou mais grupos hidroxila,

- um grupo C₁₋₆ alquila substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados de grupo hidroxila, átomo de halogênio, grupo
- 5 fenila (referido grupo fenila é opcionalmente substituído por átomo de halogênio), grupo carboxila e -NR²⁰R²¹ (em que R²⁰ e R²¹ são como definido para a fórmula [1]),
- -S(=O)₂-R⁹ em que R⁹ é um grupo fenila ou um grupo metila,
- um grupo C₁₋₆ alcóxi,
- 10 • um grupo piridinila substituído por átomo de halogênio na posição 2 e na posição 6,
- um grupo tiazolila opcionalmente substituído, ou
- um grupo piperidin-4-ila opcionalmente substituído na posição 1 por um substituinte selecionado do grupo C₁₋₆ alquila e grupo -CO-C₁₋₆ alquila, ou
- 15 • R⁵ e R⁶ podem formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio selecionados de grupo de azetidin-1-ila, grupo pirrolidin-1-ila, grupo piperidin-1-ila, grupo piperazin-1-ila, e grupo tiomorfolin-4-ila, ou um grupo heterocíclico selecionado de grupo di-hidroindol-1-ila, grupo di-hidro[1,4]oxazin-1-ila, e
- 20 grupo tetra-hidrobenczo[b]azepin-1-ila, que é um anel fundido do referido heterociclo e um anel de carbono (ambos os referidos grupos heterocíclicos são opcionalmente substituídos por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo:
- átomo de halogênio,
- 25 grupo hidroxila,
- grupo C₁₋₆ alquila opcionalmente substituído por um ou mais grupos hidroxila,
- grupo carboxila,
- grupo acetila,
- 30 grupo carbamoila,
- grupo amino opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados de grupo C₁₋₆ alquila e grupo acetila, e

grupo oxo).

Ainda preferivelmente, R^5 e R^6 são iguais ou diferentes e cada um é

- um átomo de hidrogênio,
- 5 • um grupo fenila substituído na posição orto e/ou na posição para por substituintes selecionados do grupo hidroxila, átomo de halogênio, grupo carboxila e grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais grupos hidroxila ou átomos de halogênio),
- um grupo ciclopropila ou a grupo ciclopentila substituído pelo grupo C_{1-6}
- 10 alquila substituído por um ou mais grupos hidroxila,
- um grupo C_{1-6} alquila substituído por um substituinte selecionado de grupo hidroxila, átomo de halogênio, grupo fenila (referido grupo fenila é opcionalmente substituído por átomo de halogênio), grupo carboxila e $-NR^{20}R^{21}$ (em que R^{20} e R^{21} são como definido para a fórmula [1]),
- 15 • $-S(=O)_2-R^9$ em que R^9 é um grupo fenila ou a grupo metila,
- um grupo C_{1-6} alcóxi,
- um grupo piridin-3-ila substituído por átomo de halogênio na posição 2 e na posição 6,
- um grupo tiazolila, ou
- 20 • um grupo piperidin-4-ila opcionalmente substituído na posição 1 pelo grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, ou
- R^5 e R^6 podem formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio selecionados de grupo azetidin-1-ila, grupo pirrolidin-1-ila, grupo piperidin-1-ila,
- 25 grupo piperazin-1-ila, e grupo tiomorfolin-4-ila, ou um grupo heterocíclico selecionado de grupo di-hidroindol-1-ila, grupo di-hidro[1,4]oxazin-1-ila, e grupo tetra-hidrobzeno[b]azepin-1-ila, que é um anel fundido do referido heterociclo e um anel de carbono (ambos os referidos grupos heterocíclicos são opcionalmente substituídos por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo:
- 30 átomo de halogênio,
- grupo hidroxila,

grupo C₁₋₆ alquila opcionalmente substituído por um ou mais grupos hidroxila,

grupo carboxila,

grupo acetila,

5 grupo carbamoila,

grupo amino opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados de grupo C₁₋₆ alquila e grupo acetila, e grupo oxo).

Particularmente preferivelmente, R⁵ e R⁶ são iguais ou diferen-

10 tes e cada um é

- átomo de hidrogênio,
- grupo 2-fluorofenila,
- grupo 2-carboxifenila,
- grupo 2-hidroximetilfenila,

15 • grupo 1-hidroximetilciclopropila,

- grupo 2-hidroxietila,
- grupo 2-hidróxi-1,1-dimetiletila,
- grupo 2-acetilaminoetila,
- grupo 2-aminoetila,

20 • grupo 2-dimetilaminoetila,

- grupo 2-piperidin-1-il-etila,
- grupo 2-hidróxi-1-metiletila,
- grupo piperidin-4-ila,
- grupo 1-metil-piperidin-4-ila,

25 • grupo 1-acetil-piperidin-4-ila,

- grupo 2,2,2-trifluoroetila,
- grupo 1-hidroximetil-2-metilpropila,
- grupo 1-hidroximetil-2-feniletila,
- grupo 2-hidróxi-1-feniletila,

30 • grupo 1-hidroximetil-3-metilbutila,

- grupo 2-hidroxifenila,
- grupo 1-hidroximetil-ciclopentila,

- grupo benzenossulfonila,
- grupo 4-trifluorometilfenila,
- grupo 2,4-difluorofenila,
- grupo 1-carbóxi-2-metilpropila,
- 5 • grupo tiazol-2-ila,
- grupo isopropóxi,
- grupo 4-fluorobenzila,
- grupo 2,6-dicloropiridin-3-ila,
- grupo etóxi, ou
- 10 • grupo mesila, ou
- R⁵ e R⁶ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio ou um grupo heterocíclico que é um anel fundido do referido heterociclo e um anel de carbono , que é selecionado do seguinte grupo:
- 15 grupo azetidin-1-ila,
- grupo 3-hidroxiazetidin-1-ila,
- grupo 3-hidroximetilazetidin-1-ila,
- grupo 3-acetilazetidin-1-ila,
- grupo 3-acetilaminoazetidin-1-ila,
- 20 grupo 3-hidroxipirrolidin-1-ila,
- grupo 3,3-difluoropirrolidin-1-ila,
- grupo 3,3,4,4-tetrafluoropirrolidin-1-ila,
- grupo 2-hidroximetilpirrolidin-1-ila,
- grupo 2-aminopirrolidin-1-ila,
- 25 grupo 2-acetilaminopirrolidin-1-ila,
- grupo 2-dimetilaminopirrolidin-1-ila,
- grupo 3-oxo-pirrolidin-1-ila,
- grupo 4-hidroxipiperidin-1-ila,
- grupo 4,4-difluoropiperidin-1-ila,
- 30 grupo 4-hidroximetilpiperidin-1-ila,
- grupo 4-carboxipiperidin-1-ila,
- grupo 3-hidroxipiperidin-1-ila,

- grupo 4-carbamoilpiperidin-1-ila,
 grupo 4-aminopiperidin-1-ila,
 grupo 4-dimetilaminopiperidin-1-ila,
 grupo 4-acetilaminopiperidin-1-ila,
 5 grupo 4-metilpiperazin-1-ila,
 grupo 4-isopropilpiperazin-1-ila,
 grupo 4-acetilpiperazin-1-ila,
 grupo 1,1-dioxotiomorfolin-4-ila,
 grupo 3-oxo-piperidin-1-ila,
 10 grupo 4-oxo-piperidin-1-ila,
 grupo 2,3-di-hidroindol-1-ila,
 grupo 2,3-di-hidro[1,4]oxazin-1-ila, e
 grupo 2,3,4,5-tetra-hidrobenczo[b]azepin-1-ila.

- Ainda preferivelmente, R^5 e R^6 não são átomos de hidrogênio
 15 ao mesmo tempo. Mais preferivelmente, um de R^5 e R^6 é um átomo de hidrogênio e o outro não é um átomo de hidrogênio.

[R^{10} preferível]

R^{10} é preferivelmente

- um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados de grupo hidroxila, grupo fenila e $-NR^{26}R^{27}$ em que R^{26} e R^{27} são iguais ou diferentes e cada um é um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{26} e R^{27} opcionalmente formam um grupo piperidila juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles), ou
- 25 • um grupo piperidila (o referido grupo piperidila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados de grupo C_{1-6} alquila e grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila).

R^{10} é mais preferivelmente

- um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados de grupo hidroxila, grupo fenila e $-NR^{26}R^{27}$ em que R^{26} e R^{27} são iguais ou diferentes e cada um é grupo C_{1-6} alquila, ou R^{26} e R^{27} opcionalmente formam
- 30

um grupo piperidila juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles), ou

- um grupo piperidin-4-ila (referido grupo piperidin-4-ila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados de grupo C₁₋₆ alquila e grupo -CO-C₁₋₆ alquila).

5 R¹⁰ é ainda preferivelmente

- um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados de grupo hidroxila, grupo fenila e -NR²⁶R²⁷ em que R²⁶ e R²⁷ são iguais ou diferentes e cada um é grupo C₁₋₆ alquila, ou R²⁶ e R²⁷ opcionalmente formam um grupo piperidila

10 juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles), ou

- um grupo piperidin-4-ila (o referido grupo piperidin-4-ila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados de grupo C₁₋₆ alquila e grupo -CO-C₁₋₆ alquila).

R¹⁰ é particularmente preferivelmente

- 15 • grupo metila,
- grupo 2-hidroxietila,
- grupo 2-dimetilaminoetila,
- grupo 2-piperidin-1-il-etila,
- grupo piperidin-4-ila,
- 20 • grupo 1-metil-piperidin-4-ila,
- grupo benzila, ou
- grupo 1-acetil-piperidin-4-ila.

[R¹¹ preferível]

R¹¹ é preferivelmente

25 • um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a g):

a) um átomo de halogênio,

b) um grupo hidroxila,

30 c) -NR²⁸R²⁹ em que R²⁸ e R²⁹ são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C₁₋₆ alquila, um grupo -CO-C₁₋₆ alquila, grupo -CO-cicloalquila, ou grupo -S(=O)₂-C₁₋₆ alquila,

- d) a grupo carbamoíla,
 - e) um grupo carboxila,
 - f) um grupo fenóxi, e
 - g) um grupo fluorofenila),
- 5 • um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) e b):
- a) um grupo arila opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio, e
- 10 b) um grupo C₁₋₆ alquila opcionalmente substituído por um ou mais grupos hidroxila),
- um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):
- 15 a) um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio,
- b) um grupo C₁₋₆ alquila opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio, e
- c) um grupo C₁₋₆ alcóxi),
- um grupo carboxila, ou
- 20 • um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):
- a) um grupo C₁₋₆ alquila ,
 - b) um grupo -CO-C₁₋₆ alquila, e
- 25 c) um grupo oxo).
- R¹¹ é mais preferivelmente
- um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a g):
- a) um átomo de halogênio,
- 30 b) um grupo hidroxila,
- c) -NR²⁸R²⁹ em que R²⁸ e R²⁹ são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C₁₋₆ alquila , um grupo -CO-C₁₋₆

alquila, grupo -CO-cicloalquila, ou grupo -S(=O)₂-C₁₋₆ alquila,

- d) a grupo carbamoíla,
- e) um grupo carboxila,
- f) um grupo fenóxi grupo, e
- g) um grupo fluorofenila),

5

- um grupo ciclopropila (o referido grupo ciclopropila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) e b):

10 a) um grupo arila opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio, e

b) um grupo C₁₋₆ alquila opcionalmente substituído por um ou mais grupos hidroxila),

- um grupo fenila (referido grupo fenila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a

15

c):

a) um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio,

b) um grupo C₁₋₆ alquila opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio, e

c) um grupo C₁₋₆ alcóxi),

20

- um grupo carboxila, ou
- um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio selecionados de um grupo pirrolidinila e um grupo piperidila (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):

25

a) um grupo C₁₋₆ alquila ,

b) um grupo -CO-C₁₋₆ alquila, e

c) um grupo oxo).

R¹¹ é ainda preferivelmente

- um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a g):

30

a) um átomo de halogênio,

b) um grupo hidroxila,

- c) $-NR^{28}R^{29}$ em que R^{28} e R^{29} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila, um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, grupo $-CO$ -cicloalquila, ou grupo $-S(=O)_2-C_{1-6}$ alquila,
- d) um grupo carbamoila,
- 5 e) um grupo carboxila,
- f) um grupo fenóxi, e
- g) um grupo fluorofenila),
- um grupo ciclopropila (o referido grupo ciclopropila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) e b):
- 10 a) um grupo arila opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio, e
- b) um grupo C_{1-6} alquila opcionalmente substituído por um ou mais grupos hidroxila),
- 15 • um grupo fenila (referido grupo fenila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):
- a) um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio,
- b) um grupo C_{1-6} alquila opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio, e
- 20 c) um grupo C_{1-6} alcóxi),
- um grupo carboxila, ou
 - um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio selecionados de um grupo pirrolidin-2-ila e um grupo piperidin-4-ila (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):
- 25 a) um grupo C_{1-6} alquila,
- b) um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, e
- c) um grupo oxo).
- R^{11} é particularmente preferivelmente
- 30 • grupo 2,2,2-trifluoroetila,
- grupo hidroximetila,
- grupo 3-hidróxi-propila,

- grupo 2-hidróxi-1,1-dimetil-etila,
- grupo aminometila,
- grupo 2-amino-etila,
- grupo 1-amino-1-metil-etila,
- 5 • grupo 1-amino-2-metil-propila,
- grupo metilamino-metila,
- grupo dimetilamino-metila,
- grupo acetilamino-metila,
- grupo 1-acetilamino-etila,
- 10 • grupo 2-acetilamino-etila,
- grupo 1-acetilamino-1-metil-etila,
- grupo 1-acetilamino-2-metil-propila,
- grupo isobutirilamino-metila,
- grupo ciclopropanocarbonil-amino-metila,
- 15 • grupo metanossulfonilamino-metila,
- grupo 2-carbamoil-etila,
- grupo ciclopropila,
- grupo 1-(4-flúor-fenil)-ciclopropila,
- grupo 1-metil-ciclopropila,
- 20 • grupo 1-hidroximetil-ciclopropila,
- grupo pirrolidin-1-ila,
- grupo pirrolidin-2-ila,
- grupo piperidin-4-ila,
- grupo 1-metil-pirrolidin-2-ila,
- 25 • grupo 1-metil-piperidin-4-ila,
- grupo 1-acetil-pirrolidin-2-ila,
- grupo 1-acetil-piperidin-4-ila,
- grupo 2-carbóxi-2-metilpropila,
- grupo fenoximetila,
- 30 • grupo 2-clorofenila,
- grupo 3-clorofenila,
- grupo 4-clorofenila,

- grupo carboxila,
 - grupo 4-fluorobenzila,
 - grupo 3-trifluorometilfenila,
 - grupo 3-metoxifenila, ou
- 5 • grupo 5-oxo-pirrolidin-2-ila.

O sal do composto da presente invenção é preferivelmente um sal farmaceuticamente aceitável. O sal do composto da presente invenção representado pela fórmula [1'] pode ser produzido por um método convencional. O sal do composto da presente invenção representado pela fórmula

10 [1'] pode ser mencionado por composto de reação [1'] (a seguir composto [1'] e os sais destes devem também ser coletivamente referidos como o composto da presente invenção) com, por exemplo, ácidos inorgânico tal como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bromídrico e os semelhantes; ácidos orgânicos tais como ácido oxálico, ácido malônico, áci-

15 do cítrico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido glucônico, ácido ascórbico, ácido metanossulfônico, ácido benzenossulfônico e similares; bases inorgânicas tais como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de cálcio, hidróxido de magnésio, hidróxido de amônio e os semelhantes;

20 bases orgânicas tais como metilamina, dietilamina, trietilamina, trietanolamina, etilenodiamina, tris(hidroximetil)metilamina, guanidina, colina, cinconina e similares; aminoácidos tais como lisina, arginina, alanina e similares. A presente invenção também abrange produtos contendo água, hidratos e solvatos do composto da presente invenção .

25 Além disso, o composto da presente invenção tem vários isômeros. Por exemplo, a forma E e a forma Z podem estar presentes como isômeros geométricos, quando um átomo de carbono assimétrico estiver presente, enantiômero e diastereômero estiverem presentes como estereoisômeros com base neles, e tautômeros puderem também estar presentes.

30 Portanto, a presente invenção abrange todos estes isômeros e misturas deles. Além disso, a presente invenção abrange, além do composto da presente invenção, compostos de pró-fármacos e compostos de metabólito

destes compostos como compostos equivalentes.

Como aqui usado, o "pró-fármaco" é um derivado tendo um grupo química ou metabolicamente decomposto, que mostra uma atividade farmacêutica na decomposição por hidrólise ou solvólise, ou sob condições fisiológicas. Um pró-fármaco é usado, por exemplo, para melhorar a absorção por administração oral ou direcionar o sítio objeto. Visto que o grupo química ou metabolicamente decomposto é, e quanto introduzido o grupo em um composto foi suficientemente estabelecido no campo de agentes farmacêuticos, tais técnicas conhecidas podem ser empregadas em uma presente invenção. Como a porção a ser modificada para produzir um pró-fármaco, por exemplo, grupos funcionais altamente reativos tal como um grupo hidroxila, um grupo carboxila, um grupo amino, um grupo tiol e similares no composto da presente invenção pode ser mencionado.

Por exemplo, um derivado em que um substituinte tal como grupo -CO-C₁₋₆ alquila, grupo -CO₂-C₁₋₆ alquila, grupo -CONH-C₁₋₆ alquila, grupo -CO-C₂₋₆ alquenila, grupo -CO₂-C₂₋₆ alquenila, grupo -CONH-C₂₋₆ alquenila, grupo -CO-arila, grupo -CO₂-arila, grupo -CONH-arila, grupo -CO-heterocíclico, grupo -CO₂-heterocíclico, grupo -CONH-heterocíclico (o grupo C₁₋₆ alquila, grupo C₂₋₆ alquenila, grupo arila e grupo heterocíclico são cada qual opcionalmente substituídos por átomo de halogênio, grupo C₁₋₆ alquila, grupo hidroxila, grupo C₁₋₆ alcóxi, grupo carboxila, grupo amino, resíduo de aminoácido, -PO₃H₂, -SO₃H, resíduo de -CO-polietileno glicol, resíduo de -CO₂-polietileno glicol, resíduo de éter de monoalquila de -CO-polietileno glicol, resíduo de éter de monoalquila de -CO₂-polietileno glicol e similares) e os semelhantes foram introduzidos em um grupo hidroxila pode ser mencionado.

Além disso, um derivado em que um substituinte tal como grupo -CO-C₁₋₆ alquila, grupo -CO₂-C₁₋₆ alquila, grupo -CO-C₂₋₆ alquenila, grupo -CO₂-C₂₋₆ alquenila, grupo -CO-arila, grupo -CO₂-arila, grupo -CO-heterocíclico, grupo -CO₂-heterocíclico (o grupo C₁₋₆ alquila, grupo C₂₋₆ alquenila, grupo arila e grupo heterocíclico são cada qual opcionalmente substituídos por átomo de halogênio, grupo C₁₋₆ alquila, grupo hidroxila, gru-

po C₁₋₆ alcóxi, grupo carboxila, grupo amino, resíduo de aminoácido, -PO₃H₂, -SO₃H, resíduo de -CO-polietileno glicol, resíduo de -CO₂-polietileno glicol, resíduo de éter de monoalquila de -CO-polietileno glicol, resíduo de éter de monoalquila de -CO₂-polietileno glicol, -PO₃H₂ e similares) e os semelhantes foram introduzidos em um grupo amino pode ser mencionado.

Além disso, um derivado em que um substituinte tal como grupo C₁₋₆ alcóxi, grupo arilóxi (o grupo C₁₋₆ alcóxi e grupo arilóxi são cada qual opcionalmente substituídos por átomo de halogênio, grupo C₁₋₆ alquila, grupo hidroxila, C₁₋₆ alcóxi grupo, grupo carboxila, grupo amino, resíduo de aminoácido, -PO₃H₂, -SO₃H, resíduo de polietileno glicol, resíduo de éter de monoalquila de polietileno glicol e os semelhantes) e os semelhantes foram introduzidos em um grupo carboxila pode ser mencionado.

No acima, o grupo "heterocíclico" é um grupo heterocíclico monocíclico saturado ou insaturado (incluindo insaturação parcial e completa unsaturação) de 5 membros ou 6 membros tendo, além de átomo de carbono, pelo menos um, preferivelmente 1 a 4, heteroátomos selecionados de átomo de nitrogênio, átomo de oxigênio e átomo de enxofre, ou um grupo de anel fundido dos heterociclos ou um grupo de anel fundido do heterociclo e um anel de carbono selecionado de benzeno, ciclopentano e ciclo-hexano.

Como o "grupo heterocíclico monocíclico saturado de 5 membros ou 6 membros", por exemplo, grupo pirrolidinila, grupo tetra-hidrofurila, grupo tetra-hidrotienila, grupo imidazolidinila, grupo pirazolidinila, grupo 1,3-dioxolanila, grupo 1,3-oxatioranila, grupo oxazolidinila, grupo tiazolidinila, grupo piperidinila, grupo piperazinila, grupo tetra-hidropiranila, grupo tetra-hidrotiopiranila, grupo dioxanila, grupo morfolinila, grupo tiomorfolinila, grupo 2-oxopirrolidinila, grupo 2-oxopiperidinila, grupo 4-oxopiperidinila, grupo 2,6-dioxopiperidinila e similares podem ser mencionados.

Como o "grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 5 membros ou 6 membros", por exemplo, grupo pirrolila, grupo furila, grupo tienila, grupo imidazolila, grupo 1,2-di-hidro-2-oxoimidazolila, grupo pirazolila, grupo diazolila, grupo oxazolila, grupo isoxazolila, grupo tiazolila, grupo isotiazolila, grupo triazolila (grupo 1,2,4- triazolila, grupo 1,2,3-triazolila), grupo tetrazoli-

la, grupo 1,3,4-oxadiazolila, grupo 1,2,4-oxadiazolila, grupo 1,3,4-tiadiazolila, grupo 1,2,4-tiadiazolila, grupo furazanila, grupo piridila, grupo pirimidinila, grupo 3,4-di-hidro-4-oxopirimidinila, grupo piridazinila, grupo pirazinila, grupo 1,3,5-triazinila, grupo imidazolinila, grupo pirazolinila, grupo oxazolinila (grupo 2-oxazolinila, grupo 3-oxazolinila, grupo 4-oxazolinila), grupo iso-oxazolinila, grupo tiazolinila, grupo isotiazolinila, grupo piranila, grupo 2-oxopiranila, grupo 2-oxo-2,5-di-hidrofuranila e grupo 1,1-dioxo-1H-isotiazolila podem ser mencionados.

Como o "grupo heterocíclico que é um anel fundido", por exemplo, grupo indolila (por exemplo, grupo 4-indolila, grupo 7-indolila etc), grupo isoindolila, grupo 1,3-di-hidro-1,3-dioxoisoindolila, grupo benzofuranila (por exemplo, grupo 4-benzofuranila, grupo 7-benzofuranila etc), grupo indazolila, grupo isobenzofuranila, grupo benzotiofenila (por exemplo, grupo 4-benzotiofenila, grupo 7-benzotiofenila etc), grupo benzo-oxazolila (por exemplo, grupo 4-benzo-oxazolila, grupo 7-benzo-oxazolila etc), grupo benzimidazolila (por exemplo, grupo 4-benzimidazolila, grupo 7-benzimidazolila etc), grupo benzotiazolila (por exemplo, grupo 4-benzotiazolila, grupo 7-benzotiazolila etc), grupo indolizinila, grupo quinolila, grupo isoquinolila, grupo 1,2-di-hidro-2-oxoquinolila, grupo quinazolinila, grupo quinoxalinila, grupo cinnolinila, grupo ftalazinila, grupo quinolizinila, grupo purila, grupo pteridinila, grupo indolinila, grupo isoindolinila, 5,6,7,8- grupo tetra-hidroquinolila, grupo 1,2,3,4-tetra-hidroquinolila, grupo 2-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroquinolila, grupo benzo[1,3]dioxolila, grupo 3,4-metilenodioxipiridila, grupo 4,5-etilenodioxipirimidinila, grupo cromenila, grupo cromanila, grupo isocromanila e similares podem ser mencionados.

A "composição farmacêutica" inclui, também o que é chamado uma "composição" compreendendo um ingrediente ativo como um agente farmacêutico e um fármaco de combinação e similares, um agente de combinação com outro fármaco, e similares. É desnecessário dizer que a composição farmacêutica da presente invenção pode coincidentemente ser usada com qualquer outro fármaco dentro da faixa aceitável em situações clínicas. Portanto, a presente composição farmacêutica pode também ser

considerada uma composição farmacêutica a ser combinada com outro fármaco.

Além disso, a composição farmacêutica da presente invenção pode ser administrada não apenas a seres humanos porém também a outros mamíferos (camundongo, rato, *hamster*, coelho, gato, cão, bovino, cavalo, ovelha, macaco etc.). Portanto, uma composição farmacêutica da presente invenção é também útil como um produto farmacêutico para animais, sem falar para o homem.

O composto da presente invenção ou um sal do mesmo pode ser misturado com um veículo farmacêuticamente aceitável, e administrado oralmente ou parenteralmente como comprimido, pílula, pó, grânulo, supositório, injeção, gotas oculares, líquido, cápsula, trocisco, aerossol, elixir, suspensão, emulsão, xarope e similares.

Como o "veículo farmacêuticamente aceitável", várias substâncias portadoras orgânicas ou inorgânicas convencionalmente usadas como materiais de preparação são empregadas, que são adicionadas como excipiente, lubrificante, aglutinante, disintegrante, solvente, auxiliares de dissolução, agentes de suspensão, agente de isotonicidade, tampão, agente calmante e similares. Onde necessário, aditivos de preparação tais como conservante, antioxidante, agente corante, agente adoçante e similares podem ser também usados. Como exemplos do acima mencionado excipiente, lactose, sacarose, D-manitol, amido, celulose cristalina, anidrido silícico leve e similares podem ser mencionados. Como o lubrificante acima mencionado, por exemplo, estearato de magnésio, estearato de cálcio, talco, sílica coloidal e similares podem ser mencionados. Como exemplos do acima mencionado aglutinante, composto polímero tal como celulose cristalina, sacarose, D-manitol, dextrina, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, polivinilpirrolidona e similares podem ser mencionados. Como exemplos do acima mencionado disintegrante, amido, carboximetilcelulose, carboximetilcelulose de cálcio, croscarmellose sódica, carboximetil amido sódico e similares podem ser mencionados. Como exemplos do acima mencionado solvente, água para injeção, álcool, propileno glicol, macrogol, óleo de sé-

samo, óleo de milho, ésteres de propileno glicol de ácidos graxos e similares podem ser mencionados. Como exemplos dos acima mencionados auxiliares de dissolução, polietileno glicol, propileno glicol, D-manitol, benzoato de benzila, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sódio, citrato de sódio e similares podem ser mencionados. Como exemplos do acima mencionado agente de suspensão, tensoativos tais como trietanolamina de estearila, laurila sulfato de sódio, ácido lauril aminopropiônico, lecitina, cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio, monoestearato de glicerila e similares; álcool polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulose sódica, metilcelulose, hidroximetilcelulose e similares podem ser mencionados. Como exemplos do acima mencionado agente de isotonicidade, cloreto de sódio, glicerol, D-manitol e similares podem ser mencionados. Como exemplos do acima mencionado tampão, tampões tais como fosfato, acetato, carbonato, citrato e similares, podem ser mencionados. Como exemplos do acima mencionado agente de mitigação, álcool benzílico e similares podem ser mencionados. Como exemplos do acima mencionado conservante, paraoxibenzoatos, clorobutanol, álcool benzílico, álcool de fenetila, ácido desidroacético, ácido sórbico e similares podem ser mencionados. Como exemplos do acima mencionado antioxidante, sulfito, ácido ascórbico e similares podem ser mencionados. Como exemplos do acima mencionado agente adoçante, aspartame, sacarina sódica, estévia e similares podem ser mencionados. Como exemplos do acima mencionado agente corante, corantes alimentares tal como Food Color Yellow No. 5, Food Color Red No. 2 e Food Color Blue No. 2 e similares, cores lacustres alimentares, óxido de ferro e similares podem ser mencionados.

O "inibidor de 11 β HSD1" significa desaparecimento ou atenuação da atividade de 11 β HSD1 especificamente inibindo a função deste como uma enzima, e significa, por exemplo, inibição específica da função 11 β HSD1 sob as condições do Exemplo Experimental 1 abaixo mencionado, e preferivelmente significa a concentração necessária para obter 50% de inibição de 11 β HSD1 sob as condições do Exemplo Experimental 1 de menos do que 10 μ M, preferivelmente menos do que 1 μ M, mais preferivel-

mente menos do que 100 nM, e ainda mais preferivelmente menos do que 10 nM.

A "patologia envolvendo glicocorticoide" significa, por exemplo,

(1) uma doença metabólica incluindo diabetes, resistência à insulina, complicações diabéticas, obesidade, hiperlipidemia, hipertensão ou fígado adiposo,

(2) a síndrome metabólica,

(3) um evento vascular fatal incluindo infarto cardíaco ou apoplexia cerebral,

(4) hiperorexia,

(5) uma doença neurodisfuncional incluindo disgnosia, doenças neurodegenerativas, distúrbios emocionais, esquizofrenia ou estimulação de apetite,

(6) uma doença associada com função imune diminuída,

(7) glaucoma, ou

(8) osteoporose

e similares.

Quando o composto da presente invenção é usado como o fármaco para o tratamento ou profilaxia de patologia mostrando envolvimento de glicocorticoide, ele pode ser sistêmica ou topicamente, e oral ou parenteralmente administrado. Embora a dose varie dependendo da idade, peso corporal, condição, efeito do tratamento e similares, por exemplo, ela pode ser geralmente administrada dentro da faixa de 0,1 mg a 1 g por administração a um adulto uma vez a diversas vezes ao dia. O composto da presente invenção pode também ser usado como um fármaco para o tratamento ou profilaxia das doenças anteriormente mencionadas aqui, sem falar em seres humanos, em animais exceto seres humanos, particularmente mamíferos. O mesmo aplica-se ao uso do composto da presente invenção como um fármaco para o tratamento ou profilaxia de:

(1) uma doença metabólica incluindo diabetes, resistência à insulina, complicações diabéticas, obesidade, hiperlipidemia, hipertensão ou fígado adiposo,

- (2) a síndrome metabólica,
 - (3) um evento vascular fatal incluindo infarto cardíaco ou apoplexia cerebral,
 - (4) hiperorexia,
 - 5 (5) uma doença neurodisfuncional incluindo disgnosia, doenças neurodegenerativas, distúrbios emocionais, esquizofrenia ou estimulação de apetite,
 - (6) uma doença associada com função imune diminuída,
 - (7) glaucoma, ou
 - 10 (8) osteoporose
- e similares.

Para produzir uma preparação do composto da presente invenção tal como uma composição sólida ou composição líquida para administração oral, ou uma injeção para administração parenteral e similares, o

15 composto pode ser misturado a aditivos tais como um diluente adequado, um agente dispersante, um adsorvente, um solubilizante e similares. Além disso, a composição farmacêutica da presente invenção pode ter forma conhecida tal como comprimido, pílula, pó, grânulo, supositório, injeção, gotas oculares, líquido, cápsula, trocisco, aerossol, elixir, suspensão, emulsão,

20 xarope e similares.

Quando a composição farmacêutica da presente invenção é, por exemplo, uma preparação sólida tal como comprimido, pílula, pó, grânulo etc., o aditivo inclui, por exemplo, lactose, manitol, glicose, hidroxipropilcelulose, celulose microcristalina, amido, polivinilpirrolidona, aluminometassilicato de magnésio, pó de anidrido silícico e similares. Quando um comprimido

25 ou pílula deve ser preparado, um revestimento de película de substância gastrossolúvel ou entérica tal como sacarose, gelatina, hidroxipropilcelulose, ou ftalato de hidroximetilcelulose etc. pode ser aplicada quando necessário, ou um comprimido de múltiplas camadas tendo duas ou mais camadas pode ser produzido.

30

O composto, composição farmacêutica, ou fármaco da presente invenção pode ser usado em combinação com (a seguir a ser também refe-

rido para uso combinado) outra composição farmacêutica ou fármaco (a seguir a ser também referido como um fármaco de combinação).

A cronometragem de administração da composição farmacêutica ou fármaco da presente invenção, e um fármaco de combinação não está limitada, e eles podem ser administrados ao paciente de administração na forma de um fármaco combinado, simultaneamente administrado, ou administrado de uma maneira em fases. Além disso, um agente farmacêutico que é caracteristicamente um *kit* contendo a composição farmacêutica ou fármaco da presente invenção e um fármaco de combinação pode ser administrado. A dose do fármaco de combinação pode ser aquela clinicamente empregada, que pode ser apropriadamente determinada dependendo do paciente de administração, idade e peso corporal do paciente de administração, condição, tempo de administração, forma de dosagem, método de administração, combinação e similares. O modo de administração do fármaco de combinação não é particularmente limitado, e pode ser qualquer um contanto que a composição farmacêutica ou fármaco da presente invenção, e um fármaco de combinação sejam combinados.

Um agente farmacêutico compreendendo 1 a 3 agentes selecionados dos seguintes (1) a (5) e o composto da presente invenção ou um sal do mesmo em combinação :

- (1) Um agente para o tratamento ou profilaxia de hiperlipidemia,
- (2) Um agente para o tratamento ou profilaxia de obesidade,
- (3) Um agente para o tratamento ou profilaxia de diabetes,
- (4) Um agente para o tratamento ou profilaxia de complicações diabéticas,

(5) Um agente para o tratamento ou profilaxia de hipertensão significa agentes farmacêuticos tais como um caso em que o "agente farmacêutico" é um fármaco combinado, um caso em que o "agente farmacêutico" é um *kit* contendo um fármaco contendo os referidos "1 a 3 agentes selecionados de (1) a (5)" e o fármaco contendo o composto da presente invenção, um caso em que o "agente farmacêutico" e o fármaco contendo o composto da presente invenção são administrados simultaneamente ou em

certos intervalos, e similares. Este agente farmacêutico é preferivelmente um agente para o tratamento ou profilaxia de uma patologia envolvendo glicocorticoide.

Como o fármaco de combinação,

- 5 (1) Um agente para o tratamento ou profilaxia de hiperlipidemia,
 (2) Um agente para o tratamento ou profilaxia de obesidade,
 (3) Um agente para o tratamento ou profilaxia de diabetes,
 (4) Um agente para o tratamento ou profilaxia de complicações
 diabéticas, e

- 10 (5) Um agente para o tratamento ou profilaxia de hipertensão,
 pode ser mencionado, e 1 a 3 agentes deles e o composto da presente invenção podem ser usados em combinação.

Como o "agente para o tratamento ou profilaxia de hiperlipidemia", por exemplo,

- 15 (1) fármacos de fibrato (agonistas de receptor de PPAR α),
 (2) agonistas de receptor de PPAR- δ ,
 (3) inibidores de proteína de transferência de triglicerídeo microssômico,
 (4) inibidores de proteína de transferência de éster de colesterol
 20 (CETP),
 (5) fármacos de estatina (inibidores de HMG-CoA redutase),
 (6) resinas de permuta de ânion,
 (7) probucol,
 (8) fármacos de ácido nicotínico,
 25 (9) fitosterol,
 (10) indutores de apolipoproteína-A1 (Apo-A1),
 (11) ativadores de lipoproteína lipase (LPL),
 (12) inibidores de endotelial lipase,
 (13) ezetimibe,
 30 (14) inibidores de IBAT,
 (15) inibidores de esqualeno sintase,
 (16) inibidores de ACAT,

- (17) agonistas de receptor de LXR,
 - (18) agonistas de receptor de FXR,
 - (19) antagonistas de receptor de FXR, e
 - (20) agonistas de adenosina A1
- 5 podem ser mencionados, e especificamente, clofibrato, bezafibrato, fenofibrato, lovastatina, sinvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, pitavastatina, rosuvastatina, cerivastatina, colestiramina, colestimida, nicotinato de tocoferol, nicomol, niceritrol, soisterol, gama orizanol e similares podem ser mencionados.
- 10 Como o "agente para o tratamento ou profilaxia de obesidade", por exemplo,
- (1) fármacos de leptina,
 - (2) inibidores de lipase pancreática,
 - (3) inibidores de recaptção de serotonina de noradrenalina,
 - 15 (4) antagonistas de receptor de canabinoide,
 - (5) inibidores de recaptção de monoamina,
 - (6) inibidores de diacilglicerol aciltransferase (DGAT),
 - (7) antagonistas de receptor de polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP),
- 20 (8) agonistas de receptor de leptina,
- (9) agonistas do subtipo 3 de receptor de bombesina (BRS-3),
 - (10) inibidores de perilipin,
 - (11) inibidores de acetil-CoA carboxilase 1 (ACC1),
 - (12) inibidores de acetil-CoA carboxilase 2 (ACC2),
- 25 (13) inibidores de ácido graxo sintase,
- (14) inibidores de sn-1-acil-glicerol-3-fosfato aciltransferase (AGPAT),
 - (15) inibidores de fosfolipase A2 pancreática (pPLA2),
 - (16) agonistas de receptor de melanocortina (MC),
- 30 (17) antagonistas de receptor de neuropeptídeo Y5 (NPY5),
- (18) indutores ou ativadores de proteína de não acoplamento (UCP),

- (19) ativadores de carnitina O-palmitoiltransferase 1 (CPT-1),
- (20) agonistas de CCK1 (CCKA),
- (21) Fator Neurotrófico Ciliar (CNTF),
- (22) agonistas de CRF 2,
- 5 (23) antagonistas de receptor de neuropeptídeo Y2 (NPY2),
- (24) antagonistas de receptor de neuropeptídeo Y4 (NPY4),
- (25) beta agonistas de receptor de hormônio da tireoide,
- (26) hormônios de crescimento,
- (27) inibidores de liase de citrato de ATP ,
- 10 (28) antagonistas de 5-HT6, e
- (29) agonistas de 5-HT2C

podem ser mencionados, e especificamente, leptina, ou orlistat, sibutramina, rimonabant, e mazindol e similares podem ser mencionados.

15 Como o "agente para o tratamento ou profilaxia de diabetes",
por exemplo,

- (1) preparações de insulina (injeção),
- (2) preparações orais de insulina de baixo peso molecular,
- (3) agonistas de receptor de sulfoniluréia (agentes SU),
- (4) secretagogos de insulina de não-sulfoniluréia (agentes de
- 20 SU),
- (5) abridores de canal de ATP dependente de potássio (KATP),
- (6) inibidores de α glicosidase,
- (7) inibidores de α amilase,
- (8) sensibilizantes de insulina,
- 25 (9) agonistas de receptor de tGLP-1 de baixo peso molecular,
- (10) análogos de peptídeo de tGLP-1,
- (11) inibidores de dipeptidil peptidase IV (DPP-IV),
- (12) antagonistas de receptor de glucagon,
- (13) antagonistas de receptor de glicocorticoide,
- 30 (14) biguanidas,
- (15) inibidores de SGLUT,
- (16) inibidores de frutose-1,6-bisfosfatase (FBPase),

- (17) inibidores de glicogênio sintase cinase 3 (GSK-3),
 (18) inibidores de fosfoenolpiruvato carboxicinase (PEPCK),
 (19) inibidores de proteína tirosina fosfatase 1B (PTPase 1B),
 (20) inibidores de inositol fosfatase contendo o domínio
- 5 SH2(SHIP2),
- (21) inibidores de glicogênio fosforilase (GP),
 (22) ativadores de glicocinase,
 (23) agonistas de receptor de GPR40,
 (24) inibidores de piruvato desidrogenase (PDHK),
 10 (25) inibidores de glutamina:fructose-6-fosfato aminotransferase (GFAT),
- (26) antioxidantes; recuperadores de óxido nítrico,
 (27) inibidores de carnitina O-palmitoiltransferase 1 (CPT-1),
 (28) fatores de liberação de hormônio de crescimento (GHRF),
 15 (29) inibidores de triacilglicerol lipase (lipase sensível a hormônio),
- (30) agonistas de receptor de PPAR γ ,
 (31) antagonistas de receptor de PPAR γ ,
 (32) agonistas de receptor de PPAR α/γ ,
 20 (33) ativadores de proteína cinase ativada por AMP (AMPK),
 (34) agonistas de receptor de adiponectina, e
 (35) agonistas de receptor de β 3 adrenalina
- podem ser mencionados, e especificamente, insulina, tolbutamida, glicopirramida, aceto-hexamida, clorpropamida, glibuzol, glibenclamida, gliclazida,
 25 glimepirida, mitiglinida, repaglinida, nateglinida, voglibose, acarbose, miglitol, maleato de rosiglitazona, cloridrato de metformina, cloridrato de pioglitazona, cloridrato de buformina e similares podem ser mencionados.
- Como o "agente para o tratamento ou profilaxia de complicações diabéticas", por exemplo,
- 30 (1) inibidor de proteína cinase C β (PKC β),
 (2) antagonista de receptor de angiotensina II,
 (3) inibidor de aldose redutase,

- (4) inibidor de enzima conversora de angiotensina (ACE),
 (5) inibidores de produção de produtos finais de glicação avançada (AGE),
 (6) agentes terapêuticos para neuropatia, e
 5 (7) agentes terapêuticos para nefropatia diabética
 podem ser mencionados, e especificamente, epalrestat (kinedak), cloridrato de mexiletina, cloridrato de imidaprila e similares podem ser mencionados.
 Como o "agente para o tratamento ou profilaxia de hipertensão",
 por exemplo,
- 10 (1) diuréticos de tiazida,
 (2) diuréticos semelhantes à tiazida,
 (3) diuréticos de alça,
 (4) diuréticos de manutenção K,
 (5) β bloqueadores,
 15 (6) α, β bloqueadores,
 (7) α bloqueadores,
 (8) neurosupressores simpáticos centrais,
 (9) neurosupressores simpáticos periféricos (preparações rauwolfia),
 20 (10) antagonista de Ca (benzotiazepina),
 (11) antagonistas de Ca (di-hidropiridina),
 (12) vasodilatadores,
 (13) inibidores de enzima conversora de angiotensina (ACE),
 (14) antagonistas de receptor de angiotensina II,
 25 (15) fármaco de nitrato,
 (16) antagonistas de receptor de ETA de endotelina,
 (17) inibidores de enzima conversora de endotelina; inibidores de Neprilisina,
 (18) prostaglandina; agonistas de FP prostanoide,
 30 (19) inibidores de renina,
 (20) realçadores de expressão de NOS3; análogos de prostaciclina,

(21) inibidores de fosfodiesterase V (PDE5A),

(22) análogos de prostaciclina, e

(23) antagonistas de aldosterona,

podem ser mencionados, e especificamente, hidroclorotiazida, triclormetia-
 5 zida, benzilhidroclorotiazida, meticrane, indapamida, tripamida, clortalidona, mefrusida, furosemida, espironolactona, triantereno, atenolol, fumarato bisoprolol, cloridrato de betaxolol, cloridrato de bevantolol, tartarato de metoprolol, cloridrato de acebutolol, cloridrato de celiprolol, nipradilol, cloridrato de tilisolol, Nadolol, cloridrato de propranolol, cloridrato de indenolol, cloridrato de carteolol, pindolol, pindolol preparação de liberação controlada,
 10 cloridrato de bunitrolol, sulfato de penbutolol, malonato de bopindolol, cloridrato de amosulalol, cloridrato de arotinolol, carvedilol, cloridrato de labetalol, urapidila, cloridrato de terazosina, mesilato de doxazosina, cloridrato de bunazosina, cloridrato de prazosina, mesilato de fentolamina, cloridrato de clonidina, cloridrato de guanfacina, acetato de guanabenz, metildopa, reserpina, rescinamina, besilato de anlodipina, aranidipina, cloridrato de efonidipina, cilnidipina, cloridrato de nicardipina, nisoldipina, nitrendipina, nifedipina, preparação de liberação controlada de nifedipina, nilvadipina, cloridrato de barnidipina, felodipina, cloridrato de benidipina, cloridrato de manidipina,
 20 azelnidipina, cloridrato de diltiazem, cloridrato de hidrazina, cloridrato de todoralazina, budralazina, cadralazina, captoprila, maleato de enalaprila, alaceprila, cloridrato de delaprila, cilazapril, lisinopril, cloridrato de benazeprila, cloridrato de imidapril, cloridrato de temocapril, cloridrato de quinapril, trandolapril, erbumina de perindopril, candesartancilexetila, valsartan, termisartan, olmesartan medoxomila, nitroprussiato de sódio, nitroglicerina e similares podem ser mencionados.

Como o fármaco de combinação, um fármaco que aumenta o nível de glicocorticoide sanguíneo, tal como corticosteroide adrenal e similares, pode ser mencionado. O glicocorticoide sanguíneo significa não apenas
 30 glicocorticoides endógenos, tais como corticosterona, cortisol e similares, porém também glicocorticoides exógenos devido à administração de corticosteroide adrenal. Um a três agentes deste e o composto da presente in-

venção podem ser usados em combinação.

Alguns exemplos dos métodos de produção dos compostos da presente invenção são mostrados no seguinte. Entretanto, os métodos de produção dos compostos da presente invenção não são limitados a estes

5 Exemplos. Mesmo na ausência de descrição no método de produção, produção eficiente pode ser fornecida, quando necessário, introduzindo um grupo de proteção em um grupo funcional seguido por desproteção em uma etapa subsequente, mudando a ordem das respectivas etapas. Como o grupo de proteção, por exemplo, um grupo de proteção carbóxi (aqui, o grupo

10 de proteção carbóxi significa aqueles geralmente usados no campo de química sintética ou orgânica, tal como grupo metila, grupo etila, grupo propila, grupo terc-butila, grupo benzila, grupo p-metoxibenzila e similares, que são na forma de ésteres capazes de serem facilmente induzidos a ácido carbóxico por hidrólise, hidrogenação catalítica e similares), um grupo de proteção

15 amino (aqui, o grupo de proteção amino significa aqueles geralmente usados no campo de química de síntese orgânica, tais como grupo terc-butoxicarbonila, grupo benziloxicarbonila, grupo benzila e similares, que podem ser facilmente induzidos a um grupo amino por hidrólise, hidrogenação catalítica e similares), um grupo de proteção hidroxila (aqui, o grupo de proteção

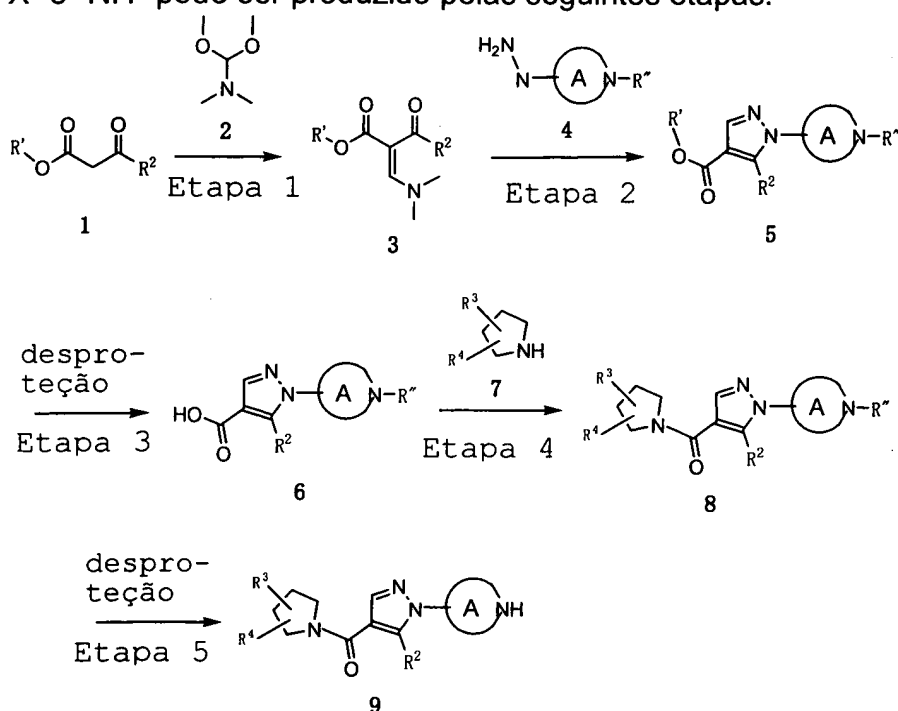
20 grupo hidroxila significa aqueles geralmente usados no campo de química de síntese orgânica, tais como grupo tetra-hidropiranila, grupo metoximetila, grupo metoxietoximetila, grupo benziloximetila, grupo benzila, grupo p-metoxibenzila, grupo p-nitrobenzila, grupo trimetilsilila, grupo t-butildimetilsilila, grupo acetila, grupo benzoíla, grupo alila, grupo t-butila e

25 similares, que podem ser facilmente induzidos a um grupo hidroxila por hidrólise, hidrogenação catalítica e similares), e similares podem ser mencionados. A preparação após a reação em cada etapa pode ser aplicada por um método típico, em que o isolamento e purificação é realizado por seleção ou combinando métodos convencionais como necessário, tais como

30 cristalização, recristalização, cromatografia de sílica-gel, HPLC preparativa e similares.

Método de Produção 1

No composto [1'] da presente invenção, um composto em que -X- é -NH- pode ser produzido pelas seguintes etapas.



em que R' é um grupo de proteção carbóxi (aqui, o grupo de proteção carbóxi significa aqueles geralmente usados no campo de química de síntese orgânica, tais como grupo metila, grupo etila, grupo propila, grupo terc-butila, grupo benzila, grupo p-metoxibenzila e similares), que é na forma de ésteres capazes de serem facilmente induzidos a ácido carboxílico por hidrólise, hidrogenação catalítica e similares, R'' é um grupo de proteção amino (aqui, o grupo de proteção amino significa aqueles geralmente usados no campo de química de síntese orgânica, tais como grupo terc-butoxicarbonila, grupo benziloxicarbonila, grupo benzila e similares) que pode ser facilmente removido por hidrólise, hidrogenação catalítica e similares, e outross símbolos são como definido acima.

Etapa 1

O composto (3) pode ser obtido reagindo-se β -cetoéster (1) sintetizado por um método conhecido com dimetilformamida dimetilacetal (2) em um solvente ou na ausência de um solvente. Como o solvente, metanol, etanol, benzeno, tolueno, xileno, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, e um solvente misto destes e similares podem ser mencionados. A temperatura de reação é geralmente 20°C a 250°C. O tempo de

reação é geralmente 1 hora a 24 horas. A quantidade de dimetilformamida dimetilacetil (2) a ser usada é geralmente cerca de 1,5 – cerca de 3 mol, por 1 mol de β -cetoéster (1). A quantidade do solvente a ser usada não é particularmente limitada e pode ser apropriadamente determinada dependendo do tipo e a quantidade de uso do substrato de reação (β -cetoéster (1) e dimetilformamida dimetilacetil (2)), temperatura de reação, tempo de reação e similares (o mesmo aplica-se a uma quantidade do solvente a ser usada em cada etapa a ser explicada abaixo).

Etapa 2: Etapa para construir anel de pirazol

O composto (5) é obtido reagindo-se hidrazina (4) sintetizada por um método conhecido com composto (3) em um solvente. Como o solvente, metanol, etanol, n-propanol, n-butanol, isopropanol, acetonitrila, éter de dietila, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, diclorometano, clorofórmio, benzeno, tolueno, xileno, e um solvente misto destes e similares podem ser mencionados. A temperatura de reação é geralmente 20°C a 250°C. O tempo de reação é geralmente de 1 hora a 24 horas. A quantidade de hidrazina (4) a ser usada é geralmente de cerca de 1 – cerca de 2 mols, por 1 mol de composto (3). Quando hidrazina (4) é um sal, a reação é realizada na presença de uma base (a quantidade da base a ser usada é geralmente de cerca de 1 a cerca de 2 mols, por 1 mol de composto (3)), tal como carbonato de sódio, carbonato de potássio, hidrogenocarbonato de sódio, hidrogenocarbonato de potássio, acetato de sódio, acetato de potássio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de lítio, trietilamina, N,N-di-isopropiletilamina, piridina e similares

Etapa 3: Etapa de desproteção de grupo de proteção carboxila

O composto (6) é obtido eliminando-se o grupo de proteção carboxila R' de composto (5) por um método conhecido.

Etapa 4: Etapa de Amidação

O composto (8) é obtido reagindo-se o composto (6) com amina (7) em um solvente na presença de um agente de condensação e um aditivo. Como o agente de condensação, diciclo-hexilcarbodi-imida (DCC), cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodi-imida (WSC·HCl), di-

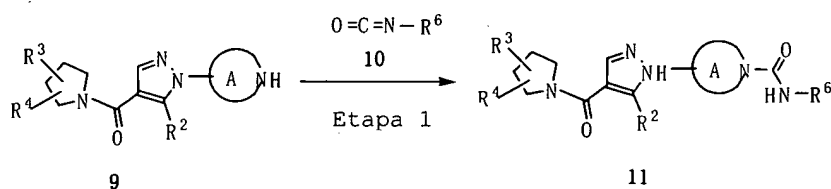
- isopropilcarbodi-imida, 1,1'-carbonildi-imidazol (CDI), azida de difenilfosforila (DPPA) e os semelhantes podem ser mencionados. Como o aditivo, 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), Imida N-hidroxissucínico (HOSu), 4-dimetilaminopiridina (DMAP) e os semelhantes podem ser mencionados.
- 5 Como o solvente, diclorometano, clorofórmio, acetonitrilo, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, e um solvente misto destes e similares podem ser mencionados. A temperatura de reação é geralmente 20°C a 100°C. O tempo de reação é geralmente 1 hora a 24 horas. A quantidade de amina (7) a ser usada é geralmente de cerca de 1 - a cerca de 1,5 mol por 1
- 10 mol de composto (6). Além disso, a quantidade do agente de condensação e do aditivo a ser usada é geralmente de cerca de 1 - a cerca de 1,5 mol e a cerca de 1 - a cerca de 1,5 mol, respectivamente, por 1 mol de composto (6). Quando a amina (7) é um sal, a reação é realizada na presença de uma base tal como carbonato de sódio, carbonato de potássio, hidrogenocarbonato de sódio, hidrogenocarbonato de potássio, acetato de sódio, acetato de potássio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de lítio, trietilamina, N,N-di-isopropiletilamina, piridina e similares. Alternativamente, ácido carboxílico (6) pode ser induzido a um haleto ácido ou um anidrido de ácido misto e reagido com amina (7) na presença de uma base. A quantidade da base a ser usada é geralmente de cerca de 1 - a cerca de 1,5 mol por
- 20 1 mol de composto (6).

Etapa 5: Etapa de desproteção de grupo de proteção amino

- O composto (9) é obtido eliminando-se o grupo de proteção amino R" de composto (8) por um método conhecido. Quando necessário, ele
- 25 pode ser convertido em um sal por um método conhecido.

Método de Produção 2

No composto [1'] da presente invenção, um composto em que -X- é -N(R¹)- e R¹ é -CONR⁵R⁶ em que R⁵ é um átomo de hidrogênio pode ser produzido pelas seguintes etapas.



em que cada símbolo é como definido acima.

Etapa 1: Etapa de Ureação

1) Quando R^6 é diferente de hidrogênio

O composto (11) é obtido reagindo-se o composto (9) com isocianato (10) em um solvente. Como o solvente, acetonitrilo, éter de dietila, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetila, diclorometano, clorofórmio, benzeno, tolueno, xileno, e um solvente misto destes e similares podem ser mencionados. A temperatura de reação é geralmente 0°C a 100°C. O tempo de reação é geralmente 1 hora a 24 horas.

A quantidade de isocianato (10) a ser usada é geralmente de cerca de 1 a cerca de 2 mols por 1 mol de composto (9). Quando a amina (9) é um sal, a reação é realizada na presença de uma base tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina e similares (a quantidade da base a ser usada é geralmente de cerca de 1 a cerca de 2 mol por 1 mol de composto (9)). Alternativamente, o composto (9) pode ser reagido com 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) (A quantidade de CDI a ser usada é geralmente de cerca de 1 - a cerca de 3 mols por 1 mol de composto (9)), e em seguida reagido com a correspondente amina.

Quando R^6 é um grupo alquila, grupo cicloalquila, grupo arila, grupo heterocíclico etc. tendo um grupo funcional, ele pode ser apropriadamente protegido com um grupo de proteção e, após ureação, desprotegido. Quando o grupo alquila, grupo cicloalquila, grupo arila, grupo heterocíclico e similares têm substituintes, eles podem ser convertidos, após ureação, em outros grupos funcionais por métodos conhecidos. Por exemplo, a conversão do grupo hidroxila em grupo alcóxi ou cetona, do grupo amino em grupo alquilamino, grupo alquilcarbonilamino ou grupo alquilsulfonilamino, do grupo alcoxicarbonila em grupo carboxila, grupo aminocarbonila, grupo alquilaminocarbonila ou grupo hidroximetila, e de sulfóxido ou sulfeto em sulfona pode ser mencionada.

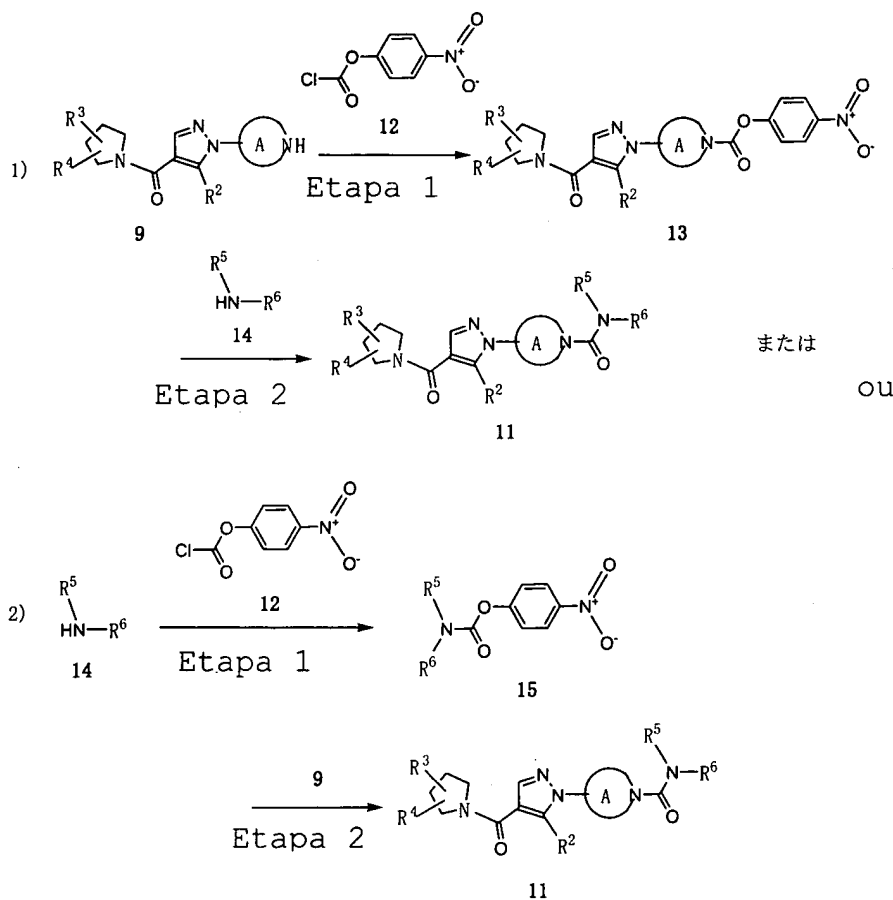
2) Quando R^6 é hidrogênio

O composto (11) é obtido reagindo-se o composto (9) com cianato em um solvente. Como o solvente, acetonitrilo, éter de dietila, tetra-

hidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, água, ácido acético, e um solvente misto destes e similares podem ser mencionados. A temperatura de reação é geralmente 0°C a 100°C. O tempo de reação é geralmente 1 hora a 24 horas. A quantidade de cianato a ser usada é geralmente de cerca de 1 - a cerca de 10 mols, por 1 mol de composto (9). Quando a amina (9) é um sal, a reação é realizada na presença de uma base tal como carbonato de sódio, carbonato de potássio, hidrogenocarbonato de sódio, hidrogenocarbonato de potássio, acetato de sódio, acetato de potássio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de lítio, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina e similares (a quantidade da base a ser usada é geralmente de cerca de 1 a cerca de 2 mols, por 1 mol de composto (9)).

Método de Produção 3

O composto da presente invenção [1'] em que -X- é -N(R¹)- e R¹ é -CONR⁵R⁶ pode ser produzido pelas seguintes etapas.



em que cada símbolo é como definido acima.

Etapa 1: Etapa de Fenilcarbamação

O composto (13) é obtido reagindo-se o composto (9) com cloroformiato de 4-nitrofenila (12) em um solvente na presença de uma base. Como o solvente, acetonitrilo, éter de dietila, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetila, diclorometano, clorofórmio, benzeno, tolueno, xileno, e um solvente misto destes e similares podem ser mencionados. Como a base, trietilamina, N,N-di-isopropiletilamina, piridina e similares podem ser mencionados. A temperatura de reação é geralmente 0°C a 100°C. O tempo de reação é geralmente 1 hora a 24 horas. A quantidade de cloroformiato de 4-nitrofenila (12) a ser usada é geralmente de cerca de 1 a cerca de 2 mols por 1 mol de composto (9). A quantidade da base a ser usada é geralmente de cerca de 1 a cerca de 2 mols, por 1 mol de composto (9). Quando a amina (9) é um sal, a reação é realizada com a base em uma quantidade de cerca de 2 - a cerca de 4 mols por 1 mol de composto (9).

15 Etapa 2: Etapa de Ureação

O composto (11) é obtido reagindo-se intermediário de fenilcarbamato (13) com amina (14) em um solvente. Como o solvente, acetonitrilo, éter de dietila, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, sulfóxido de dimetila, diclorometano, clorofórmio, benzeno, tolueno, xileno, e um solvente misto destes e similares podem ser mencionados. A temperatura de reação é geralmente 0°C a 150°C. O tempo de reação é geralmente de 1 hora a 24 horas. A quantidade de amina (14) a ser usada é geralmente de cerca de 1 - a cerca de 3 mols por 1 mol de composto (9). Quando a amina (14) é um sal, a reação é realizada na presença de uma base tal como trietilamina, N,N-di-isopropiletilamina, piridina e similares (a quantidade da base a ser usada é geralmente de cerca de 1 - a cerca de 3 mols por 1 mol de composto (13)).

Como um método diferente, como mostrado na fórmula 2), o composto (15) é obtido na Etapa 1 reagindo-se amina (14) com cloroformiato de 4-nitrofenila (12) em um solvente, e o composto (15) é reagido com amina (9) na Etapa 2 para fornecer o composto (11).

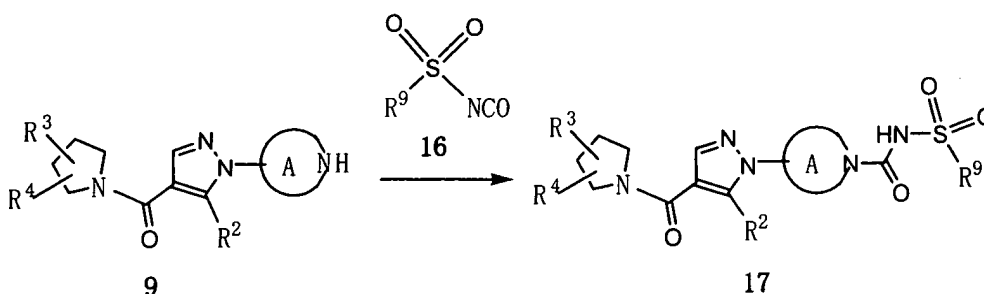
Além disso, outro cloroformiato ou 1,1'-carbonildi-imidazol (CDI)

pode ser usado em lugar de cloroformiato de 4-nitrofenila (12).

Quando R^5 e/ou R^6 são/é grupo alquila, grupo cicloalquila, grupo arila, grupo heterocíclico etc. tendo um grupo funcional, eles são apropriadamente protegidos com um grupo de proteção e, após ureação, desprotegido. Quando o grupo alquila, grupo cicloalquila, grupo arila, grupo heterocíclico e similares têm substituinte(s), eles podem ser convertidos em outros grupos funcionais após ureação por um método conhecido. Por exemplo, conversão do grupo hidroxila em grupo alcóxi ou cetona, do grupo amino em grupo alquilamino, grupo alquilcarbonilamino ou grupo alquilsulfonilamino, do grupo alcóxicarbonila em grupo carboxila, grupo aminocarbonila, grupo alquilaminocarbonila ou grupo hidroximetila, e de sulfeto em sulfona ou sulfóxido pode ser mencionada.

Método de Produção 4

No composto [1'] da presente invenção, um composto em que -X- é $-N(R^1)-$, R^1 é $-CONR^5R^6$ em que R^5 é um átomo de hidrogênio, e $R^6 = S(=O)_2R^9$ pode ser produzido pelas seguintes etapas.



em que cada símbolo é como definido acima.

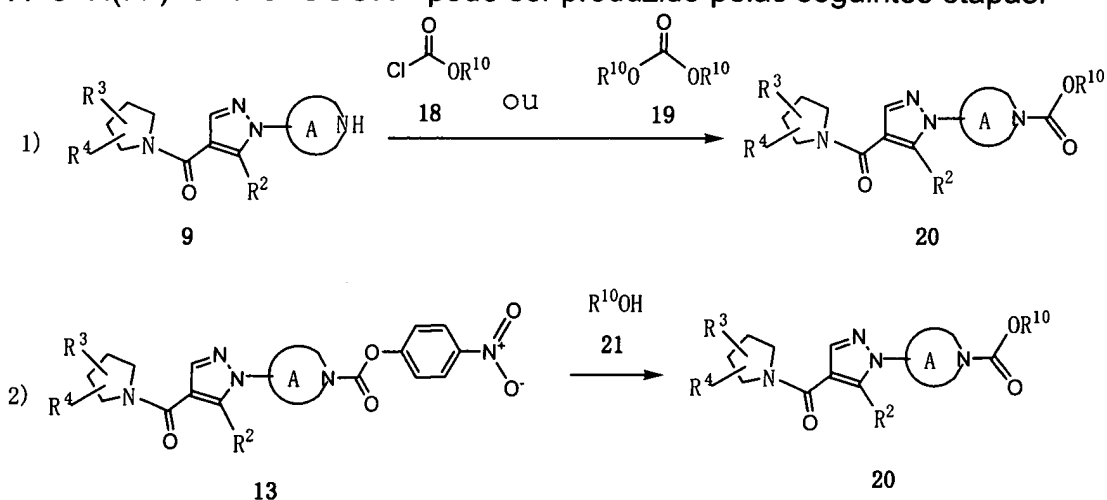
Etapa 1: Etapa de Sulfonilureiação

O composto (17) é obtido reagindo-se o composto (9) com sulfonilisocianato (16) em um solvente. Como o solvente, acetonitrilo, éter de dietila, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetila, diclorometano, clorofórmio, benzeno, tolueno, xileno, e um solvente misto destes e similares podem ser mencionados. A temperatura de reação é geralmente 0°C a 100°C. O tempo de reação é geralmente de 1 hora a 24 horas. A quantidade de sulfonilisocianato (16) a ser usada é geralmente de cerca de 1 a cerca de 2 mols por 1 mol de composto (9). Quando a amina

(9) é um sal, a reação é realizada na presença de uma base tal como trietilamina, N,N-di-isopropiletilamina, piridina e similares (a quantidade da base a ser usada é geralmente de cerca de 1 a cerca de 2 mols por 1 mol de composto (9)).

5 Método de Produção 5

No composto [1'] da presente invenção, um composto em que -X- é -N(R¹)- e R¹ é -COOR¹⁰ pode ser produzido pelas seguintes etapas.



em que cada símbolo é como definido acima.

Etapas 1: Etapa de Carbamação

O composto (20) é obtido reagindo-se o composto (9) com clorocarbonato (18) ou carbonato (19) na presença de uma base, em um solvente ou sem solvente. Como o solvente, acetonitrilo, éter de dietila, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetila, diclorometano, clorofórmio, benzeno, tolueno, xileno, e um solvente misto destes e similares podem ser mencionados. Como a base, trietilamina, N,N-di-isopropiletilamina, piridina e similares podem ser mencionados. A temperatura de reação é geralmente 0°C a 150°C. O tempo de reação é geralmente 1 hora a 24 horas. A quantidade de clorocarbonato (18) ou carbonato (19) a ser usada é geralmente de cerca de 1 a cerca de 2 mols por 1 mol de composto (9). A quantidade da base a ser usada é geralmente de cerca de 1 a cerca de 2 mols por 1 mol de composto (9). Quando a amina (9) é um sal, a reação é realizada com a base em uma quantidade de cerca de 2 - a cerca de 4 mols por 1 mol de composto (9).

Quando R^{10} é grupo alquila, grupo cicloalquila, grupo arila, grupo heterocíclico etc. tendo um grupo funcional, eles são apropriadamente protegidos com um grupo de proteção e, após carbamação, desprotegido. Quando o grupo alquila, grupo cicloalquila, grupo arila, grupo heterocíclico e similares têm substituinte(s), eles podem ser convertidos em outros grupos funcionais após carbamação por um método conhecido. Por exemplo, conversão do grupo hidroxila em grupo alcóxi ou cetona, do grupo amino em grupo alquilamino, grupo alquilcarbonilamino ou grupo alquilsulfonilamino, do grupo alcoxicarbonila em grupo carboxila, grupo aminocarbonila, grupo alquilaminocarbonila ou grupo hidroximetila, e de sulfeto em sulfona ou sulfoxido pode ser mencionada.

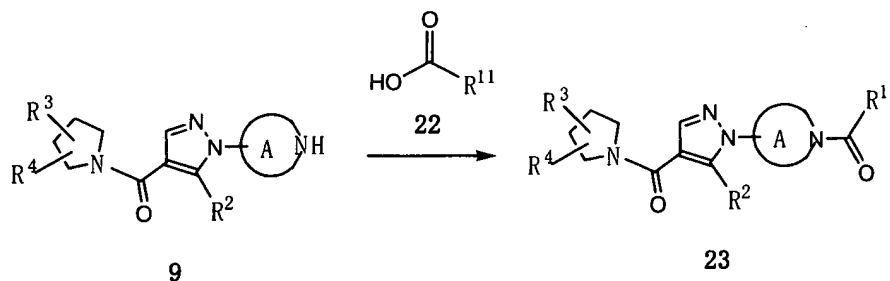
Como um método diferente, como mostrado na fórmula 2), o intermediário de fenilcarbamato (13) obtido no Método de Produção 3, Etapa 1 é reagido com álcool (21) em um solvente, na presença de uma base para fornecer o composto (20). Como o solvente, acetonitrilo, éter de dietila, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, sulfoxido de dimetila, diclorometano, clorofórmio, benzeno, tolueno, xileno, e um solvente misto destes e similares podem ser mencionados. Como a base, hidreto de sódio, hidreto de potássio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de lítio, trietilamina, N,N-di-isopropiletilamina, piridina e similares podem ser mencionados. A temperatura de reação é geralmente de 0°C a 150°C. O tempo de reação é geralmente de 1 hora a 24 horas. A quantidade de álcool (21) a ser usada é geralmente de cerca de 1 a cerca de 3 mols por 1 mol de intermediário de fenilcarbamato (13). A quantidade da base a ser usada é geralmente de cerca de 1 a cerca de 2 mols por 1 mol de intermediário de fenilcarbamato (13).

Quando R^{10} é grupo alquila, grupo cicloalquila, grupo arila, grupo heterocíclico etc. tendo um grupo funcional, eles são apropriadamente protegidos com um grupo de proteção e, após carbamação, desprotegido. Quando o grupo alquila, grupo cicloalquila, grupo arila, grupo heterocíclico e similares têm substituinte(s), eles podem ser convertidos em outros grupos

funcionais após carbamação por um método conhecido. Por exemplo, conversão do grupo hidroxila em grupo alcóxi ou cetona, do grupo amino em grupo alquilamino, grupo alquilcarbonilamino ou grupo alquilsulfonilamino, do grupo alcoxycarbonila em grupo carboxila, grupo aminocarbonila, grupo alquilaminocarbonila ou grupo hidroximetila, e de sulfeto em sulfona ou sulfoxido pode ser mencionada.

Método de Produção 6

No composto [1'] da presente invenção, um composto em que X- é -N(R¹)-, e R¹ é -COR¹¹ pode ser produzido pelas seguintes etapas.



em que cada símbolo é como definido acima.

Etapas 1: Etapa de Amidação

O composto (23) é obtido reagindo-se o composto (9) com ácido carboxílico (22) em um solvente na presença de um agente de condensação e um aditivo. Como o agente de condensação, diciclo-hexilcarbodi-imida (DCC), cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodi-imida (WSC·HCl), di-isopropilcarbodi-imida, 1,1'-carbonildi-imidazol (CDI), azida de difenilfosforila (DPPA) e os semelhantes podem ser mencionados. Como o aditivo, 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), Imida N-hidroxissucínico (HOSu), 4-dimetilaminopiridina (DMAP) e os semelhantes pode ser mencionado. Como o solvente, diclorometano, clorofórmio, acetonitrilo, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, e um solvente misto destes e similares podem ser mencionados. A temperatura de reação é geralmente 20°C a 100°C. O tempo de reação é geralmente 1 hora a 24 horas. A quantidade de ácido carboxílico (22) a ser usada é geralmente de cerca de 1 a cerca de 1,5 mol por 1 mol de composto (9). Além disso, a quantidade do agente de condensação e do aditivo a ser usada é geralmente de cerca de 1 a cerca

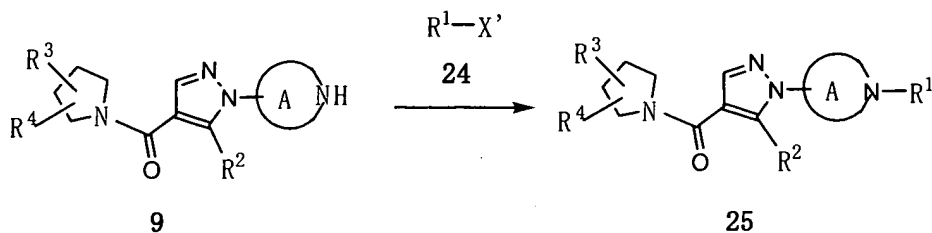
de 1,5 mol e a cerca de 1 a cerca de 1,5 mol, respectivamente, por 1 mol de composto (9). Quando o composto (9) é um sal, a reação é realizada na presença de uma base tal como carbonato de sódio, carbonato de potássio, hidrogenocarbonato de sódio, hidrogenocarbonato de potássio, acetato de sódio, acetato de potássio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de lítio, trietilamina, N,N-di-isopropiletilamina, piridina e similares. Além disso, ácido carboxílico (22) pode ser induzido a um haleto ácido ou um anidrido de ácido misto e reagido com composto (9) na presença de uma base. A quantidade da base a ser usada é geralmente de cerca de 1 a cerca de 1,5 mol por 1 mol de composto (9).

Quando R^{11} é grupo alquila, grupo cicloalquila, grupo arila, grupo heterocíclico etc. tendo um grupo funcional, eles são apropriadamente protegidos com um grupo de proteção e, após amidação, desprotegido. Quando o grupo alquila, grupo cicloalquila, grupo arila, grupo heterocíclico e similares têm substituinte(s), eles podem ser convertidos em outros grupos funcionais após amidação por um método conhecido.

Por exemplo, conversão do grupo hidroxila em grupo alcóxi ou cetona, do grupo amino em grupo alquilamino, grupo alquilcarbonilamino ou grupo alquilsulfonilamino, do grupo alcóxicarbonila em grupo carboxila, grupo aminocarbonila, grupo alquilaminocarbonila ou grupo hidroximetila, e de sulfeto em sulfona ou sulfóxido pode ser mencionada.

Método de Produção 7

No composto [1'] da presente invenção, um composto em que X é $-N(R^1)-$ e R^1 é grupo C_{1-6} alquila ou cicloalquila pode ser produzido pelas seguintes etapas.



em que X' é um átomo de halogênio e outross símbolos são como definido acima.

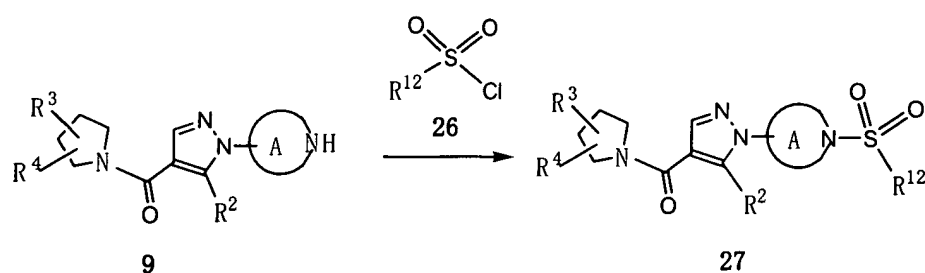
Etapa 1: Etapa de N-alquilação

Composto (25) é obtido reagindo-se o composto (9) com haleto de alquila (24) em um solvente na presença de uma base. Como a base, carbonato de sódio, carbonato de potássio, hidrogenocarbonato de sódio, hidrogenocarbonato de potássio, acetato de sódio, acetato de potássio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de lítio, hidreto de sódio, hidreto de potássio, trietilamina, N,N-di-isopropiletilamina, piridina e similares podem ser mencionados. Como o solvente, acetonitrilo, acetona, éter de dietila, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetila, diclorometano, clorofórmio, benzeno, tolueno, xileno, e um solvente misto destes e similares podem ser mencionados. A temperatura de reação é geralmente de 0°C a 100°C. O tempo de reação é geralmente de 30 minutos a 24 horas. A quantidade de haleto de alquila (24) a ser usada é geralmente de cerca de 1 a cerca de 2 mols por 1 mol de composto (9). A quantidade da base a ser usada é geralmente de cerca de 1 a cerca de 2 mols por 1 mol de composto (9). Quando a amina (9) é um sal, a reação é realizada com a base em uma quantidade de cerca de 2 a cerca de 4 mols por 1 mol de composto (9). É também possível realizar aminação redutiva de composto (9) com o correspondente aldeído, cetona, ou um equivalente destes.

Quando R^1 é grupo alquila tendo um grupo funcional, ele é apropriadamente protegido com um grupo de proteção e, após N-alquilação, desprotegido. Quando o grupo alquila tem substituinte(s), ele pode ser convertido em outro grupo funcional após N-alquilação por um método conhecido. Por exemplo, a conversão do grupo hidroxila em grupo alcóxi ou cetona, do grupo amino em grupo alquilamino, grupo alquilcarbonilamino ou grupo alquilsulfonilamino, do grupo alcóxicarbonila em grupo carboxila, grupo aminocarbonila, grupo alquilaminocarbonila ou grupo hidroximetila, e de sulfeto em sulfona ou sulfóxido pode ser mencionada.

Método de Produção 8

No composto [1'] da presente invenção, um composto em que -X- é -N(R^1)- e R^1 é -S(=O)₂ R^{12} pode ser produzido pelas seguintes etapas.



em que cada símbolo é como definido acima.

Etapa 1: Etapa de Sulfonilação

- O composto (27) pode ser obtido reagindo-se o composto (9) com cloreto de sulfonila (26) em um solvente na presença de uma base.
- 5 Como a base, carbonato de sódio, carbonato de potássio, hidrogenocarbonato de sódio, hidrogenocarbonato de potássio, acetato de sódio, acetato de potássio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de lítio, hidreto de sódio, hidreto de potássio, trietilamina, N,N-di-isopropiletilamina, piridina e similares podem ser mencionados. Como o solvente, acetonitrilo, acetona,
- 10 éter de dietila, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetila, diclorometano, clorofórmio, benzeno, tolueno, xileno, e um solvente misto destes e similares podem ser mencionados. A temperatura de reação é geralmente 0°C a 100°C. O tempo de reação é geralmente de 30 minutos a 24 horas. A quantidade de cloreto de sulfonila (26) a ser usada
- 15 é geralmente de cerca de 1 a cerca de 2 mols por 1 mol de composto (9). A quantidade da base a ser usada é geralmente de cerca de 1 a cerca de 2 mols por 1 mol de composto (9). Quando a amina (9) é um sal, a reação é realizada com a base em uma quantidade de cerca de 2 a cerca de 4 mols por 1 mol de composto (9). Além disso, o composto (9) pode ser reagido
- 20 com o correspondente anidrido sulfônico.

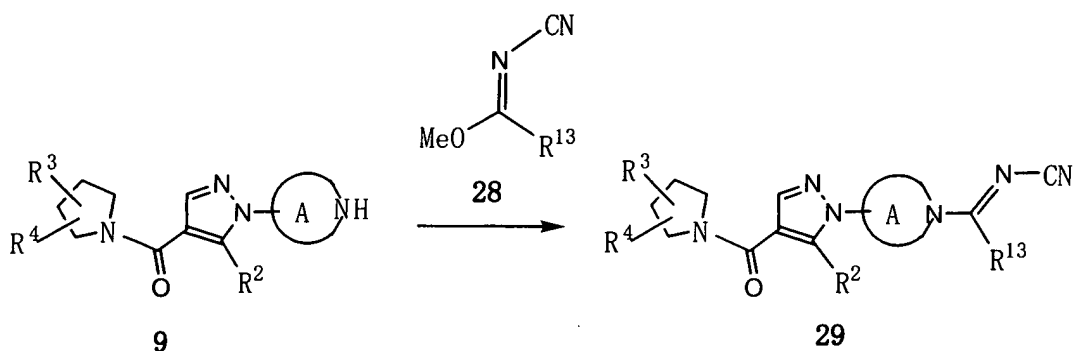
Quando R¹² é grupo alquila tendo um grupo funcional, ele é apropriadamente protegido com um grupo de proteção e, após sulfonilação, desprotegido. Quando o grupo alquila tem substituinte(s), ele pode ser convertido em outro grupo funcional após sulfonilação por um método conhecido.

25 Por exemplo, a conversão do grupo hidroxila em grupo alcóxi ou cetona, do grupo amino em grupo alquilamino, grupo alquilcarbonilamino ou grupo alquilsulfonilamino, do grupo alcóxicarbonila em grupo carboxila, grupo ami-

nocarbonila, grupo alquilaminocarbonila ou grupo hidroximetila, e de sulfeto em sulfona ou sulfóxido pode ser mencionada.

Método de Produção 9

- No composto [1'] da presente invenção, um composto em que -
 5 X- é -N(R¹)- e R¹ é -C(=NCN)R¹³ pode ser produzido pelas seguintes etapas.



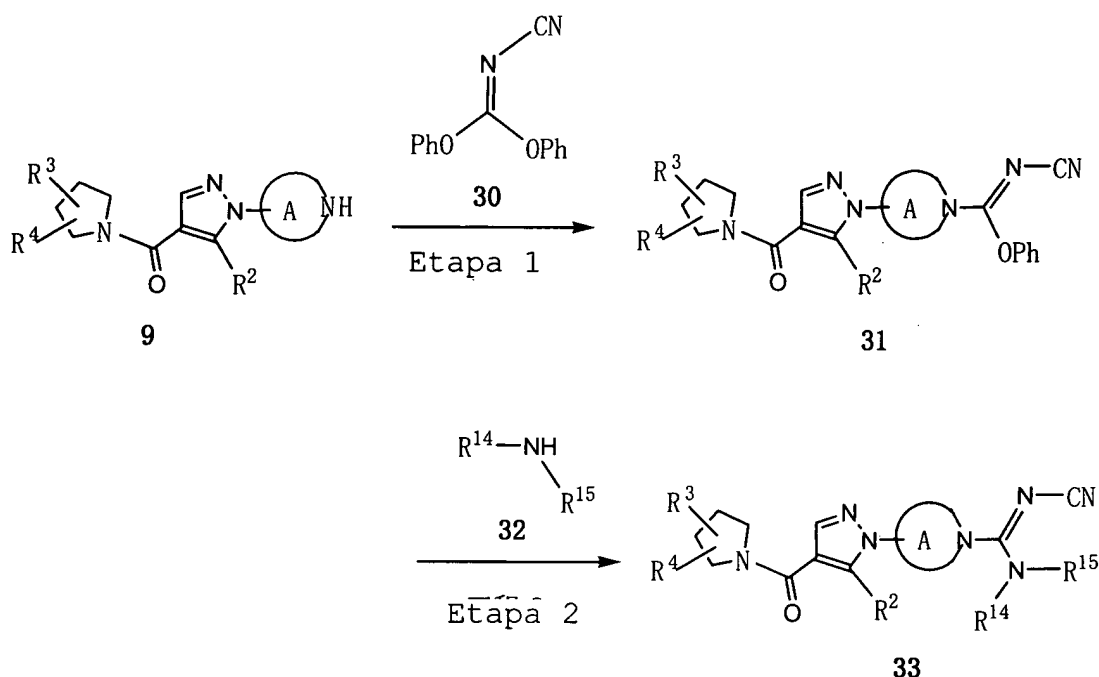
em que cada símbolo é como definido acima.

Etapas 1: Etapa de Produção de N-cianoamidina

- O composto (29) é obtido reagindo-se o composto (9) com N-cianoimidoacetato (28) em um solvente. Como o solvente, acetonitrilo, éter de dietila, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetila, diclorometano, clorofórmio, benzeno, tolueno, xileno, e um solvente misto destes e similares podem ser mencionados. A temperatura de reação é geralmente 0°C a 100°C. O tempo de reação é geralmente de 1 hora a 24 horas. A quantidade de N-cianoimidoacetato (28) a ser usada é geralmente
 10 de cerca de 1 a cerca de 2 mols por 1 mol de composto (9). Quando a amina (9) é um sal, a reação é realizada na presença de uma base tal como trietilamina, N,N-di-isopropiletilamina, piridina e similares (a quantidade da base a ser usada é geralmente de cerca de 1 a cerca de 2 mols por 1 mol de composto (9)).

20 Método de Produção 10

No composto [1'] da presente invenção, um composto em que -
 X- é -N(R¹)- e R¹ é -C(=NCN)NR¹⁴R¹⁵ pode ser produzido pelas seguintes etapas.



em que Ph é um grupo fenila e outross símbolos são como definidos acima.

Etapa 1

O composto (31) é obtido reagindo-se o composto (9) com N-cianocarbonimidato de difenila (30) em um solvente. Como o solvente, acetonitrilo, éter de dietila, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetila, diclorometano, clorofórmio, benze-
 5 no, tolueno, xileno, e um solvente misto destes e similares podem ser mencionados. A temperatura de reação é geralmente 0°C a 100°C. O tempo de reação é geralmente 1 hora a 24 horas. A quantidade de N-cianocarbonimidato de difenila (30) a ser usada é geralmente de cerca de 1
 10 a cerca de 2 mols por 1 mol de composto (9). Quando a amina (9) é um sal, a reação é realizada na presença de uma base tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina e similares (a quantidade da base a ser usada é geralmente de cerca de 1 a cerca de 2 mols por 1 mol de composto (9)).

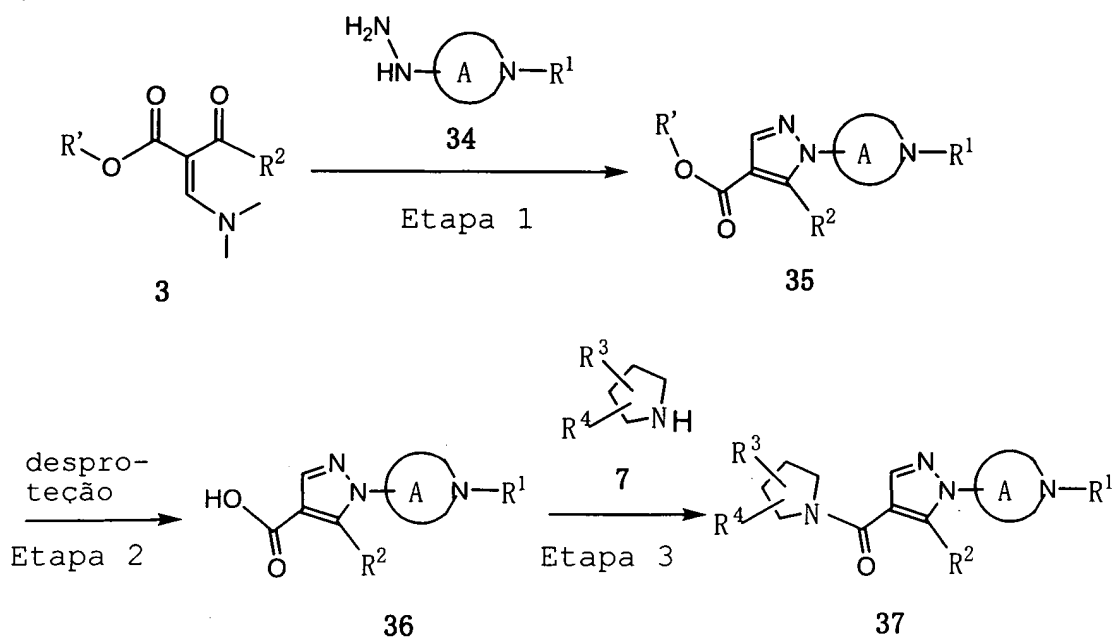
Etapa 2: Etapa de Produção de N-cianoguanidina

15 O composto (33) é obtido reagindo-se o composto (31) com amina (32) em um solvente. Como o solvente, acetonitrilo, éter de dietila, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, sulfóxido de dimetila, diclorometano, clorofórmio, benzeno, tolueno, xileno, e um solvente misto destes e similares podem ser mencionados. A temperatu-

ra de reação é geralmente de 0°C a 150°C. O tempo de reação é geralmente 1 hora a 24 horas. A quantidade de amina (32) a ser usada é geralmente de cerca de 1 a cerca de 5 mols por 1 mol de composto (31). Quando a amina (32) é um sal, a reação é realizada na presença de uma base tal como trietilamina, N,N-di-isopropiletilamina, piridina e similares (a quantidade da base a ser usada é geralmente de cerca de 1 a cerca de 20 mols por 1 mol de composto (31)).

Método de Produção 11

No composto [1'] da presente invenção, um composto em que X- é -N(R¹)- e R¹ é um grupo arila ou grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 5 membros ou 6 membros pode ser produzido pelas seguintes etapas.



em que cada símbolo é como definido acima.

Etapa 1: Etapa para construir anel de pirazol de hidrazina (34) e composto (3)

O composto (35) é obtido reagindo-se hidrazina (34) sintetizada por um método conhecido com composto (3) obtido no Método de Produção 1, Etapa 1, em um solvente. Como o solvente, metanol, etanol, n-propanol, n-butanol, isopropanol, acetonitrilo, éter de dietila, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, diclorometano, clorofórmio, benzeno, tolueno, xileno, e um solvente misto destes e similares podem ser mencionados.

A temperatura de reação é geralmente de 20°C a 250°C. O tempo de reação é geralmente 1 hora a 24 horas. A quantidade de hidrazina (34) a ser usada é geralmente de cerca de 1,5 a cerca de 3 mols por 1 mol de composto (3). Quando hidrazina (34) é um sal, a reação é realizada na presença de uma base tal como carbonato de sódio, carbonato de potássio, hidrogenocarbonato de sódio, hidrogenocarbonato de potássio, acetato de sódio, acetato de potássio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de lítio, trietilamina, N,N-di-isopropiletilamina, piridina e similares (a quantidade da base a ser usada é geralmente de cerca de 1,5 a cerca de 3 mols por 1 mol de composto (3)).

Etapa 2: Etapa de desproteção de grupo de proteção carboxila R'

Composto (36) é obtido eliminando grupo de proteção carboxila R' por um método conhecido.

Etapa 3: Etapa de Amidação

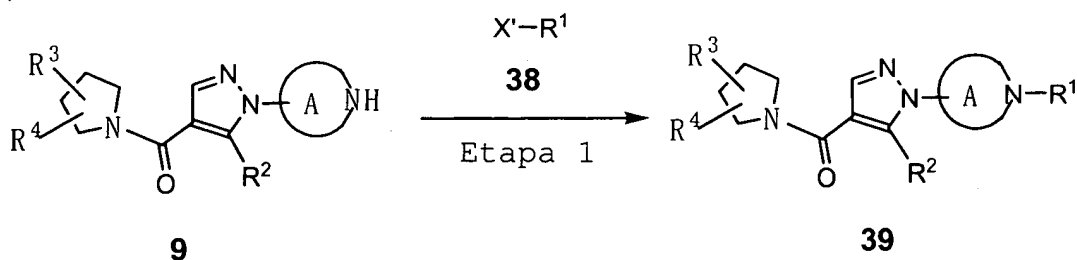
O composto (37) é obtido reagindo-se o composto (36) com amina (7) em um solvente na presença de um agente de condensação e um aditivo. Como o agente de condensação, diciclo-hexilcarbodi-imida (DCC), cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodi-imida (WSC·HCl), diisopropilcarbodi-imida, 1,1'-carbonildi-imidazol (CDI), azida de difenilfosforila (DPPA) e os semelhantes podem ser mencionados. Como o aditivo, 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), Imida N-hidroxissucínico (HOSu), 4-dimetilaminopiridina e similares podem ser mencionados. Como o solvente, diclorometano, clorofórmio, acetonitrilo, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, e um solvente misto destes e similares podem ser mencionados. A temperatura de reação é geralmente de 20°C a 100°C. O tempo de reação é geralmente 1 hora a 24 horas. A quantidade de amina (7) a ser usada é geralmente de cerca de 1 a cerca de 1,5 mol por 1 mol de composto (36). Além disso, a quantidade do agente de condensação e do aditivo a ser usada é geralmente de cerca de 1 a cerca de 1,5 mol e a cerca de 1 a cerca de 1,5 mol, respectivamente, por 1 mol de composto (36). Quando a amina (7) é um sal, a reação é realizada na presença de uma base tal como carbonato de sódio, carbonato de potássio, hidrogenocarbonato de sódio,

hidrogenocarbonato de potássio, acetato de sódio, acetato de potássio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de lítio, trietilamina, N,N-di-isopropiletilamina, piridina e similares. Além disso, ácido carboxílico (36) pode ser induzido a um haleto ácido e em seguida reagido com amina (7) na presença de uma base. A quantidade da base a ser usada é geralmente de cerca de 1 a cerca de 1,5 mol por 1 mol de composto (36).

Quando R^1 é grupo arila ou um grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 5 membros ou 6 membros tendo um grupo funcional, ele é apropriadamente protegido com um grupo de proteção e a seguir desprotegido. Quando o grupo arila ou grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 5 membros ou 6 membros tem substituinte(s), ele pode ser convertido em outro grupo funcional por um método conhecido após esta etapa. Por exemplo, a conversão do grupo hidroxila em grupo alcóxi ou cetona, do grupo amino em grupo alquilamino, grupo alquilcarbonilamino ou grupo alquilsulfonilamino, do grupo alcóxicarbonila em grupo carboxila, grupo aminocarbonila, grupo alquilaminocarbonila ou grupo hidroximetila, e de sulfeto em sulfona ou sulfóxido pode ser mencionada.

Método de Produção 12

No composto [1'] da presente invenção, um composto em que X- é $-N(R^1)-$ e R^1 é um grupo arila ou grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 5 membros ou 6 membros pode ser produzido pelas seguintes etapas.



em que cada símbolo é como definido acima.

Etapa 1: Etapa de aminação tipo Buchwald/Hartwig catalisada por Paládio.

O composto (39) é obtido reagindo-se o composto (9) obtido no Método de Produção 1 e haleto aromático (38) em um solvente na presença de um catalisador de paládio e uma base. Como o catalisador de paládio

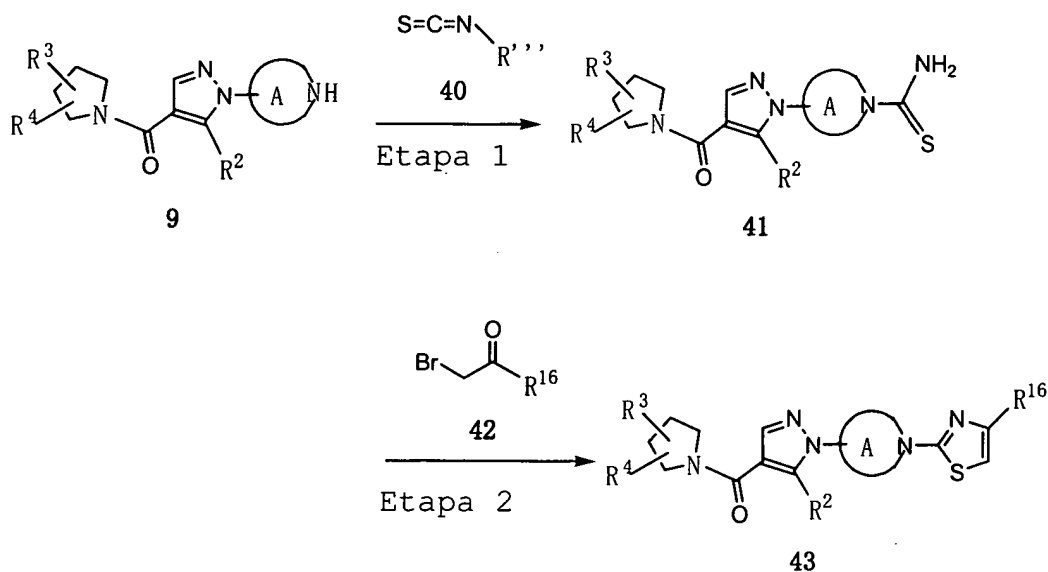
uma mistura de acetato de paládio e 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila, dicloreto de bis(difenilfosfino)ferroceno paládio (II), tris(dibenzilidenoacetona) dipaládio e similares podem ser mencionados. Como a base, fosfato de tripotássio phosphate (K_3PO_4), carbonato de sódio, carbonato de potássio, cesium carbonato, hidrogenocarbonato de sódio, hidrogenocarbonato de potássio, terc-butóxido de potássio e similares podem ser mencionados. Como o solvente, 1,2-dimetoxietano, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, benzeno, tolueno, xileno, terc-butanol, e um solvente misto destes e similares podem ser mencionados. A temperatura de reação é geralmente 20°C a 250°C. O tempo de reação é geralmente 1 hora a 24 horas. A quantidade de haleto aromático (38) a ser usada é geralmente de cerca de 1 a cerca de 1,5 mol por 1 mol de composto (9). A quantidade do catalisador de paládio e da base a ser usada é geralmente de cerca de 0,01 a cerca de 0,1 mol e a cerca de 1 a cerca de 2 mols, respectivamente, por 1 mol de composto (9).

Quando R^1 é um grupo arila ou um grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 5 membros ou 6 membros tendo um grupo funcional, ele é apropriadamente protegido com um grupo de proteção e a seguir desprotegido. Quando o grupo arila ou um grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 5 membros ou 6 membros tem substituinte(s), ele pode ser convertido em outro grupo funcional após esta Etapa por um método conhecido.

Por exemplo, a conversão do grupo hidroxila em grupo alcóxi ou cetona, do grupo amino em grupo alquilamino, grupo alquilcarbonilamino ou grupo alquilsulfonilamino, do grupo alcóxicarbonila em grupo carboxila, grupo aminocarbonila, grupo alquilaminocarbonila ou grupo hidroximetila, e de sulfeto em sulfona ou sulfóxido pode ser mencionada.

Método de Produção 13

No composto [1'] da presente invenção, um composto em que -X- é -N(R^1)- e R^1 é um grupo arila ou grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 5 membros ou 6 membros pode ser produzido pelas seguintes etapas.



em que R''' é um substituinte (por exemplo, grupo etoxicarbonila, grupo benzóila, grupo 9-fluorenilmetoxicarbonila e similares) sobre átomo de nitrogênio, e outross símbolos são como definido acima.

5 Etapa 1: Etapa de Tioureação

O composto (41) é obtido reagindo-se o composto (9) obtido no Método de Produção 1 com isotiocianato (40) em um solvente e eliminando-se o substituinte (R''') sobre o átomo de nitrogênio por um método conhecido. Como isotiocianato (40), etoxicarbonilisotiocianato, benzoilisotiocianato, 9-fluorenilmetoxicarbonilisotiocianato e similares podem ser mencionados. Como o solvente, acetonitrilo, éter de dietila, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetila, diclorometano, clorofórmio, benzeno, tolueno, xileno, e um solvente misto destes e similares podem ser mencionados. A temperatura de reação é geralmente 0°C a 100°C . O tempo de reação é geralmente 1 hora a 24 horas. A quantidade de isotiocianato (40) a ser usada é geralmente de cerca de 1 a cerca de 2 mols por 1 mol de composto (9). É possível reagir o composto (9) com tiofosgene (A quantidade de tiofosgene a ser usada é geralmente de cerca de 1 a cerca de 1,5 mol por 1 mol de composto (9)), seguido por um tratamento de amônia.

20 Etapa 2: Etapa para construir o anel de tiazol.

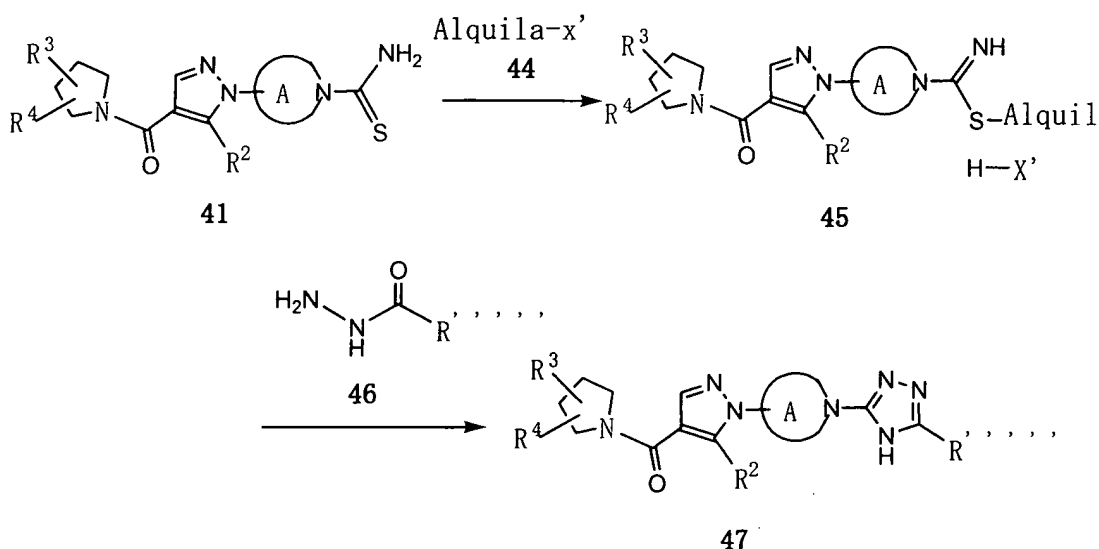
O composto (43) é obtido reagindo-se o composto (41) com halometilcetona (42) em um solvente. Como o solvente, metanol, etanol, n-

propanol, n-butanol, isopropanol, acetonitrilo, éter de dietila, tetra-
hidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, diclorometano, clorofórmio,
benzeno, tolueno, xileno, e um solvente misto destes e similares podem ser
mencionados. A temperatura de reação é geralmente de 20°C a 250°C. O
5 tempo de reação é geralmente de 1 hora a 24 horas. A quantidade de halo-
metilcetona (42) a ser usada é geralmente de cerca de 1 a cerca de 1,5 mol
por 1 mol de composto (41).

Um grupo tiazolila tendo um grupo funcional pode ser apropria-
damente protegido com um grupo de proteção e a seguir desprotegido.
10 Quando o grupo tiazolila tem substituinte(s), ele pode ser convertido em ou-
tro grupo funcional após esta Etapa por um método conhecido. Por exem-
plo, conversão do grupo hidroxila em grupo alcóxi ou cetona, do grupo ami-
no em grupo alquilamino, grupo alquilcarbonilamino ou grupo alquilsulfo-
lamino, do grupo alcóxicarbonila em grupo carboxila, grupo aminocarbonila,
15 grupo alquilaminocarbonila ou grupo hidroximetila, e de sulfeto em sulfona
ou sulfóxido pode ser mencionado.

Método de Produção 14

No composto [1'] da presente invenção, um composto em que -
X- é -N(R¹)- e R¹ é um grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 5
20 membros ou 6 membros pode ser produzido pelas seguintes etapas.



em que X' é um átomo de halogênio, alquila é um grupo C₁₋₆ alquila, R^{''''} é

um grupo carboxila, um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados de átomo de halogênio e grupo hidroxila), ou um grupo cicloalquila e outross símbolos são como definido acima.

5 Etapa 1

Hidroaleto de Isotiouréia (45) é obtido reagindo-se o composto (41) obtido no Método de Produção 13, Etapa 1 com haleto de alquila (44) em um solvente. Como o solvente, acetonitrilo, acetona, éter de dietila, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetila, diclorometano, clorofórmio, benzeno, tolueno, xileno, e um solvente misto destes e similares podem ser mencionados. A temperatura de reação é geralmente de 0°C a 100°C. O tempo de reação é geralmente de 30 minutos a 24 horas. A quantidade de haleto de alquila (44) a ser usada é geralmente de cerca de 1 a cerca de 2 mols por 1 mol de composto (41).

15 Etapa 2: Etapa para construir anel de triazol de isotiouréia e hidrazida

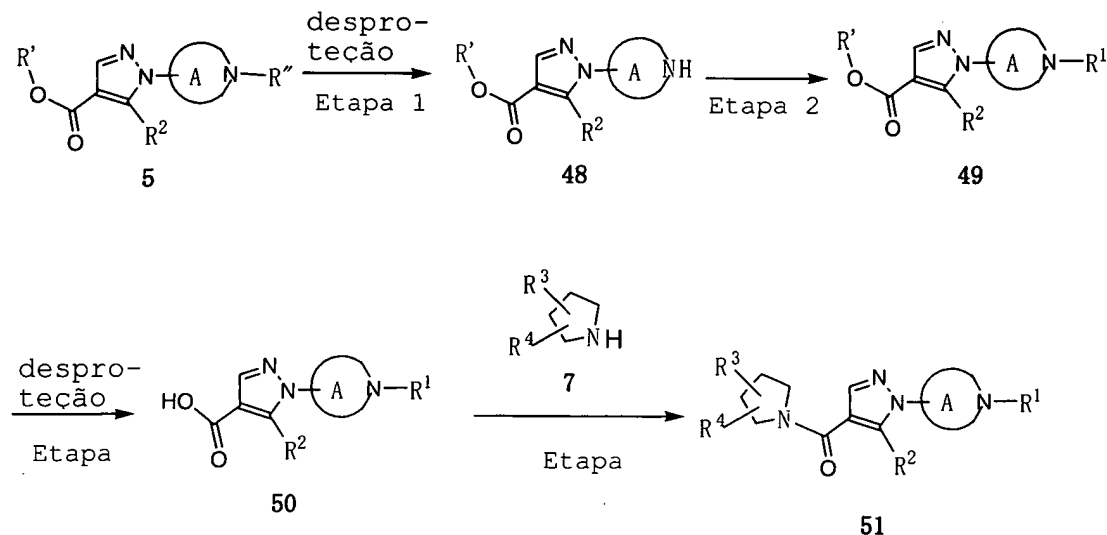
O composto (47) pode ser obtido reagindo-se hidroaleto de isotiouréia (45) com hidrazida (46) sintetizada por um método conhecido em um solvente na presença de uma base. Como o solvente, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, acetonitrilo, éter de dietila, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetila, diclorometano, 1,2-dicloroetano, clorofórmio, benzeno, clorobenzeno, O-diclorobenzeno, tolueno, xileno, piridina, 2,6-lutidina, 2,4,6-colidina, ácido acético, água, e um solvente misto destes e similares podem ser mencionados. Como a base, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de lítio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, hidrogenocarbonato de sódio, hidrogenocarbonato de potássio, acetato de sódio, acetato de potássio, hidreto de sódio, hidreto de potássio, trietilamina, N,N-di-isopropiletilamina, piridina e similares podem ser mencionados. A temperatura de reação é geralmente de 20°C a 250°C. O tempo de reação é geralmente de 30 minutos a 24 horas. A quantidade de hidrazida (46) a ser usada é geralmente de cerca de 1 a cerca de 2 mols por 1 mol de hidroaleto de isotiouréia (45). A quantidade da base a ser usada é geralmente de cerca de 1 a cerca de 2

mols por 1 mol de hidrohaletto de isotiouréia (45). Quando a hidrazida (46) é um sal, a reação é realizada com a base em uma quantidade de cerca de 2 a cerca de 4 mols por 1 mol de hidrohaletto de isotiouréia (45).

Um grupo de triazolila tendo um grupo funcional pode ser apropriadamente protegido com um grupo de proteção e a seguir desprotegido. Quando o grupo triazolila tem substituinte(s), o substituinte(s) pode(m) ser convertido(s) por um método conhecido em outro grupo funcional após esta etapa. Por exemplo, a conversão do grupo hidroxila em grupo alcóxi ou cetona, do grupo amino em grupo alquilamino, grupo alquilcarbonilamino ou grupo alquilsulfonilamino, do grupo alcóxicarbonila em grupo carboxila, grupo aminocarbonila, grupo alquilaminocarbonila ou grupo hidroximetila, e de sulfeto em sulfona ou sulfóxido pode ser mencionada.

Método de Produção 15

No composto [1'] da presente invenção, um composto em que -X- é -N(R¹)- pode ser produzido pelas seguintes etapas.



em que cada símbolo é como definido acima.

Etapa 1: Etapa de desproteção de grupo de proteção amino

O composto (48) é obtido eliminando-se o grupo de proteção amino R'' de composto (5) obtido no Método de Produção 1, Etapa 2.

Etapa 2: Introdução de R¹

O composto (49) é obtido introduzindo-se R¹ no composto (48)

por um método similar aos Métodos de Produção 2 a 10, e métodos de produção 12 a 14.

Etapa 3: Etapa de desproteção de grupo de proteção carboxila.

O composto (50) é obtido eliminando-se o grupo de proteção carboxila R' de composto (49) por um método conhecido.

Etapa 4: Etapa de Amidação

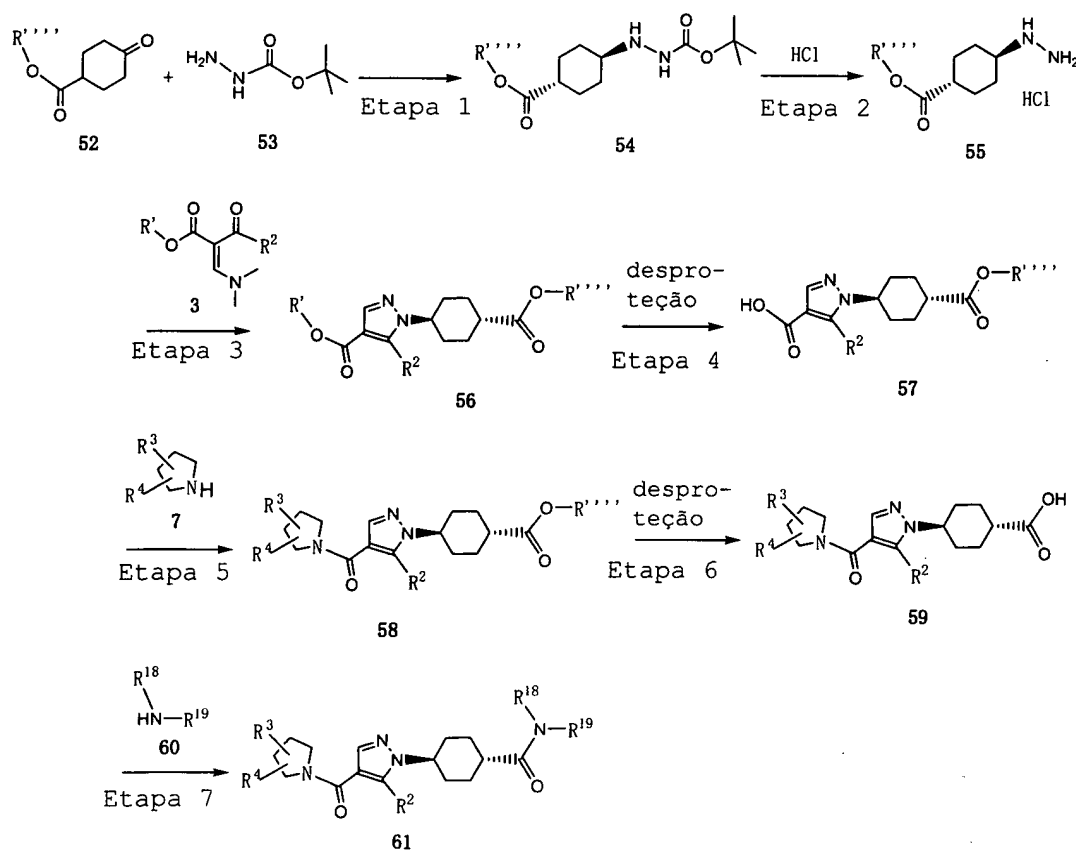
O composto (51) é obtido reagindo-se o composto (50) com amina (7) em um solvente na presença de um agente de condensação e um aditivo. Como o agente de condensação, diciclo-hexilcarbodi-imida (DCC), cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodi-imida (WSC·HCl), diisopropilcarbodi-imida, 1,1'-carbonildi-imidazol (CDI), azida de difenilfosforila (DPPA) e os semelhantes podem ser mencionados. Como o aditivo, 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), Imida N-hidroxissucínico (HOSu), 4-dimetilaminopiridina (DMAP) e os semelhantes podem ser mencionados. Como o solvente, diclorometano, clorofórmio, tetra-hidrofurano, acetonitrilo, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, e um solvente misto destes e similares podem ser mencionados. A temperatura de reação é geralmente de 20°C a 100°C. O tempo de reação é geralmente de 1 hora a 24 horas. A quantidade de amina (7) a ser usada é geralmente de cerca de 1 a cerca de 1,5 mol por 1 mol de composto (50). Além disso, a quantidade do agente de condensação e do aditivo a ser usada é geralmente de cerca de 1 a cerca de 1,5 mol e a cerca de 1 a cerca de 1,5 mol, respectivamente, por 1 mol de composto (50). Quando a amina (7) é um sal, a reação é realizada na presença de uma base tal como carbonato de sódio, carbonato de potássio, hidrogenocarbonato de sódio, hidrogenocarbonato de potássio, acetato de sódio, acetato de potássio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de lítio, trietilamina, N,N-di-isopropiletilamina, piridina e similares (a quantidade da base a ser usada é geralmente de cerca de 1 a cerca de 1,5 mol por 1 mol de composto (50)).

R¹ tendo um grupo funcional é apropriadamente protegido com um grupo de proteção e a seguir desprotegido. Quando R¹ tem substituinte(s), ele pode ser convertido em outro grupo funcional após esta Etapa por

- um método conhecido. Por exemplo, a conversão do grupo hidroxila em grupo alcóxi ou cetona, do grupo amino em grupo alquilamino, grupo alquilcarbonilamino ou grupo alquilsulfonilamino, do grupo alcoxicarbonila em grupo carboxila, grupo aminocarbonila, grupo alquilaminocarbonila ou grupo hidroximetila, e de sulfeto em sulfona ou sulfóxido pode ser mencionada.

Método de Produção 16

No composto [1'] da presente invenção, um composto em que -X- é -C(R⁷R⁸)- pode ser produzido pelas seguintes etapas.



- em que cada símbolo é como definido acima onde R^{'''} é um grupo de proteção carbóxi (aqui, o grupo de proteção carbóxi significa aqueles geralmente usados no campo de química de síntese orgânica, tal como grupo metila, grupo etila, grupo propila, grupo terc-butila, grupo benzila, grupo p-metoxibenzila e similares, que é na forma de ésteres capazes de serem facilmente induzidos a ácido carboxílico por hidrólise, hidrogenação catalítica e similares)

Etapa 1: Alquilação redutiva

O composto (54) é obtido reagindo-se cetona (52) com carbaza-

to de terc-butila (53) em um solvente na presença de um agente de redução. Como o agente de redução, boroidreto de sódio, cianoboroidreto de sódio, triacetoxiboroidreto de sódio, complexo de borano e similares podem ser mencionados. Como o solvente, metanol, etanol, n-propanol, n-butanol, isopropanol, diclorometano, clorofórmio, éter de dietila, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, benzeno, tolueno, xileno, ácido acético, e um solvente misto destes e similares podem ser mencionados. A temperatura de reação é geralmente 0°C a 100°C. O tempo de reação é geralmente 1 hora a 24 horas. A quantidade do agente de redução a ser usada é geralmente de cerca de 2 a cerca de 5 mols, por 1 mol de composto (52).

Etapla 2: de-BOC (grupo terc-butoxicarbonila)

O composto (54) é reagido com solução de acetato de etila a 4N de ácido clorídrico, ou solução de 1,4-dioxano de ácido clorídrico a 4N para fornecer cloridrato de hidrazina (55). Além disso, após de-BOC pela ação de ácido trifluoroacético, ele pode ser convertido em cloridrato. Como o solvente, diclorometano, clorofórmio e similares podem ser mencionados.

Etapla 3: Etapa para construir anel de pirazol de cloridrato de hidrazina (55) e composto (3)

O composto (56) é obtido reagindo-se cloridrato de hidrazina (55) com composto (3) em um solvente na presença de uma base. Como o solvente, metanol, etanol, n-propanol, n-butanol, isopropanol, acetonitrilo, éter de dietila, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, diclorometano, clorofórmio, benzeno, tolueno, xileno, e um solvente misto destes e similares podem ser mencionados. Como a base, carbonato de sódio, carbonato de potássio, hidrogenocarbonato de sódio, hidrogenocarbonato de potássio, acetato de sódio, acetato de potássio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de lítio, trietilamina, N,N-di-isopropiletilamina, piridina e similares podem ser mencionados. A temperatura de reação é geralmente 20°C a 250°C. O tempo de reação é geralmente 1 hora a 24 horas. A quantidade de cloridrato de hidrazina (55) a ser usada é geralmente de cerca de 1 a cerca de 2 mols por 1 mol de composto (3). A quantidade da base a ser usada é geralmente de cerca de 1 a cerca de 2 mols por 1 mol de

composto (3).

Etapa 4: Etapa de desproteção de grupo de proteção carboxila.

O composto (57) é obtido eliminando grupo de proteção carboxila R' de composto (56) por um método conhecido.

5 Etapa 5: Etapa de Amidação

O composto (58) é obtido reagindo-se o composto (57) com amina (7) em um solvente na presença de um agente de condensação e um aditivo. Como o agente de condensação, diciclo-hexilcarbodi-imida (DCC), cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodi-imida (WSC.HCl), diisopropilcarbodi-imida, 1,1'-carbonildi-imidazol (CDI), azida de difenilfosforila (DPPA) e os semelhantes podem ser mencionados. Como o aditivo, 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), Imida N-hidroxissucínico (HOSu), 4-dimetilaminopiridina (DMAP) e os semelhantes podem ser mencionados. Como o solvente, diclorometano, clorofórmio, acetonitrilo, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, e um solvente misto destes e similares podem ser mencionados. A temperatura de reação é geralmente 20°C a 100°C. O tempo de reação é geralmente de 1 hora a 24 horas. A quantidade de amina (7) a ser usada é geralmente de cerca de 1 a cerca de 1,5 mol por 1 mol de composto (57). Além disso, a quantidade do agente de condensação e do aditivo a ser usada é geralmente de cerca de 1 a cerca de 1,5 mol e a cerca de 1 a cerca de 1,5 mol, respectivamente, por 1 mol de composto (57). Quando a amina (7) é um sal, a reação é realizada na presença de uma base tal como carbonato de sódio, carbonato de potássio, hidrogenocarbonato de sódio, hidrogenocarbonato de potássio, acetato de sódio, acetato de potássio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de lítio, trietilamina, N,N-di-isopropiletilamina, piridina e similares. Além disso, ácido carboxílico (57) pode ser induzido a um haleto ácido ou um anidrido de ácido misto e reagido com amina (7) na presença de uma base. A quantidade da base a ser usada é geralmente de cerca de 1 - a cerca de 1,5 mol por 1 mol de composto (57).

Etapa 6: Etapa de desproteção de grupo de proteção carboxila.

Ácido carboxílico (59) é obtido eliminando-se o grupo de prote-

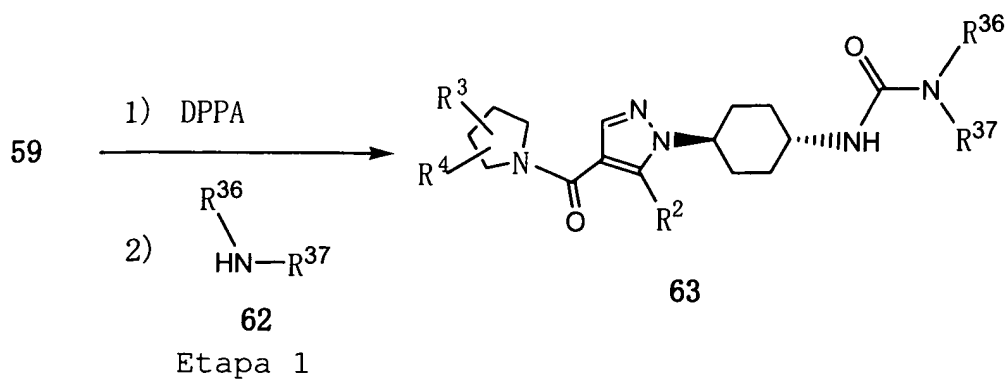
ção carboxila R^{'''} de composto (58) por um método conhecido.

Etapa 7: Etapa de Amidação

O composto (61) é obtido reagindo-se ácido carboxílico (59) com amina (60) em um solvente na presença de um agente de condensação e um aditivo. Como o agente de condensação, diciclo-hexilcarbodi-imida (DCC), cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodi-imida (WSC·HCl), di-isopropilcarbodi-imida, 1,1'-carbonildi-imidazol (CDI) ou, azida de difenilfosforila (DPPA) e os semelhantes podem ser mencionados. Como o aditivo, 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), Imida N-hidroxissucínico (HOSu), 4-dimetilaminopiridina (DMAP) e os semelhantes podem ser mencionados. Como o solvente, diclorometano, clorofórmio, acetonitrilo, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, e um solvente misto destes e similares podem ser mencionados. A temperatura de reação é geralmente de 20°C a 100°C. O tempo de reação é geralmente de 1 hora a 24 horas. A quantidade de amina (60) a ser usada é geralmente de cerca de 1 a cerca de 1,5 mol por 1 mol de ácido carboxílico (59). Além disso, a quantidade do agente de condensação e do aditivo a ser usada é geralmente de cerca de 1 a cerca de 1,5 mol e a cerca de 1 a cerca de 1,5 mol, respectivamente, por 1 mol de composto (59). Quando a amina (60) é um sal, a reação é realizada na presença de uma base tal como carbonato de sódio, carbonato de potássio, hidrogenocarbonato de sódio, hidrogenocarbonato de potássio, acetato de sódio, acetato de potássio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de lítio, trietilamina, N,N-di-isopropiletilamina, piridina e similares. Além disso, ácido carboxílico (59) pode ser induzido a um haleto ácido ou um anidrido de ácido misto e reagido com amina (60) na presença de uma base. A quantidade da base a ser usada é geralmente de cerca de 1 a cerca de 1,5 mol por 1 mol de ácido carboxílico (59).

Método de Produção 17

No composto [1'] da presente invenção, um composto em que -X- é -C(R⁷R⁸)- pode ser produzido pelas seguintes etapas.



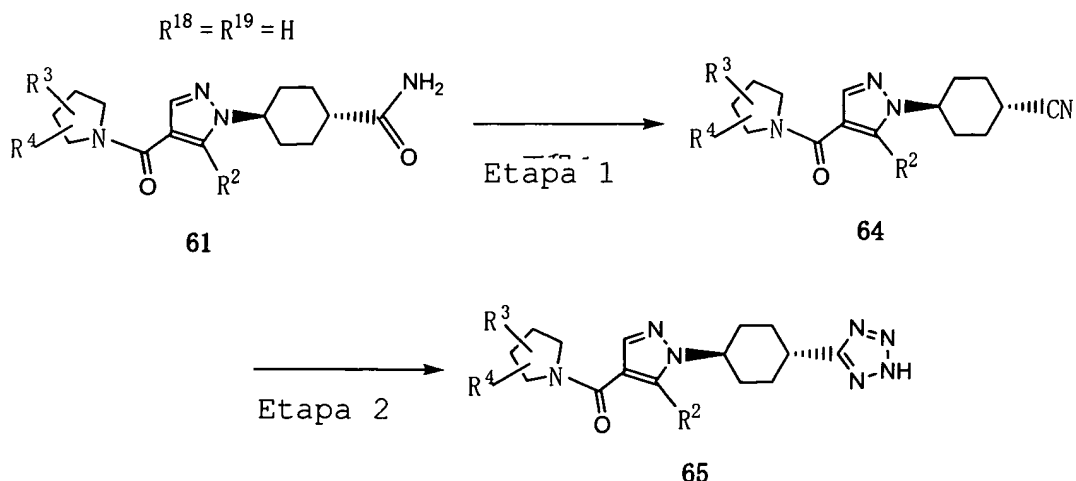
em que cada símbolo é como definido acima.

Etapa 1: Etapa de Ureação

Ácido carboxílico (59) é reagido com azida de difenilfosforila (DPPA) em um solvente na presença de uma base para induzir ao isocianato, que é reagido com amina (62) para fornecer uréia (63). Como o solvente, diclorometano, clorofórmio, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, benzeno, tolueno, xileno e similares podem ser mencionados. Como a base, trietilamina, N,N-di-isopropiletilamina, piridina e similares podem ser mencionados. A temperatura de reação para a etapa para fornecer isocianato é geralmente de 20°C a 150°C, e a etapa para fornecer uréia é geralmente de 0°C a 100°C. O tempo de reação é geralmente de 1 hora a 24 horas para ambas as etapas. A quantidade de DPPA a ser usada é geralmente de cerca de 1 a cerca de 2 mols por 1 mol de ácido carboxílico (59). A quantidade da base a ser usada é geralmente de cerca de 1 a cerca de 2 mols por 1 mol de ácido carboxílico (59). A quantidade de amina (62) a ser usada é geralmente de cerca de 1 a cerca de 5 mols por 1 mol de ácido carboxílico (59).

Método de Produção 18

No composto [1'] da presente invenção, um composto em que X- é -C(R⁷R⁸)- pode ser produzido pelas seguintes etapas.



em que cada símbolo é como definido acima.

Etapa 1: Etapa de Cianação

- Nitrila (64) é obtida reagindo-se amida (61) com um agente de desidratação em um solvente na presença de uma base. Como o agente de desidratação, anidrido de ácido trifluorometanossulfônico, cloreto de p-toluenossulfonila, cloreto de tricloroacetila, anidrido de ácido trifluoroacético, oxicloreto de fósforo, cloreto de tionila e similares podem ser mencionados. Como uma base, trietilamina, N,N-di-isopropiletilamina, piridina e similares podem ser mencionados. Como o solvente, diclorometano, clorofórmio, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, piridina, e um solvente misto destes e similares podem ser mencionados. A temperatura de reação é geralmente de 20°C a 100°C. O tempo de reação é geralmente de 1 hora a 24 horas. A quantidade do agente de desidratação a ser usada é geralmente de cerca de 1 a cerca de 2 mols por 1 mol de amida (61). A quantidade da base a ser usada é geralmente de cerca de 1 a cerca de 2 mols, por 1 mol de amida (61).

Etapa 2: Etapa para construir anel de tetrazol

- Nitrila (64) é reagida em um solvente na presença de um reagente de azidação para fornecer tetrazol (65). Como o reagente de azidação, azida de sódio, azidotrimetilestanho, azidotributilestanho, azidotrimetilsilano e similares podem ser mencionados. Como o solvente, diclorometano, clorofórmio, tetra-hidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, benzeno, tolueno, xileno, e um solvente misto destes e

similares podem ser mencionados. A temperatura de reação é geralmente de 20°C a 150°C. O tempo de reação é geralmente 1 hora a 24 horas. A quantidade do reagente de azidação a ser usada é geralmente de cerca de 1 a cerca de 2 mols por 1 mol de nitrila (64).

5 Os métodos de produção descritos neste relatório descritivo são Exemplos dos métodos de produção do composto da presente invenção, e os compostos exceto aqueles explicados acima podem ser produzidos combinando-se métodos convencionais conhecidos no campo de química de síntese orgânica.

10 Exemplos

Os compostos heterocíclicos e métodos de produção destes da presente invenção são explicados em detalhes a seguir por referência a Exemplos, que não devem ser construídos como limitativos.

Exemplo 1

15 Produção de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-3-(piridin-3-il)pirrolidina

Etapas 1

Produção de 2-ciclopropilcarbonil-3-dimetilaminoacrilato de metila

20 3-Ciclopropil-3-oxopropionato de metila (2,0 g) foi dissolvido em tolueno (20 ml). À solução obtida foi adicionado dimetilacetal de dimetilformamida (3,0 ml) e a mistura foi refluxada durante 3 horas. A mistura de reação foi deixada resfriar e concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia de sílica-gel (n-hexano:acetona=2:1) para fornecer o composto do título como um óleo amarelo (2,61 g).

25 Etapas 2

Produção de 1-(1-benziloxicarbonilpiperidin-4-il)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxilato de metila

2-ciclopropilcarbonil-3-dimetilaminoacrilato de metila (1,0 g) produzido na etapa anterior e cloridrato de 4-hidrazinopiperidina-1-carboxilato de benzila (1,49 g) sintetizado por um método conhecido foram suspensos
30 em etanol. À suspensão obtida foi adicionado trietilamina (0,78 ml) e a mistura foi refluxada durante 3,5 horas. Água foi adicionada à mistura de rea-

ção e a mistura foi extraída com éter de dietila. A camada de éter de dietila foi lavada com água e salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de sílica-gel (n-hexano: acetato de etila = 2,5:1) para fornecer o composto do título como um óleo amarelo (1,58 g).

Etapa 3

Produção de ácido 1-(1-benziloxicarbonilpiperidin-4-il)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxílico.

1-(1-benziloxicarbonilpiperidin-4-il)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxilato de metila (1,58 g) produzido na etapa anterior foi dissolvido em tetra-hidrofurano (5 ml), metanol (5 ml) e água (10 ml), monodrato de hidróxido de lítio (834 mg) foi adicionado e a mistura foi agitada a 50°C durante 6 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, Água foi adicionada ao resíduo obtido, acidificada com ácido clorídrico a 2N, e extraída com acetato de etila. A camada de acetato de etila foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. Ao resíduo obtido foram adicionados éter de dietila e n-hexano, e o sólido precipitado foi coletado por filtração, e secado para fornecer o composto do título como um sólido amorfo branco (1,27 g).

Etapa 4

Produção de 1-[1-(1-benziloxicarbonilpiperidin-4-il)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-3-(piridin-3-il)pirrolidina

Ácido 1-(1-benziloxicarbonilpiperidin-4-il)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxílico (800 mg) produzido na etapa anterior, 1-hidroxibenzotriazol (332 mg) e cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodi-imida (498 mg) foram dissolvidos em N,N-dimetilformamida (10 ml), e a mistura foi agitada durante 15 minutos. À solução obtida foram adicionados 3-(piridin-3-il)pirrolidina (330 mg) e 4-dimetilaminopiridina (quantidade catalítica) e a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, água foi adicionada ao resíduo obtido, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada de acetato de etila foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de

sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de sílica-gel (clorofórmio:metanol = 11:1) para fornecer o composto do título como um sólido amorfo branco (1,06 g).

Etapa 5

- 5 Produção de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-3-(piridin-3-il)pirrolidina

1-[1-(1-Benziloxicarbonilpiperidin-4-il)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-3-(piridin-3-il)pirrolidina (970 mg) produzida na etapa anterior foi dissolvida em metanol (12 ml), 10% de paládio carbono (50% de teor de água) (200 mg) foram adicionados, e a mistura foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio durante 2,5 horas. O catalisador foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia (alumina neutra) (clorofórmio:metanol=7:1) para fornecer o composto do título como um sólido amorfo branco (718 mg).

- 15 Exemplo 2

Produção de cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Etapa 1

Produção de (S)-3-acetil-4-isopropil-5,5-difeniloxazolidin-2-ona

- 20 Sob uma atmosfera de argônio, (S)-4-isopropil-5,5-difeniloxazolidin-2-ona (1,56 g) foi suspensa em tetra-hidrofurano (22 ml), e de solução de n-butil-lítio/n-hexano a 1,6M (3,64 ml) foi adicionado sob resfriamento com gelo. Após 10 minutos, cloreto de acetila (0,47 ml) foi adicionado, e a mistura foi agitada durante a noite ao mesmo tempo que deixando
- 25 a mistura gradualmente retornar à temperatura ambiente. Solução de cloreto de amônio aquosa saturada foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. Água foi adicionada ao resíduo obtido e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada de acetato de etila foi lavada com ácido clorídrico a 1N, água, solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada e água, e secada sobre sulfato de magnésio
- 30 anidro. A camada de acetato de etila foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia de sílica-gel (n-hexano:

acetato de etila =4:1) para fornecer o composto do título como cristais brancos (1,69 g).

Etapa 2

5 Produção de (S)-4-isopropil-3-[(S)-4-nitro-3-(2-trifluorometilfenil)butiril]-5,5-difeniloxazolidin-2-ona.

(S)-3-Acetil-4-isopropil-5,5-difeniloxazolidin-2-ona (4,74 g) produzida na etapa anterior foi dissolvido em diclorometano (73 ml) sob uma atmosfera de argônio, e tetracloreto de titânio (3,17 ml) e N,N-diisopropiletilamina (3,06 ml) foram adicionados a -78°C. A mistura foi gradualmente aquecida para 0°C durante 30 minutos, novamente resfriada para -78°C e uma solução de 1-[(E)-2-nitrovinil]-2-trifluorometilbenzeno (3,50 g) em diclorometano (27 ml) foi adicionada. Tetracloreto de titânio (3,17 ml) foi adicionado e, 2 horas depois, solução de cloreto de amônio aquosa saturada foi adicionada à mistura de reação. A mistura foi extraída com acetato de etila, e a camada de acetato de etila foi lavada com ácido clorídrico a 1N, água, solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada e água, e secada sobre sulfato de magnésio anidro. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia de sílica-gel (n-hexano: acetato de etila =5:1) e cristalizado de éter de dietila:n-pentano para fornecer o composto do título como cristais brancos (2,62 g).

Etapa 3

Produção de (S)-4-(2-trifluorometilfenil)pirrolidin-2-ona

A (S)-4-isopropil-3-[(S)-4-nitro-3-(2-trifluorometilfenil)butiril]-5,5-difeniloxazolidin-2-ona (2,51 g) produzida na etapa anterior foram adicionados etanol (35 ml) e acetato de etila (35 ml), e níquel de Raney (50% em água) (2,8 g) foi adicionado. Após agitar durante a noite sob atmosfera de hidrogênio, o material insolúvel foi filtrado através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de sílica-gel (clorofórmio:metanol=20:1) para fornecer o composto do título como cristais brancos (850 mg).

Etapa 4

Produção de (S)-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina

A (S)-4-(2-trifluorometilfenil)pirrolidin-2-ona (803 mg) produzida na Etapa anterior foi adicionado tetra-hidrofurano (7 ml), e hidróxido de lítio de alumínio (200 mg) foi adicionado. Após aquecimento sob refluxo durante 1,5 horas, água (0,2 ml), solução de hidróxido de sódio aquosa a 4N (0,2 ml) e água (0,4 ml) foram adicionados sob resfriamento com gelo. Sulfato de magnésio anidro foi adicionado, o material insolúvel foi filtrado através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título como um óleo amarelo-pálido (722 mg).

$$[\alpha]^{25}_D = +23,9 \text{ (c=0,504, EtOH)}$$

10 Etapa 5

Produção de 1-[1-(1-benziloxicarbonilpiperidin-4-il)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Ácido 1-(1-benziloxicarbonilpiperidin-4-il)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxílico (235 mg) produzido no Exemplo 1, Etapa 3, 1-hidroxibenzotriazol (127 mg) e cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodi-imida (159 mg) foram dissolvidos em N,N-dimetilformamida (6 ml), e a mistura foi agitada durante 15 minutos. À solução obtida foram adicionados (S)-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina (151 mg) produzida na Etapa anterior e 4-dimetilaminopiridina (78 mg), e a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, água foi adicionada ao resíduo obtido, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada de acetato de etila foi lavada com água, hidrogenossulfato de potássio aquoso a 1N, solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada e salmoura, secada sobre sulfato de sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de sílica-gel (acetato de etila:metanol=40:1) para fornecer o composto do título como um sólido amorfo branco (287 mg).

Etapa 6

Produção de cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

1-[1-(1-Benziloxicarbonilpiperidin-4-il)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (2.0 g) produzida na Etapa

anterior foi dissolvida em metanol (14 ml), carbono de hidróxido de paládio (0,2 g) foi adicionado, e a mistura foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio durante 15 horas. O catalisador foi filtrado com celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em metanol (6,4 ml), e solução de acetato de etila de ácido clorídrico a 4N (1,32 ml) foi adicionado. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e cristalizada de acetato de etila+éter de di-isopropila para fornecer o composto do título como cristais brancos (1,45 g).

Etapa 7

(S)-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina produzida na acima mencionada etapa 4 e um cloridrato destes podem também ser produzidos de acordo com a seguinte etapa.

Etapa 7-1

Produção de 2-[(S)-2-nitro-1-(2-trifluorometilfenil)etil]malonato de dimetila

Tolueno (40 ml) foi adicionado a 1-((E)-2-nitrovinil)-2-trifluorometilbenzeno (4.34 g), e malonato de dimetila (3,4 ml) e 1-(3,5-bis-trifluorometilfenil)-3-((1S,2S)-2-dimetilaminociclo-hexil)-tiouréia (413 mg) descrito no WO2005/000803 e J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 119-125 foram adicionados sob resfriamento com gelo. A mistura foi agitada sob resfriamento com gelo durante 24 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi cristalizado de 2-propanol para fornecer o composto do título (5,31 g) como cristais brancos.

Esta reação pode também ser realizada empregando-se catalizadores descritos no J. Am. Chem. Soc., 1999, 121, 10215-10216, J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 9958-9959, J. Am. Chem. Soc., 2006, 128, 1454-1455 e similares, em vez de 1-(3,5-bis-trifluorometilfenil)-3-((1S,2S)-2-dimetilaminociclo-hexil)-tiouréia.

Etapa 7-2

Produção de (S)-2-oxo-4-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina-3-carboxilato de metila

2-[(S)-2-nitro-1-(2-trifluorometilfenil)etil]malonato de dimetila (4,0 g) produzido na etapa anterior foi adicionado a uma suspensão de níquel de

Raney (2,0 g) em tetra-hidrofurano (10 ml)/metanol (10 ml), e a mistura foi agitada sob 3,5 atm de atmosfera de hidrogênio em temperatura ambiente durante 24 horas. Materiais insolúveis foram filtrados através de celite. O filtrado e lavagem foram combinados e concentrados sob pressão reduzida.

- 5 Tolueno foi adicionado ao resíduo, e a mistura foi lavada com 10% de solução de carbonato de potássio aquosa e água, e a camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi cristalizado de tolueno+n-hexano para fornecer o composto do título (2,38 g) como cristais brancos.

- Esta reação pode também ser realizada empregando-se carbono de paládio em vez de níquel de Raney com um ácido tal como ácido acético, ácido tosílico, ácido mesílico e similares.

Etapa 7-3

Produção de (S)-4-(2-trifluorometilfenil)pirrolidin-2-ona

- Metanol (3,8 ml) foi adicionado a (S)-2-oxo-4-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina-3-carboxilato de metila (1,0 g) produzido na etapa anterior, solução de hidróxido de sódio aquosa a 1N (3,8 ml) foi também adicionado, e a mistura foi agitada a 65°C durante 1 hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo obtido foi acidificado com ácido clorídrico a 1N sob resfriamento com gelo e extraído duas vezes com acetato de butila. As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de magnésio anidro, e concentradas sob pressão reduzida. Acetato de butila (10 ml) foi novamente adicionado ao resíduo, e a mistura foi agitada durante a noite a 100°C. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi cristalizado de n-hexano para fornecer o composto do título (667 mg) como cristais brancos.

Etapa 7-4

Produção de cloridrato de (S)-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina

- A uma solução de (S)-4-(2-trifluorometilfenil)pirrolidin-2-ona (22,9 g) produzida na etapa anterior em THF (100 ml) foi adicionada em gotas solução de THF de hidreto de alumínio lítio a 1M (100 ml) sob uma atmosfera de argônio a 85°C durante 1 hora, e a mistura foi novamente agita-

da na dita temperatura durante 1 hora. Após deixar resfriar, 50% de solução de sal Rochelle aquosa foi adicionada sob resfriamento com gelo, e a mistura foi dividida entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dividido entre acetato de etila e água, e a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. Acetato de etila (60 ml) foi adicionado ao resíduo, solução de acetato de etila de ácido clorídrico a 4N (37,5 ml) foi novamente adicionada sob resfriamento com gelo, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente. Os cristais precipitados foram coletados por filtração para fornecer o composto do título (20,6 g) como cristais brancos.

$$[\alpha]^{25}_D = +10,3 \text{ (c = 0,55, MeOH)}$$

Exemplo 3

Produção de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-fluorofenilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(piridin-3-il)pirrolidina

1-[5-Ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-3-(piridin-3-il)pirrolidina (100 mg) produzida no Exemplo 1, Etapa 5 foi dissolvida em clorofórmio (2 ml), trietilamina (38 µl) e 2-fluorofenilisocianato (34 µl) foram adicionados, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia de sílica-gel (clorofórmio:metanol=11:1) para fornecer o composto do título como um sólido amorfo branco (111 mg).

Exemplo 4

Produção de 1-[1-(1-carbamoilpiperidin-4-il)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (1,0 g) produzida por um método similar àquele de Exemplo 1, Etapa 5 foi dissolvida em ácido acético (3 ml) e água (6 ml), e uma solução aquosa (6 ml) de cianeto de sódio (300 mg) foi adicionada em gotas em temperatura ambiente. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 6 horas, durante o que cianeto de sódio (750 mg total) foi

novamente adicionado. A mistura foi extraída com acetato de etila, e a camada de acetato de etila foi lavada com ácido clorídrico a 1N, água, solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada, água e salmoura, e secada sobre sulfato de magnésio anidro. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia de sílica-gel (clorofórmio:metanol=10:1). Éter de dietila (10 ml) foi adicionado, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. O sólido precipitado foi coletado por filtração e secado para fornecer o composto do título como cristais brancos (581 mg).

10 Exemplo 5

Produção de 1-{1-[1-(2-carboxifenilcarbamoil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (703 mg) de Exemplo 2 foi suspenso em clorofórmio (7 ml), e trietilamina (0,23 ml) foi adicionada. Sob resfriamento com gelo, 2-metoxycarbonilfenilisocianato (292 mg) foi adicionado, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia de sílica-gel (clorofórmio:metanol=30:1) para fornecer 1-[5-ciclopropil-1-[1-(2-metoxycarbonilfenilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (992 mg) como um sólido amorfo branco.

A 1-[5-ciclopropil-1-[1-(2-metoxycarbonilfenilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina obtida (244 mg) foi dissolvida em tetra-hidrofurano (0,4 ml) e metanol (0,2 ml), solução de hidróxido de sódio aquosa a 4N (0,4 ml) foi adicionada, e a mistura foi agitada a 60°C durante 4 horas. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo obtido foi dissolvido em água. Sob resfriamento com gelo, a mistura foi acidificada com ácido clorídrico a 2N e extraída com clorofórmio. A camada de clorofórmio foi secada sobre sulfato de sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. n-Hexano foi adicionado ao resíduo para permitir precipitação de cristal. O cristal obtido foi lavado com n-hexano

e secado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título como um sólido amorfo branco (181 mg).

Exemplo 6

Produção de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-hidroximetilfenilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

1-{5-Ciclopropil-1-[1-(2-metoxicarbonilfenilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (213 mg) obtida no Exemplo 5 foi dissolvida em tetra-hidrofurano (2 ml) e etanol (2 ml), e cloreto de lítio (30 mg) e boroidreto de sódio (26 mg) foram adicionados sob resfriamento com gelo. A mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. O material insolúvel precipitado foi coletado por filtração, e lavado com clorofórmio. O filtrado e a lavagem foram combinados, e a mistura foi lavada com água, solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secada sobre sulfato de sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de sílica-gel (clorofórmio:metanol=30:1) para fornecer o composto do título como um sólido amorfo branco (109 mg).

Exemplo 7

Produção de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(1-hidroximetilciclopropilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Por um método similar àquele de Exemplo 5, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo branco (530 mg) de cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (1,07 g) de Exemplo 2.

Exemplo 8

Produção de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-hidroxietilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Por um método similar àquele de Exemplo 5, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo branco (202 mg) de cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (206 mg) de Exemplo 2.

Exemplo 9

Produção de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-hidróxi-1,1-dimetiletilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

5 Por um método similar àquele de Exemplo 5, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo branco (341 mg) de cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (350 mg) de Exemplo 2.

Exemplo 10

10 Produção de 1-{1-[1-(2-acetilaminoetilcarbamoil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Etapa 1

Produção de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-nitrofenoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

15 A cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (5,04 g) de Exemplo 2 foram adicionados clorofórmio (50 ml), N,N-di-isopropiletilamina (4,68 ml) e clorofórmio de 4-nitrofenila (2,39 g) sob resfriamento com gelo, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, acidificada com ácido clorídrico a 1N, e extraída com acetato de etila. A camada de acetato de etila foi lavada com água e salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de sílica-gel (clorofórmio:metanol=20:1) para fornecer o composto do título como uma forma amorfa amarelo-pálida (5,41 g).

25 Etapa 2

Produção de 1-{1-[1-(2-acetilaminoetilcarbamoil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

30 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-nitrofenoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (200 mg) produzida na Etapa anterior foi dissolvida em N-metilpirrolidona (1 ml), e N-(2-aminoetil)-acetamida (96 µl) foi adicionada. A mistura foi agitada durante a noite a 80°C. Após deixar resfriar, 10% de solução de carbonato de potássio

aquosa foram adicionados, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada de acetato de etila foi lavada com água, ácido clorídrico a 1N e água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de sílica-gel (clorofórmio:metanol=15:1) para fornecer o composto do título como uma forma amorfa branca (65 mg).

Exemplo 11

Produção de cloridrato de 1-{1-[1-(2-aminoetilcarbamoil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

10 1-{5-Ciclopropil-1-[1-(4-nitrofenoxycarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (200 mg) produzida no Exemplo 10, Etapa 1 e (2-aminoetil)carbamato de t-butila (160 mg) foram dissolvidos em acetonitrilo (1 ml), e a mistura foi aquecida sob refluxo durante a noite. A mistura foi diluída com clorofórmio, e a mistura foi lavada

15 com água, solução de hidrogencarbonato de potássio aquosa saturada, água e salmoura, e secada sobre sulfato de magnésio anidro. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia de sílica-gel (clorofórmio:metanol=10:1). O sólido amorfo obtido foi dissolvido em acetato de etila (1 ml), e solução de acetato de etila de

20 ácido clorídrico a 4N (4 ml) foram adicionados. O sólido precipitado foi coletado por filtração e secado para fornecer o composto do título como um sólido amorfo branco (111 mg).

Exemplo 12

Produção de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(1,1-dioxotiomorfolina-4-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

25 1-{5-Ciclopropil-1-[1-(4-nitrofenoxycarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (250 mg) produzida no Exemplo 10, Etapa 1 e tiomorfolina (0,13 ml) foram dissolvidas em N-metilpirrolidona (1 ml), e a mistura foi agitada durante a noite a 100°C. Após

30 deixar resfriar, a mistura foi diluída com éter de dietila, lavada com água, 5% de solução de carbonato de potássio aquosa e salmoura, e secada sobre sulfato de sódio anidro. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e o

resíduo obtido foi purificado por cromatografia de sílica-gel (acetato de etila:metanol=30:1) para fornecer 1-{5-ciclopropil-1-[1-(tiomorfolina-4-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina como um sólido amorfo branco (224 mg). Este
 5 foi dissolvido em clorofórmio (4 ml), e ácido m-cloroperbenzoico (319 mg) foi adicionado sob resfriamento com gelo. A mistura foi agitada durante 3 horas ao mesmo tempo que permitindo-a gradualmente retornar à temperatura ambiente. Solução de tiosulfato de sódio aquosa saturada e solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foram adicionadas, e a mis-
 10 tura foi extraída com clorofórmio. A camada de clorofórmio foi lavada com salmoura e secada sobre sulfato de sódio anidro. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia de sílica-gel (acetato de etila:metanol=30:1) para fornecer o composto do título como um sólido amorfo branco (198 mg).

15 Exemplo 13

Produção de cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-dimetilaminoetilcarbamoi)]piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Por um método similar àquele de Exemplo 10, o composto do
 20 título foi obtido como um sólido amorfo amarelo (130 mg) de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-nitrofenoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (200 mg).

Exemplo 14

Produção de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)piperidin-4-
 25 il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Por um método similar àquele de Exemplo 10, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo branco (176 mg) de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-nitrofenoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (200 mg).

30 Exemplo 15

Produção de 1-{1-[1-(azetidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Por um método similar àquele de Exemplo 10, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo branco (150 mg) de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-nitrofenoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (200 mg).

5 Exemplo 16

Produção de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(3-hidroxipirrolidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Por um método similar àquele de Exemplo 10, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo branco (175 mg) de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-nitrofenoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (200 mg).

Exemplo 17

Produção de cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-piperidin-1-il-etilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Por um método similar àquele de Exemplo 10, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo amarelo-pálido (170 mg) de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-nitrofenoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (200 mg).

20 Exemplo 18

Produção de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Por um método similar àquele de Exemplo 10, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo amarelo-pálido (132 mg) de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-nitrofenoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (200 mg).

Exemplo 19

Produção de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(3,3-difluoropirrolidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Por um método similar àquele de Exemplo 10, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo amarelo-pálido (152 mg) de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-nitrofenoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-

[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (200 mg).

Exemplo 20

Produção de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(3-hidroxiazetidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

- 5 Por um método similar àquele de Exemplo 10, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo branco (158 mg) de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-nitrofenoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (200 mg).

Exemplo 21

- 10 Produção de 1-(5-ciclopropil-1-{1-[(R)-3-hidroxipirrolidina-1-carbonil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

- Por um método similar àquele de Exemplo 10, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo branco (171 mg) de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-nitrofenoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (200 mg).
- 15

Exemplo 22

Produção de 1-(5-ciclopropil-1-{1-[(S)-3-hidroxipirrolidina-1-carbonil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

- 20 Por um método similar àquele de Exemplo 10, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo branco (172 mg) de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-nitrofenoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (200 mg).

Exemplo 23

- 25 Produção de 1-(5-ciclopropil-1-{1-[(S)-2-hidróxi-1-metiletilcarbamoil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

- Por um método similar àquele de Exemplo 10, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo amarelo (60 mg) de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-nitrofenoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (200 mg).
- 30

Exemplo 24

Produção de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-hidroximetilpiperidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

- Por um método similar àquele de Exemplo 10, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo branco (94 mg) de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-nitrofenoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (150 mg).

Exemplo 25

Produção de 1-{1-[1-(4-carboxipiperidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

- Por um método similar àquele de Exemplo 10, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo branco (65 mg) de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-nitrofenoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (172 mg).

Exemplo 26

- Produção de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(3-oxopiperazina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

- Por um método similar àquele de Exemplo 10, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo branco (143 mg) de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-nitrofenoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (200 mg).

Exemplo 27

Produção de 1-(5-ciclopropil-1-{1-[(S)-2-hidroximetilpirrolidina-1-carbonil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

- Por um método similar àquele de Exemplo 10, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo amarelo (150 mg) de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-nitrofenoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (200 mg).

Exemplo 28

- Produção de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(3-hidroximetilazetidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Por um método similar àquele de Exemplo 10, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo amarelo (178 mg) de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-nitrofenoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (200 mg).

5 Exemplo 29

Produção de cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-metilpiperazina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Por um método similar àquele de Exemplo 10, o composto do
10 título foi obtido como um sólido amorfo branco (66 mg) de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-nitrofenoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (150 mg).

Exemplo 30

Produção de cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-isopropilpiperazina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina
15

Por um método similar àquele de Exemplo 10, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo branco (50 mg) de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-nitrofenoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (150 mg).
20

Exemplo 31

Produção de 1-{1-[1-(4-acetilpiperazina-1-carbonil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Por um método similar àquele de Exemplo 10, o composto do
25 título foi obtido como um sólido amorfo branco (56 mg) de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-nitrofenoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (150 mg).

Exemplo 32

Produção de 1-(5-ciclopropil-1-{1-[(R)-3-hidroxipiperidina-1-carbonil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina
30

Por um método similar àquele de Exemplo 10, o composto do

título foi obtido como um sólido amorfo amarelo (170 mg) de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-nitrofenoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (200 mg).

Exemplo 33

- 5 Produção de 1-{1-[1-(4-carbamoilpiperidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Por um método similar àquele de Exemplo 10, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo branco (108 mg) de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-nitrofenoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (150 mg).

Exemplo 34

Produção de 1-{1-[1-(3-carbamoilazetidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Por um método similar àquele de Exemplo 10, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo branco (93 mg) de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-nitrofenoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (171 mg).

Exemplo 35

Produção de Cloridrato de 1-{1-[1-(4-aminopiperidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Por um método similar àquele de Exemplo 11, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo branco (302 mg) de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-nitrofenoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (478 mg).

Exemplo 36

Produção de Cloridrato de 1-{1-[1-(3-aminopirrolidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Por um método similar àquele de Exemplo 11, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo amarelo amarronzado-pálido (635 mg) de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-nitrofenoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (478 mg).

Exemplo 37

Produção de Cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(piperidin-4-il-carbamoyl)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Por um método similar àquele de Exemplo 11, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo branco (59 mg) de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-nitrofenoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (478 mg).

Exemplo 38

Produção de Cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-dimetilaminopiperidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Por um método similar àquele de Exemplo 12, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo branco (74 mg) de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-nitrofenoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (478 mg).

Exemplo 39

Produção de 1-{1-[1-(4-acetilaminopiperidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Por um método similar àquele de Exemplo 12, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo branco (100 mg) de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-nitrofenoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (478 mg).

Exemplo 40

Produção de 1-{1-[1-(3-acetilaminopirrolidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Por um método similar àquele de Exemplo 12, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo branco (127 mg) de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-nitrofenoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (478 mg).

Exemplo 41

Produção de cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(3-dimetilaminopirrolidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-

trifluorometilfenil)]pirrolidina

- Por um método similar àquele de Exemplo 12, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo amarelo amarronzado-pálido (141 mg) de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-nitrofenoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (478 mg).

Exemplo 42

Produção de Cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(1-metilpiperidin-4-il-carbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

- Por um método similar àquele de Exemplo 12, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo branco (116 mg) de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-nitrofenoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (181 mg).

Exemplo 43

- Produção de 1-{1-[1-(1-acetilpiperidin-4-il-carbamoil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

- Por um método similar àquele de Exemplo 12, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo branco (41 mg) de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-nitrofenoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (181 mg).

Exemplo 44

Produção de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-oxopiperidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

- Por um método similar àquele de Exemplo 12, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo branco (155 mg) de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-nitrofenoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (540 mg).

Exemplo 45

- Produção de 1-{1-[1-(3-acetilaminoazetidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Por um método similar àquele de Exemplo 12, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo branco (68 mg) de 1-{5-ciclopropil-1-

[1-(4-nitrofenoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (90 mg).

Exemplo 46

5 Produção de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(3-oxopirrolidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Por um método similar àquele de Exemplo 12, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo branco (155 mg) de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-nitrofenoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (300 mg).

10 Exemplo 47

Produção de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Etapa 1

Produção de (2,2,2-trifluoroetil)carbamato de 4-nitrofenila

15 2,2,2-Trifluoroetilamina (392 mg) foi dissolvida em clorofórmio (4 ml), e piridina (0,35 ml) e cloroformiato de 4-nitrofenila (2,39 g) foram adicionados sob resfriamento com gelo. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, água foi adicionada ao resíduo obtido, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada de acetato de etila foi lavada com ácido clorídrico a 1N e

20 água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. Di-isopropiléter foi adicionado ao resíduo obtido, e o sólido precipitado foi coletado por filtração e secado para fornecer o composto do título como um sólido branco (501 mg).

25 Etapa 2

Produção de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

(2,2,2-Trifluoroetil)carbamato de 4-nitrofenila (113 mg) produzido na Etapa anterior e cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (200 mg) de Exem-

30 plo 2 foram dissolvidos em piridina (1 ml), e a mistura foi agitada a 80°C durante 2 horas. Após deixar resfriar, tolueno foi adicionado e a mistura foi

concentrada sob pressão reduzida. 10% de solução de carbonato de potássio aquosa foram adicionados, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada de acetato de etila foi lavada com 10% de solução de carbonato de potássio aquosa, água, ácido clorídrico a 1N e água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de sílica-gel (clorofórmio:metanol=15:1) para fornecer o composto do título como uma forma amorfa amarelo-pálida (162 mg).

Exemplo 48

10 Produção de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Por um método similar àquele de Exemplo 47, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo amarelo-pálido (138 mg) de cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (468 mg) de Exemplo 2.

Exemplo 49

Produção de 1-(5-ciclopropil-1-{1-[(S)-1-hidroximetil-2-metilpropilcarbamoil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Por um método similar àquele de Exemplo 47, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo branco (166 mg) de cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (250 mg) de Exemplo 2.

Exemplo 50

Produção de 1-(1-{1-[(S)-1-benzil-2-hidroxietilcarbamoil]piperidin-4-il}-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Por um método similar àquele de Exemplo 47, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo branco (140 mg) de cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (300 mg) de Exemplo 2.

Exemplo 51

Produção de 1-(5-ciclopropil-1-{1-[(S)-2-hidróxi-1-feniletilcarbamoil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Por um método similar àquele de Exemplo 47, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo branco (170 mg) de cloridrato de 1-
5 [5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (300 mg) de Exemplo 2.

Exemplo 52

Produção de 1-(5-ciclopropil-1-{1-[(S)-1-hidroximetil-3-metilbutilcarbamoil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-
10 trifluorometilfenil)]pirrolidina

Por um método similar àquele de Exemplo 47, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo amarelo (256 mg) de cloridrato de 1-
[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (250 mg) de Exemplo 2.

Exemplo 53

Produção de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-hidroxifenilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Por um método similar àquele de Exemplo 47, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo branco (125 mg) de cloridrato de 1-
20 [5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (200 mg) de Exemplo 2.

Exemplo 54

Produção de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(1-hidroximetilciclopentilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

25 Por um método similar àquele de Exemplo 47, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo branco (92 mg) de cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (200 mg) de Exemplo 2.

Exemplo 55

30 Produção de 1-[1-(1-benzenossulfonilaminocarbonil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Clorofórmio (3 ml) foi adicionado a cloridrato de 1-[5-ciclopropil-

1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (250 mg) de Exemplo 2, trietilamina (81 µl) e toluenossulfonilisocianato (78 µl) foram adicionados e a mistura foi agitada durante 2 horas. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, água foi adicionada ao resíduo obtido, e a mistura foi extraída com clorofórmio. A camada de clorofórmio foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de sílica-gel (clorofórmio:metanol=10:1). O sólido obtido foi recristalizado de acetato de etila para fornecer o composto do título como um sólido amarelo-pálido (40 mg).

Exemplo 56

Produção de 1-[5-ciclopropil-1-(1-metanossulfonilaminocarbonilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Por um método similar àquele de Exemplo 55, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo amarelo-pálido (200 mg) de cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (500 mg) de Exemplo 2.

Exemplo 57

Produção de 1-[5-ciclopropil-1-(1-metoxicarbonilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (200 mg) de Exemplo 2 foi suspenso em clorofórmio (2,0 ml), e carbonato de potássio (177 mg) foi adicionado sob resfriamento com gelo. Cloroformiato de metila (49,4 µl) foi adicionado, e a mistura foi deixada retornar para temperatura ambiente e agitada durante 1,5 hora. Cloroformiato de metila (49,4 µl) foi novamente adicionado, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15,5 horas. A solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída 3 vezes com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, secada sobre sulfato de sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de sílica-gel (clorofórmio:metanol=30:1)

para fornecer o composto do título como um sólido amorfo branco (210 mg).

Exemplo 58

Produção de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-hidroxietoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

- 5 Por um método similar àquele de Exemplo 57, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo branco (214 mg) de cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (300 mg) de Exemplo 2.

Exemplo 59

- 10 Produção de cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-dimetilaminoetoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

- Por um método similar àquele de Exemplo 10, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo branco (166 mg) de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-nitrofenoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (300 mg).
- 15

Exemplo 60

Produção de cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-piperidin-1-il-etoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

- 20 Por um método similar àquele de Exemplo 10, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo branco (219 mg) de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-nitrofenoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (300 mg).

Exemplo 61

- 25 Produção de cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(piperidin-4-il-oxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

- Por um método similar àquele de Exemplo 11, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo amarelo-pálido (53 mg) de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-nitrofenoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (102 mg).
- 30

Exemplo 62

Produção de cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(1-metilpiperidin-4-il-oxycarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

- 5 Por um método similar àquele de Exemplo 12, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo branco (64 mg) de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-nitrofenoxycarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (124 mg).

Exemplo 63

- 10 Produção de 1-{1-[1-(1-acetilpiperidin-4-il-oxycarbonil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Por um método similar àquele de Exemplo 12, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo branco (65 mg) de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-nitrofenoxycarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (122 mg).

Exemplo 64

Produção de 1-[1-(1-ciclopropanocarbonilpiperidin-4-il)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

- 20 Clorofórmio (5 ml) e trietilamina (0,13 ml) foram adicionados a cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (200 mg) de Exemplo 2 e cloreto de ciclopropanocarboxílico (0,047 ml) foi adicionado sob resfriamento com gelo. Após agitação durante a noite em temperatura ambiente, o solvente foi removido sob pressão reduzida, água foi adicionada ao resíduo obtido, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada de acetato de etila foi lavada com
- 25 solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada e salmoura, e secada sobre sulfato de sódio anidro. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia de sílica-gel (acetato de etila:metanol=10:1) para fornecer o composto do título como um sólido amorfo branco (170 mg).

Exemplo 65

Produção de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Clorofórmio (5 ml) e trietilamina (0,16 ml) foram adicionados a cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (250 mg) de Exemplo 2 e cloreto de acetoxiacetila (0,069 ml) foi adicionado sob resfriamento com gelo. Após agitação durante a noite em temperatura ambiente, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida, água foi adicionada ao resíduo obtido, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada de acetato de etila foi lavada com solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada e salmoura, e secada sobre sulfato de sódio anidro. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia de sílica-gel (acetato de etila:metanol=10:1). O sólido amorfo obtido foi dissolvido em tetra-hidrofurano (2 ml), metanol (2 ml) e água (4 ml), e monodrato de hidróxido de lítio (103 mg) foi adicionado. A mistura foi agitada a 60°C durante 4 horas. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, 5% de hidrogensulfato de potássio aquoso foi adicionado ao resíduo obtido, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada de acetato de etila foi lavada com água e salmoura, e secada sobre sulfato de sódio anidro. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia de sílica-gel (acetato de etila:metanol=20:1) para fornecer o composto do título como um sólido amorfo branco (30 mg).

Exemplo 66

Produção de 1-(5-ciclopropil-1-{1-[1-(4-fluorofenil)ciclopropanocarbonil] piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Por um método similar àquele de Exemplo 64, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo amarelo-pálido (193 mg) de cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (200 mg) de Exemplo 2.

Exemplo 67

Produção de cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-dimetilaminoacetil) piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Por um método similar àquele de Exemplo 64, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo amarelo-pálido (217 mg) de cloridra-

to de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (200 mg) de Exemplo 2.

Exemplo 68

5 Produção de 1-{1-[1-(2-acetilaminoacetil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Por um método similar àquele de Exemplo 64, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo amarelo amarronzado-pálido (119 mg) de cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (200 mg) de Exemplo 2.

10 Exemplo 69

Produção de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(1-metilciclopropanocarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

15 Por um método similar àquele de Exemplo 64, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo amarelo-pálido (178 mg) de cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (200 mg) de Exemplo 2.

Exemplo 70

20 Produção de 1-{1-[1-(2-acetilamino-2-metilpropionil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Por um método similar àquele de Exemplo 64, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo amarelo amarronzado-pálido (94 mg) de cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (200 mg) de Exemplo 2.

Exemplo 71

25 Produção de 1-(1-{1-[(S)-2-acetilaminopropionil]piperidin-4-il}-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

30 Por um método similar àquele de Exemplo 64, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo branco (183 mg) de cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (200 mg) de Exemplo 2.

Exemplo 72

Produção de 1-(1-{1-[(S)-2-acetilamino-3-metilbutiril]piperidin-4-il}-5-

ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Por um método similar àquele de Exemplo 64, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo amarelo-pálido (212 mg) de cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (200 mg) de Exemplo 2.

Exemplo 73

Produção de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(3,3,3-trifluoropropionil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Por um método similar àquele de Exemplo 64, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo amarelo-pálido (151 mg) de cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (150 mg) de Exemplo 2.

Exemplo 74

Produção de 1-(5-ciclopropil-1-{1-[(S)-5-oxopirrolidina-2-carbonil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Por um método similar àquele de Exemplo 64, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo branco (127 mg) de cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (200 mg) de Exemplo 2.

Exemplo 75

Produção de 1-{1-[1-(3-acetilaminopropionil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Por um método similar àquele de Exemplo 64, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo amarelo-pálido (263 mg) de cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (355 mg) de Exemplo 2.

Exemplo 76

Produção de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(3-hidróxi-2,2-dimetilpropionil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Por um método similar àquele de Exemplo 65, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo branco (238 mg) de cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-

trifluorometilfenil)]pirrolidina (250 mg) de Exemplo 2.

Exemplo 77

Produção de cloridrato de 1-{1-[1-(2-aminoacetil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

- 5 Por um método similar àquele de Exemplo 65, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo amarelo-pálido (219 mg) de cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (200 mg) de Exemplo 2.

Exemplo 78

- 10 1-{5-ciclopropil-1-[1-(1-hidroximetilciclopropanocarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Por um método similar àquele de Exemplo 65, o composto do título foi obtido como cristais brancos (168 mg) de cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-

- 15 trifluorometilfenil)]pirrolidina (250 mg) de Exemplo 2.

Exemplo 79

Produção de cloridrato de 1-{1-[1-(2-amino-2-metilpropionil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

- 20 Por um método similar àquele de Exemplo 65, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo amarelo amarronzado-pálido (154 mg) de cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (200 mg) de Exemplo 2.

Exemplo 80

- 25 Produção de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-hidroxibutiril)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Por um método similar àquele de Exemplo 65, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo branco (166 mg) de cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (200 mg) de Exemplo 2.

- 30 Exemplo 81

Produção de cloridrato de 1-(5-ciclopropil-1-{1-[(S)-pirrolidina-2-carbonil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-

trifluorometilfenil)]pirrolidina

Por um método similar àquele de Exemplo 65, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo amarelo-pálido (569 mg) de cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina de Exemplo 2 (450 mg).

Exemplo 82

Produção de cloridrato de 1-(5-ciclopropil-1-{1-[(S)-1-metilpirrolidina-2-carbonil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Por um método similar àquele de Exemplo 65, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo amarelo-pálido (192 mg) de cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina de Exemplo 2 (450 mg).

Exemplo 83

Produção de cloridrato de 1-{1-[1-(3-aminopropionil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Por um método similar àquele de Exemplo 65, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo amarelo-pálido (414 mg) de cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (355 mg) de Exemplo 2.

Exemplo 84

Produção de cloridrato de 1-(1-{1-[(S)-2-amino-3-metilbutiril]piperidin-4-il}-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Por um método similar àquele de Exemplo 65, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo amarelo amarronzado-pálido (182 mg) de cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (150 mg) de Exemplo 2.

Exemplo 85

Produção de cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-metilaminoacetil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Por um método similar àquele de Exemplo 65, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo amarelo amarronzado-pálido (183

mg) de cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (150 mg) de Exemplo 2.

Exemplo 86

Produção de cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(piperidina-4-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina.

Por um método similar àquele de Exemplo 65, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo amarelo-pálido (478 mg) de cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (404 mg) de Exemplo 2.

Exemplo 87

Produção de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-isobutirilaminoacetil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina.

Por um método similar àquele de Exemplo 65, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo amarelo amarronzado-pálido (214 mg) de cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (200 mg) de Exemplo 2.

Exemplo 88

Produção de 1-{1-[1-(2-ciclopropanocarbonilaminoacetil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina.

Por um método similar àquele de Exemplo 65, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo amarelo-pálido (190 mg) de cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (200 mg) de Exemplo 2.

Exemplo 89

Produção de 1-(1-{1-[(S)-1-acetilpirrolidina-2-carbonil]piperidin-4-il}-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Por um método similar àquele de Exemplo 65, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo amarelo-pálido (189 mg) de cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina de Exemplo 2 (450 mg).

Exemplo 90

Produção de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-metanossulfonilaminoacetil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

- Por um método similar àquele de Exemplo 65, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo branco (134 mg) de cloridrato de 1-
 5 [5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina de Exemplo 2 (152 mg).

Exemplo 91

Produção de 1-{1-[1-(1-acetilpiperidina-4-carbonil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

- 10 Por um método similar àquele de Exemplo 65, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo amarelo-pálido (145 mg) de cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (404 mg) de Exemplo 2.

Exemplo 92

- 15 Produção de cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(1-metilpiperidina-4-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

- Por um método similar àquele de Exemplo 65, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo amarelo amarronzado-pálido (151
 20 mg) de cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (404 mg) de Exemplo 2.

Exemplo 93

Produção de 1-{1-[1-(3-carbamoilpropionil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

- 25 Por um método similar àquele de Exemplo 65, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo branco (61 mg) de cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (200 mg) de Exemplo 2.

Exemplo 94

- 30 Produção de cloridrato de 1-[1-(1-carbamoilmetilpiperidin-4-il)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-

carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (200 mg) de Exemplo 2 foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (2,5 ml), e carbonato de potássio (93 mg) e 2-bromoacetamida (50,7 mg) foram adicionados. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Água foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída 3 vezes com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, secada sobre sulfato de sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de sílica-gel (clorofórmio:metanol=20:1) para fornecer 1-[1-(1-carbamoilmetilpiperidin-4-il)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (167 mg) como um sólido amorfo branco.

1-[1-(1-Carbamoilmetilpiperidin-4-il)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (154 mg) obtida na Etapa anterior foi dissolvida em acetato de etila (2 ml), e solução de acetato de etila de ácido clorídrico a 4N (159 µl) foram adicionados. A mistura foi agitada durante 10 minutos. Os cristais precipitados foram coletados por filtração e secados para fornecer o composto do título como um sólido amorfo branco (109 mg).

Exemplo 95

Produção de cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(1-metilcarbamoilmetilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (2,5 g) de Exemplo 2 foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (20 ml), e carbonato de potássio (1,62 g) e bromoacetato de etila (0,98 g) foram adicionados. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Água foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída duas vezes com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, secada sobre sulfato de sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de sílica-gel (clorofórmio:metanol=25:1) para fornecer 1-[5-ciclopropil-1-[1-(etoxicarbonilmetil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (2,79 g) como um sólido amorfo branco.

1-[5-Ciclopropil-1-[1-(etoxicarbonilmetil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-

4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (1,4 g) obtida na Etapa anterior foi dissolvida em tetra-hidrofurano (5,5 ml) e metanol (2,7 ml), e solução de hidróxido de sódio aquosa a 4N (1,4 ml) foram adicionados. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reação
5 foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo obtido foi dissolvido em água. A camada aquosa foi lavada duas vezes com éter de dietila, ajustada para pH 5-6 com ácido clorídrico a 2N sob resfriamento com gelo, e extraída 3 vezes com clorofórmio. A camada de clorofórmio foi secada sobre sulfato de magnésio anidro, concentrada sob pressão reduzida, e n-hexano foi adicionado ao resíduo obtido. O sólido precipitado foi coletado por filtração, e
10 secado para fornecer 1-[1-(1-carboximetilpiperidin-4-il)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (1,17 g) como um sólido branco.

N,N-Dimetilformamida (3,0 ml) foi adicionada a 1-[1-(1-carboximetilpiperidin-4-il)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (150 mg) obtida na etapa anterior, 1-hidroxibenzotriazol (61 mg), cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodi-imida (76 mg) foram adicionados, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. 40% de solução de metilamina aquosa (106
15 μ l) foram adicionados, e a mistura foi agitada durante 5 horas, 40% de solução aquosa de metilamina (318 μ l) foram novamente adicionados, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 13 horas. Água foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com clorofórmio. A camada orgânica foi lavada com solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada, água e salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e
25 concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de sílica-gel (clorofórmio:metanol=20:1). O sólido amorfo obtido foi dissolvido em acetato de etila (2,0 ml), solução de acetato de etila de ácido clorídrico a 4N (100 μ l) foram adicionados, e a mistura foi agitada durante 10 minutos. Os cristais precipitados foram coletados por filtração e
30 secados para fornecer o composto do título como um sólido amorfo branco (16,9 mg).

Exemplo 96

Produção de cloridrato de 1-{1-[1-(1-carbamoil-1-metiletil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Cumilamina (1,1 g) e trietilamina (1,2 ml) foram dissolvidas em 5 clorofórmio (10 ml), e uma solução de brometo de 2-bromoisobutirila (1,0 ml) em clorofórmio (2 ml) foi adicionada sob resfriamento com gelo durante 5 minutos. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 minutos. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, acetato de etila foi adicionado ao resíduo obtido, e a mistura foi lavada com água e salmoura, se- 10 cada sobre sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O sólido branco obtido foi lavado com éter de di-isopropila, e secado para fornecer 2-bromo-2-metil-N-(1-metil-1-feniletil)-propilamida como um sólido branco (1,73 g).

Cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4- 15 carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina de Exemplo 2 foi dissolvido em tetra-hidrofurano (5,5 ml), e 60% de hidreto de sódio (104 mg) foram adicionados. A mistura foi agitada a 60°C durante 1 hora e em temperatura ambiente durante 5 minutos. 2-Bromo-2-metil-N-(1-metil-1-feniletil)-propilamida (329 mg) produzida na Etapa anterior foi adicionada, e a mistu- 20 ra foi agitada a 60°C durante 22 horas. Após deixar resfriar, água foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada de acetato de etila foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de sílica-gel (clorofórmio:metanol=20:1) para 25 fornecer 1-(5-ciclopropil-1-{1-[1-metil-1-(1-metil-1-feniletilcarbamoil)etil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina como uma forma amorfa amarelo-pálido (78 mg).

1-(5-Ciclopropil-1-{1-[1-metil-1-(1-metil-1-feniletilcarbamoil)etil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2- 30 trifluorometilfenil)]pirrolidina produzida na Etapa anterior foi dissolvida em trifluoroácido acético (2 ml), e a mistura foi agitada a 80°C durante 8 horas. Ácido trifluoroacético (1 ml) foi novamente adicionado e a mistura foi nova-

mente agitada a 80°C durante 8 horas. Após deixar resfriar, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo obtido foi dissolvido em acetato de etila. A camada de acetato de etila foi lavada com solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada e salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de sílica-gel (clorofórmio:acetona=4:5→clorofórmio:metanol=10:1). O resíduo obtido foi dissolvido em acetato de etila (1 ml), e solução de acetato de etila de ácido clorídrico a 4N (1 ml) e éter de dietila (1,5 ml) foram adicionados. O sólido obtido foi coletado por filtração e secado para fornecer o composto do título como um sólido amarelo-pálido (36 mg).

Exemplo 97

Produção de cloridrato de 1-{1-[1-(2-carbamóiletil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Por um método similar àquele de Exemplo 94, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo branco (149 mg) de cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (200 mg) de Exemplo 2.

Exemplo 98

Produção de cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(1-ciclopropilmetilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Por um método similar àquele de Exemplo 94, o composto do título foi obtido como cristais brancos (133 mg) de cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (150 mg) de Exemplo 2.

Exemplo 99

Produção de cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Por um método similar àquele de Exemplo 94, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo amarelo amarronzado-pálido (144 mg) de cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (200 mg) de Exemplo 2.

Exemplo 100

Produção de cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(1-dimetilcarbamoilmetilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

- 5 Por um método similar àquele de Exemplo 95, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo branco (20 mg) de cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (2,5 g) de Exemplo 2.

Exemplo 101

- 10 Produção de cloridrato de 1-[1-(1-carboximetilpiperidin-4-il)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

O composto do título foi obtido como um sólido amorfo branco (24 mg) de 1-[1-(1-carboximetilpiperidin-4-il)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (112 mg) produzido no Exemplo 95.

Exemplo 102

Produção de cloridrato de 1-[1-(1-carboxietilpiperidin-4-il)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

- 20 Por um método similar àquele de Exemplo 95, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo amarelo-pálido (295 mg) de cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina de Exemplo 2 (350 mg).

Exemplo 103

- 25 Produção de cloridrato de 1-{1-[1-(1-carbamoiletil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Por um método similar àquele de Exemplo 95, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo amarelo-pálido (146 mg) de cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina de Exemplo 2 (350 mg).

- 30 Exemplo 104

Produção de cloridrato de 1-{1-[1-(2-carbóxi-2-metilpropil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Por um método similar àquele de Exemplo 95, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo amarelo-pálido (71 mg) de cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina de Exemplo 2 (400 mg).

5 Exemplo 105

Produção de cloridrato de 1-{1-[1-(2-carbamoil-2-metilpropil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Por um método similar àquele de Exemplo 95, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo branco (52 mg) de cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina de Exemplo 2 (400 mg).

Exemplo 106

Produção de cloridrato de 1-{1-[1-(1-carbamoilciclopropilmetil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Por um método similar àquele de Exemplo 95, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo branco (82 mg) de cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina de Exemplo 2 (400 mg).

Exemplo 107

Produção de cloridrato de 1-(5-ciclopropil-1-{1-[1-(2-hidroxietilcarbamoil)ciclopropilmetil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Por um método similar àquele de Exemplo 95, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo branco (84 mg) de cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina de Exemplo 2 (400 mg).

Exemplo 108

Produção de 1-[5-ciclopropil-1-(1-trifluorometanossulfonilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina.

Cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (200 mg) de Exemplo 2 foi dissolvido em cloreto de metileno (2,0 ml), e sob uma atmosfera de argônio,

a solução foi resfriada para -78°C, trietilamina (178 µl) e anidrido de ácido trifluorometanossulfônico (78,8 µl) foram adicionados, e a mistura foi agitada durante 2,5 horas. Anidrido de ácido trifluorometanossulfônico (78,8 µl) foi novamente adicionado e a mistura foi agitada durante 2 horas. A solução de

5 hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada à mistura de reação a -78°C, e a mistura foi extraída com clorofórmio. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1N, água e salmoura, secada sobre sulfato de sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de sílica-gel (clorofórmio:metanol=20:1) para

10 fornecer o composto do título como uma forma amorfa amarela (192 mg).

Exemplo 109

Produção de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2,2,2-trifluoroetanossulfonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina.

Por um método similar àquele de Exemplo 108, o composto do

15 título foi obtido como um sólido amorfo amarelo (29 mg) de cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (200 mg) de Exemplo 2.

Exemplo 110

Produção de 1-{1-[1-(1-cianoiminoetil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina.

20

Cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina de Exemplo 2 (300 mg) foi dissolvido em clorofórmio (5 ml), e trietilamina (97 µl) e N-cianoacetoimidato de metila (66 µl) foram adicionados. Após agitação em temperatura ambiente durante 30 minutos e a 45°C durante 1,5 hora, trietilamina (97 µl) e N-cianoacetoimidato de metila (66 µl) foram novamente adicionados, e a mistura foi agitada a 45°C durante 2 horas. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia de sílica-gel (clorofórmio:metanol=15:1) para fornecer o composto do título como uma

25

30 forma amorfa amarelo-pálido (214 mg).

Exemplo 111

Produção de 1-(1-{1-[cianoimino(metilamino)metil]piperidin-4-il}-5-

ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Etapa 1

Produção de 1-(1-{1-[cianoimino(fenoxi)-metil]piperidin-4-il}-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

- 5 Clorofórmio (5 ml) foi adicionado a cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina de Exemplo 2 (500 mg) e trietilamina (0,162 ml) e N-cianocarbonimidato de difenila (284 mg) foram adicionados. A mistura foi agitada durante 1,5 horas. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia de sílica-gel (clorofórmio:acetona=1:1→2:3→1:2) para fornecer o composto do título como uma forma amorfa amarelo-pálida (575 mg).

Etapa 2

- 15 Produção de 1-(1-{1-[cianoimino(metilamino)metil]piperidin-4-il}-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina.

- 1-(1-{1-[Cianoimino(fenóxi)-metil]piperidin-4-il}-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (575 mg) produzida na Etapa anterior foi dissolvida em clorofórmio (10 ml), cloridrato de metilamina (81 mg) e trietilamina (0,31 ml) foram adicionados, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos e a 55°C durante 5 horas. Cloridrato de metilamina (81 mg) e trietilamina (2 ml) foram novamente adicionados e a mistura foi agitada a 55°C durante 1 hora e a 60°C durante 30 minutos. Cloridrato de metilamina (162 mg) foi novamente adicionado e a mistura foi agitada a 60°C durante 2,5 horas. Após deixar resfriar, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo obtido foi dissolvido em clorofórmio, e a mistura foi lavada com água e salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de sílica-gel (clorofórmio:metanol=10:1) para fornecer o composto do título como um sólido amorfo branco (242 mg).

Exemplo 112

Produção de 1-{1-[1-(N-cianocarbamimidoil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-

pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina.

Por um método similar àquele de Exemplo 111, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo amarelo-pálido (249 mg) de cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-

5 trifluorometilfenil)]pirrolidina de Exemplo 2 (302 mg).

Exemplo 113

Produção de ácido 4-(4-{5-ciclopropil-4-[3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina-1-carbonil]pirazol-1-il}piperidin-1-il)benzoico.

Etapa 1

10 Produção de 1-[1-(4-etoxicarbonilfenil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxilato de terc-butila.

2-Ciclopropilcarbonil-3-dimetilaminoacrilato de terc-butila (1,12 g) produzido por um método similar àquele de Exemplo 1, Etapa 1 e cloridrato de 4-(4-hidrazinopiperidin-1-il)benzoato de etila (692 mg) produzido por um método conhecido foram suspensos em etanol (15 ml). Trietilamina (0,81 ml) foi adicionada à suspensão obtida, e a mistura foi refluxada durante a noite. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, água foi adicionada ao resíduo obtido, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada de acetato de etila foi lavada com água e salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de sílica-gel (n-hexano: acetato de etila =3:1) para fornecer o composto do título como um óleo amarelo (673 mg).

Etapa 2

25 Produção de ácido 1-[1-(4-etoxicarbonilfenil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxílico.

1-[1-(4-Etoxicarbonilfenil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxilato de terc-butila (673 mg) produzido na Etapa anterior foi dissolvido em clorofórmio (4 ml), trifluoroácido acético (4 ml) foi adicionado sob resfriamento com gelo, e a mistura foi agitada a 40°C durante 2 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, água foi adicionada ao resíduo obtido, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada de

acetato de etila foi lavada com água e salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. Ao resíduo obtido foram adicionados éter de dietila e n-hexano, e o sólido precipitado foi coletado por filtração e secado para fornecer o composto do título como um sólido branco (556 mg).

Etapa 3

Produção de 5-ciclopropil-1-[1-[1-(4-etoxicarbonilfenil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil]-{3-(2-trifluorometilfenil)}pirrolidina.

Ácido 5-ciclopropil-1-[1-(4-etoxicarbonilfenil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (550 mg) produzido na etapa anterior, 1-hidroxibenzotriazol (285 mg) e cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodi-imida (357 mg) foram dissolvidos em N,N-dimetilformamida (8 ml). 3-(2-Trifluorometilfenil)pirrolidina (308 mg) foi adicionada à solução obtida e a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. Água foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada de acetato de etila foi lavada com solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada e salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de sílica-gel (acetato de etila) para fornecer o composto do título como um sólido amorfo branco (757 mg).

Etapa 4

Produção de ácido 4-(4-{5-ciclopropil-4-[3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina-1-carbonil]pirazol-1-il}piperidin-1-il)benzoico.

1-[1-[1-(4-Etoxicarbonilfenil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-{3-(2-trifluorometilfenil)}pirrolidina (720 mg) produzida na Etapa anterior foi dissolvida em tetra-hidrofurano (3 ml) e metanol (1,5 ml), e solução de hidróxido de sódio aquosa a 4N (1,2 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo obtido foi dissolvido em água. A camada aquosa foi lavada com éter de dietila, acidificada com ácido clorídrico a 2N sob resfriamento com gelo, e extraída com acetato de etila. A camada de acetato de etila foi lavada com água e salmoura, secada

sobre sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. Éter de dietila:n-hexano (1:1) foi adicionado ao resíduo obtido e o sólido precipitado foi coletado por filtração e secado para fornecer o composto do título como um sólido branco (600 mg).

5 Exemplo 114

Produção de ácido 3-(4-{5-ciclopropil-4-[3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina-1-carbonil]pirazol-1-il}piperidin-1-il)benzoico.

1-[5-Ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina (195 mg) produzida por um método similar àquele de Exemplo 1 e 3-iodobenzoato de etila (142 mg) foram dissolvidos em 1,4-dioxano (1 ml) e terc-butanol (1 ml), e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (14,2 mg), 2-diciclo-hexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenila (24,3 mg) e carbonato de cézio (235 mg) foram adicionados. A mistura foi aquecida sob refluxo durante a noite. Após deixar resfriar, o material insolúvel foi filtrado através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. A solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao resíduo obtido, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada de acetato de etila foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida.

O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de sílica-gel (n-hexano:acetona=1:1) para fornecer 3-(4-{5-ciclopropil-4-[3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina-1-carbonil]pirazol-1-il}piperidin-1-il)benzoato de etila como um sólido amorfo branco (179 mg).

3-(4-{5-Ciclopropil-4-[3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina-1-carbonil]pirazol-1-il}piperidin-1-il)benzoato de etila (179 mg) produzido na Etapa anterior foi dissolvido em tetra-hidrofurano (1 ml) e etanol (1 ml), e solução de hidróxido de sódio aquosa a 4N (1 ml) foram adicionados. A mistura foi aquecida sob refluxo durante 2 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo obtido foi dissolvido em água, e acidificado com ácido clorídrico a 2N sob resfriamento com gelo. O sólido precipitado foi coletado por filtração, lavado com água e secado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título como um sólido branco

(165 mg).

Exemplo 115

Produção de ácido 5-(4-{5-ciclopropil-4-[3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina-1-carbonil]pirazol-1-il}piperidin-1-il)tiofeno-2-carboxílico.

5 1-[5-Ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina (220 mg) produzida por um método similar àquele de Exemplo 1 e 5-bromotiofeno-2-carboxilato de etila (137 mg) foram dissolvidos em tolueno (4 ml), e acetato de paládio (13 mg), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila (36 mg) e carbonato de cézio (265 mg) foram
10 adicionados. A mistura foi aquecida sob refluxo durante 6 horas. Após deixar resfriar, o material insolúvel foi filtrado através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. A solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao resíduo obtido, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada de acetato de etila foi lavada com
15 salmoura, secada sobre sulfato de sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de sílica-gel (n-hexano:acetona=1:1) para fornecer 5-(4-{5-ciclopropil-4-[3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina-1-carbonil]pirazol-1-il}piperidin-1-il)tiofeno-2-carboxilato de etila (162 mg) como um sólido amorfo branco.

20 5-(4-{5-Ciclopropil-4-[3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina-1-carbonil]pirazol-1-il}piperidin-1-il)tiofeno-2-carboxilato de etila (162 mg) produzido na Etapa anterior foi dissolvido em tetra-hidrofurano (1 ml) e etanol (1 ml), e solução de hidróxido de sódio aquosa a 4N (1 ml) foram adicionados. A mistura foi aquecida sob refluxo durante 3 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo obtido foi dissolvido
25 em água, e acidificado com ácido clorídrico a 2N sob resfriamento com gelo. O sólido precipitado foi coletado por filtração, lavado com água e secado sob pressão reduzida. O sólido obtido foi purificado por cromatografia de sílica-gel (clorofórmio:acetona=6:1), e recristalizado de acetato de etila para
30 fornecer o composto do título como um sólido verde-pálido (28 mg).

Exemplo 116

Produção de ácido 2-(4-{5-ciclopropil-4-[3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina-1-

carbonil]pirazol-1-il}piperidin-1-il)tiazol-4-carboxílico.

Etapa 1

Produção de 4-{5-ciclopropil-4-[3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina-1-carbonil]pirazol-1-il}piperidina-1-tiocarboxamida.

- 5 1-[5-Ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina (420 mg) produzida por um método similar àquele de Exemplo 1 foi dissolvida em clorofórmio (10 ml), e trietilamina (0,139 ml) e 9-fluorenilmetoxycarbonilisotiocianato (285 mg) foram adicionados em temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 1 hora. A mistura de
- 10 reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia de sílica-gel (clorofórmio:metanol=50:1). O produto purificado obtido foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (7 ml), e piperidina (0,7 ml) foi adicionada em temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 1 hora e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido
- 15 em acetato de etila, e a mistura foi lavada com água e salmoura, secada sobre sulfato de sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. Éter de dietila foi adicionado ao resíduo obtido, e o sólido precipitado foi coletado por filtração, lavado com água e secado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título como um sólido branco (287 mg).

20 Etapa 2

Produção de ácido 2-(4-{5-ciclopropil-4-[3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina-1-carbonil]pirazol-1-il}piperidin-1-il)tiazol-4-carboxílico.

- 4-{5-Ciclopropil-4-[3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina-1-carbonil]pirazol-1-il}piperidina-1-tiocarboxamida (280 mg) produzida na Etapa anterior foi suspensa em etanol (5 ml), e bromopiruvato de etila (0,09 ml) foi adicionado à suspensão obtida. A mistura foi refluxada durante 2 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, água foi adicionada ao resíduo obtido, e a mistura foi extraída com clorofórmio. A camada de clorofórmio foi lavada com solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada e salmoura, secada sobre sulfato de sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de sílica-gel (clorofórmio:metanol=20:1) para fornecer 2-(4-{5-ciclopropil-
- 30

4-[3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina-1-carbonil]pirazol-1-il}piperidin-1-il}tiazol-4-carboxilato de etila (361 mg) como um sólido amorfo branco.

- 2-(4-{5-Ciclopropil-4-[3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina-1-carbonil]pirazol-1-il}piperidin-1-il}tiazol-4-carboxilato de etila (355 mg) produzido na Etapa anterior foi dissolvido em tetra-hidrofurano (0,6 ml) e metanol (0,3 ml), e solução de hidróxido de sódio aquosa a 4N (0,57 ml) foram adicionados em temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 3 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e solução de hidróxido de sódio aquosa a 1N foi adicionada ao resíduo obtido, e a
- 10 mistura foi lavada com éter de dietila. A camada aquosa foi acidificada com ácido clorídrico a 2N, e o sólido precipitado foi coletado por filtração, lavado com água e secado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título como um sólido branco (272 mg).

Exemplo 117

- 15 Produção de cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Etapa 1

- Produção de iodidrato de 4-{5-ciclopropil-4-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina-1-carbonil]pirazol-1-il}piperidina-1-
- 20 imidotiocarboxilato de metila.

- 4-{5-Ciclopropil-4-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina-1-carbonil]pirazol-1-il}piperidina-1-tiocarboxamida (500 mg) produzida por um método similar àquele de Exemplo 116, Etapa 1 foi dissolvida em clorofórmio (5 ml), e iodeto de metila (0,1 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada
- 25 durante a noite em temperatura ambiente. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, éter de dietila foi adicionado ao resíduo obtido, e o sólido precipitado foi coletado por filtração e secado para fornecer o composto do título como um sólido amarelo-pálido (654 mg).

Etapa 2

- 30 Produção de cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina.

Iodidrato de 4-{5-ciclopropil-4-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]

pirrolidina-1-carbonil]pirazol-1-il]piperidina-1-imidotiocarboxilato de metila (317 mg) produzido na etapa anterior, hidrazida de ácido acético (50 mg) e acetato de sódio (43 mg) foram suspensos em dioxano (2 ml) e água (0,4 ml), e a mistura foi aquecida sob refluxo durante a noite. O solvente foi re-

5 movido sob pressão reduzida, água foi adicionada ao resíduo obtido, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada de acetato de etila foi lavada com salmoura e secada sobre sulfato de magnésio anidro. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo obtido foi purificado por

10 cromatografia de sílica-gel (clorofórmio:metanol=10:1). O sólido amorfo obtido foi dissolvido em acetato de etila (1 ml), e solução de acetato de etila de ácido clorídrico a 4N (0,4 ml) foram adicionados. O sólido precipitado foi coletado por filtração e secado para fornecer o composto do título como cristais brancos (72 mg).

Exemplo 118

15 Produção de cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(5-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina

Por um método similar àquele de Exemplo 117, o composto do título foi obtido como cristais brancos (253 mg) de iodidrato de 4-{5-

20 ciclopropil-4-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina-1-carbonil]pirazol-1-il]piperidina-1-imidotiocarboxilato de metila (475 mg).

Exemplo 119

Produção de cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(5-hidroximetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-

25 trifluorometilfenil)]pirrolidina.

Por um método similar àquele de Exemplo 117, o composto do título foi obtido como cristais brancos (25 mg) de iodidrato de 4-{5-

ciclopropil-4-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina-1-carbonil]pirazol-1-il]piperidina-1-imidotiocarboxilato de metila (317 mg).

Exemplo 120

Produção de cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(5-trifluorometil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-

trifluorometilfenil]]pirrolidina.

Por um método similar àquele de Exemplo 117, o composto do título foi obtido como cristais brancos (130 mg) de iodidrato de 4-{5-ciclopropil-4-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina-1-carbonil]pirazol-1-

- 5 il}piperidina-1-imidotiocarboxilato de metila (317 mg).

Exemplo 121

Produção de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-fluorofenilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(R)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina.

Etapa 1

- 10 Produção de 5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de metila.

1-(1-benziloxycarbonilpiperidin-4-il)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxilato de metila (15,9 g) produzido no Exemplo 1, Etapa 2 foi dissolvido em metanol (12 ml), e carbono de paládio (1,5 g) foi adicionado. A mistura
15 foi agitada durante a noite sob uma atmosfera de hidrogênio. O catalisador foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. n-Hexano foi adicionado ao resíduo obtido, e filtração forneceu o composto do título como um sólido amorfo branco (9,66 g).

Etapa 2

- 20 Produção de 5-ciclopropil-1-[1-(2-fluorofenilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de metila.

5-Ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de metila (2,82 g) produzido na Etapa anterior foi dissolvido em clorofórmio (28 ml) e trietilamina (1,58 ml) foi adicionada.

- 25 2-Fluorofenilisocianato (1,4 ml) foi adicionado à mistura obtida sob resfriamento com gelo e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia de sílica-gel (n-hexano: acetato de etila =2:3) para fornecer o composto do título como um sólido amorfo
30 branco (4,23 g).

Etapa 3

Produção de ácido 5-ciclopropil-1-[1-(2-fluorofenilcarbamoil)piperidin-4-il]-

1H-pirazol-4-carboxílico.

5-Ciclopropil-1-[1-(2-fluorofenilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de metila (4,23 g) produzido na Etapa anterior foi dissolvido em tetra-hidrofurano (11 ml) e metanol (5 ml), e solução de hidróxido de sódio aquosa a 4N (11 ml) foram adicionados. A mistura foi agitada a 60°C durante 6 horas. A mistura de reação foi deixada resfriar e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi dissolvido em água. A camada aquosa foi lavada com éter de dietila, e acidificada com ácido clorídrico concentrado sob resfriamento com gelo. O sólido precipitado foi coletado por filtração, lavado com água e n-hexano e secado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título como um sólido branco (3,89 g).

Etapa 4

Produção de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-fluorofenilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-{(R)-3-(2-trifluorometilfenil)}pirrolidina.

15 Ácido 5-ciclopropil-1-[1-(2-fluorofenilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (101 mg) produzido na etapa anterior, 1-hidroxibenzotriazol (46 mg) e cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodi-imida (57 mg) foram dissolvidos em N,N-dimetilformamida (15 ml). (R)-3-(2-Trifluorometilfenil)pirrolidina (65 mg)* e 4-dimetilaminopiridina (37 mg) foram adicionados à solução obtida e a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. Água foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada de acetato de etila foi lavada com solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada e salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de sílica-gel (clorofórmio:metanol=20:1) para fornecer o composto do título como um sólido amorfo branco (136 mg).

$$[\alpha]^{25}_D = +10,9 \text{ (c=0,495, EtOH)}$$

30 *(R)-3-(2-Trifluorometilfenil)pirrolidina foi produzida por um método similar ao método de Exemplo 2, Etapa 1 à Etapa 4 e empregando-se (R)-4-isopropil-5,5-difeniloxazolidin-2-ona. $[\alpha]^{25}_D = -21,0 \text{ (c=0,500, EtOH)}$

Exemplo 122

Produção de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(1-metilciclopropilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(R)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina.

Etapa 1

5 Produção de 5-ciclopropil-1-[1-(1-metilciclopropilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de metila.

Ácido 1-metilciclopropano-1-carboxílico (1,81 g), azida de difenilfosforila (4,67 ml) e trietilamina (2,77 ml) foram dissolvidos em tolueno (30 ml), e a mistura foi aquecida sob refluxo durante 1 hora para produzir isocianato.

10 5-Ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de metila (1,50 g) produzido no Exemplo 121, Etapa 1 e trietilamina (0,84 ml) foram dissolvidos em tetra-hidrofurano (15 ml) e a solução de tolueno de isocianato preparada antecipadamente foi adicionada até o material de partida, (1-(piperidin-4-il)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxilato de metila), desaparecer.

15 A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, água foi adicionada ao resíduo obtido, e a mistura foi extraída com clorofórmio. A camada de clorofórmio foi lavada com solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada e salmoura, e secada sobre sulfato de magnésio anidro. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de sílica-gel (clorofórmio:metanol=15:1) para fornecer o composto do título como um sólido amorfo branco (1,92 g).

20

Etapa 2

Produção de ácido 5-ciclopropil-1-[1-(1-metilciclopropilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

25 5-Ciclopropil-1-[1-(1-metilciclopropilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de metila (1,92 g) produzido na Etapa anterior foi dissolvido em tetra-hidrofurano (20 ml) e metanol (10 ml), e solução de hidróxido de sódio aquosa a 4N (15 ml) foram adicionados. A mistura foi agitada a 60°C durante 6 horas. A mistura de reação foi deixada resfriar e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi dissolvido em água e a camada aquosa foi lavada com éter de dietila. Sob resfriamento com gelo, a mistura foi acidificada com ácido clorídrico concentrado e extraída com clo-

30

rofórmio. A camada de clorofórmio foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. Acetato de etila foi adicionado ao resíduo obtido, e o sólido precipitado foi coletado por filtração e secado para fornecer o composto do título como um sólido
5 branco (1,68 g).

Etapa 3

Produção de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(1-metilciclopropilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(R)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina.

Ácido 5-ciclopropil-1-[1-(1-metilciclopropilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (91 mg) produzido na etapa anterior, 1-hidroxibenzotriazol (46 mg) e cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodi-imida (57 mg) foram dissolvidos em N,N-dimetilformamida (1,5 ml). (R)-3-(2-Trifluorometilfenil)pirrolidina (65 mg) e 4-dimetilaminopiridina (37 mg) foram adicionados à solução obtida e a mistura foi agitada durante a
15 noite em temperatura ambiente. Água foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada de acetato de etila foi lavada com solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada e salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de sílica-
20 gel (clorofórmio:metanol=15:1) para fornecer o composto do título como um sólido amorfo branco (123 mg).

$$[\alpha]^{25}_D = +13,1 \text{ (c=0,495, EtOH)}$$

Exemplo 123

Produção de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(1-isopropilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(R)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina.
25

Etapa 1

Produção de 5-ciclopropil-1-[1-(1-isopropilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de metila.

5-Ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de metila
30 (1,87 g) produzido no Exemplo 121, Etapa 1 foi dissolvido em clorofórmio (20 ml), e trietilamina (1,05 ml) foi adicionada. Isopropilisocianato (0,7 ml) foi adicionado à mistura obtida sob resfriamento com gelo e a mistura foi agita-

da em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia de sílica-gel (clorofórmio:metanol=15:1) para fornecer o composto do título como um sólido amorfo branco (2,00 g).

5 Etapa 2

Produção de ácido 5-ciclopropil-1-[1-(1-isopropilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

5-Ciclopropil-1-[1-(1-isopropilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de metila (2,00 g) produzido na Etapa anterior foi dissolvido em tetra-hidrofurano (6 ml) e metanol (3 ml), e solução de hidróxido de sódio aquosa a 4N (6 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 60°C durante 4,5 horas. A mistura de reação foi deixada resfriar e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi dissolvido em água e a camada aquosa foi lavada com éter de dietila, e acidificada com ácido clorídrico concentrado sob resfriamento com gelo. A mistura foi extraída com clorofórmio. A camada de clorofórmio foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. n-Hexano foi adicionado ao resíduo obtido, e o sólido precipitado foi coletado por filtração e secado para fornecer o composto do título como um sólido branco (1,58 g).

20 Etapa 3

Produção de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(1-isopropilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(R)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina.

Ácido 5-ciclopropil-1-[1-(1-isopropilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (88 mg) produzido na etapa anterior, 1-hidroxibenzotriazol (46 mg) e cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodi-imida (57 mg) foram dissolvidos em N,N-dimetilformamida (1,5 ml).

(R)-3-(2-Trifluorometilfenil)pirrolidina (65 mg) e 4-dimetilaminopiridina (37 mg) foram adicionados à solução obtida e a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. Água foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada de acetato de etila foi lavada com solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada e salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e

concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de sílica-gel (clorofórmio:metanol=15:1) para fornecer o composto do título como um sólido amorfo branco (120 mg).

$$[\alpha]^{25}_D = +14,2 \text{ (c=0,500, EtOH)}$$

5 Exemplo 124

Produção de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-fluorofenilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina.

Por um método similar àquele de Exemplo 121, Etapa 4, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo branco (127 mg) de ácido

10 5-ciclopropil-1-[1-(2-fluorofenilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (123 mg), (S)-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina (78 mg).

$$[\alpha]^{25}_D = -10,8 \text{ (c=0,510, EtOH)}$$

Exemplo 125

Produção de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(1-isopropilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina.

15 Por um método similar àquele de Exemplo 123, Etapa 3, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo branco (123 mg) de ácido 5-ciclopropil-1-[1-(1-isopropilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (107 mg), (S)-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina (79 mg).

20
$$[\alpha]^{25}_D = -13,2 \text{ (c=0,515, EtOH)}$$

Exemplo 126

Produção de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(1-metilciclopropilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina.

25 Por um método similar àquele de Exemplo 122, Etapa 3, o composto do título foi obtido como um sólido amorfo branco (149 mg) de ácido 5-ciclopropil-1-[1-(1-metilciclopropilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (107 mg), (S)-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina (76 mg).

$$[\alpha]^{25}_D = -13,6 \text{ (c=0,500, EtOH)}$$

Exemplo 127

30 Produção de cloridrato de (-)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroximetil-1-{5-(1-metilciclopropil)-1-[1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}pirrolidina.

Etapa 1

Produção de ciano-(4-fluorofenil)acetato de etila.

Tolueno (40 ml) foi adicionado a 4-fluorofenilacetonitrila (15,0 g) e carbonato de dietila (66,9 ml) e etóxido de sódio (8,30 g) foram adicionados. A mistura foi agitada durante 2 horas ao mesmo tempo que evaporando o solvente a 110°C a 130°C. Após deixar resfriar, a mistura de reação foi despejada em água, e ácido acético (13 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada durante 5 minutos, e a mistura foi extraída 3 vezes com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, secada sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto do título como um óleo amarelo-pálido (25,0 g).

Etapa 2

Produção de 2-ciano-2-(4-fluorofenil)succinato de dietila.

Tetra-hidrofurano (40 ml) foi adicionado a 60% de hidreto de sódio (2,12 g), e uma solução de ciano-(4-fluorofenil) acetato de etila (10,0 g) produzida na Etapa anterior em tetra-hidrofurano (40 ml) foi adicionada em gotas sob resfriamento com gelo. A mistura foi agitada durante 40 minutos e bromoacetato de etila (6,4 ml) foi adicionado sob resfriamento com gelo. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, água foi adicionada ao resíduo, e a mistura foi extraída 3 vezes com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, secada sobre sulfato de sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de sílica-gel (n-hexano: acetato de etila =5:1) para fornecer o composto do título como um óleo amarelo-pálido (14,7 g).

Etapa 3

Produção de 3-(4-fluorofenil)-5-oxo-pirrolidina-3-carboxilato de etila.

Uma solução de 2-ciano-2-(4-fluorofenil)succinato de dietila (7,0 g) produzida na Etapa anterior em etanol (50 ml) foi adicionada a Níquel de Raney (7,0 g), e a mistura foi agitada durante a noite sob uma atmosfera de hidrogênio. A mistura de reação foi filtrada através de celite, e o filtrado e lavagem foram combinados e concentrados sob pressão reduzida. O resí-

duo obtido foi purificado por cromatografia de sílica-gel (clorofórmio:metanol=25:1) e um solvente misto de éter de dietila e n-hexano foi adicionado ao resíduo sólido obtido. A mistura foi filtrada e secada para fornecer o composto do título como cristais brancos (3,96 g).

5 Etapa 4

Produção de 1-benzil-3-(4-fluorofenil)-5-oxo-pirrolidina-3-carboxilato de etila.

Tetra-hidrofurano (25 ml) foi adicionado a 60% de hidreto de sódio (1,63 g), e uma solução de 3-(4-fluorofenil)-5-oxo-pirrolidina-3-carboxilato de etila (10,3 g) produzida na Etapa anterior em tetra-
10 hidrofurano (30 ml)/N,N-dimetilformamida (10 ml) foi adicionada em gotas sob resfriamento com gelo. A mistura foi agitada durante 10 minutos. Sob resfriamento com gelo, brometo de benzila (4,86 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada na mesma temperatura durante 30 minutos e em temperatura ambiente durante 3,5 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão
15 reduzida, água foi adicionada ao resíduo, e a mistura foi extraída 3 vezes com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, secada sobre sulfato de sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de sílica-gel (n-hexano: acetato de etila =2:1) para fornecer o composto do título como um óleo amarelo-pálido (12,1 g).
20

Etapa 5

Produção de 1-benzil-3-(4-fluorofenil)-3-hidroximetilpirrolidina.

Tetra-hidrofurano (20 ml) foi adicionado a hidróxido de lítio e alumínio (1,16 g) e uma solução de 1-benzil-3-(4-fluorofenil)-5-oxo-
25 pirrolidina-3-carboxilato de etila (4,16 g) produzida na Etapa anterior em tetra-hidrofurano (20 ml) foi adicionada em gotas sob resfriamento com gelo. A mistura foi agitada sob refluxo durante 3,5 horas. Após deixar resfriar, água (0,9 ml), solução de hidróxido de sódio aquosa a 4N (0,9 ml) e água (2,7 ml) foram sucessivamente adicionados sob resfriamento com gelo, e
30 éter de dietila e sulfato de magnésio foram adicionados. A mistura foi agitada durante 20 minutos e filtrada através de celite. O filtrado e lavagem foram combinados e concentrados sob pressão reduzida para fornecer o compos-

to do título como um óleo amarelo-pálido (3,18 g).

Etapa 6

Produção de 3-(4-fluorofenil)-3-hidroximetilpirrolidina.

- A uma solução de 1-benzil-3-(4-fluorofenil)-3-hidroximetilpirrolidina (3,18 g) produzida na Etapa anterior em metanol (30 ml) foi adicionado hidróxido de paládio (300 mg), e a mistura foi agitada durante a noite sob uma atmosfera de hidrogênio (3 atm). A mistura de reação filtrada através de celite, e o filtrado e lavagem foram combinados e concentrados sob pressão reduzida para fornecer o composto do título como um óleo amarelo-pálido (2,30 g).

Etapa 7

Produção de 3-(4-fluorofenil)-3-hidroximetil-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butila.

- A 3-(4-fluorofenil)-3-hidroximetilpirrolidina (2,30 g) produzida na Etapa anterior foram adicionados tetra-hidrofurano (40 ml) e trietilamina (5,7 ml), e di-terc-butildicarbonato (4,60 g) foi adicionado sob resfriamento com gelo. A mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e acetato de etila foi adicionado. A mistura foi lavada com água e salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de sílica-gel (n-hexano: acetato de etila =2:1) para fornecer o composto do título como um óleo incolor (2,70 g).

Etapa 8

Produção de (-)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroximetilpirrolidina.

- A 3-(4-fluorofenil)-3-hidroximetil-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butila (1,02 g) produzido na Etapa anterior foram adicionados clorofórmio (10 ml), trietilamina (962 µl) e 4-dimetilaminopiridina (421 mg), e cloreto de (S)-(+)-3,3,3-trifluór-2-metóxi-2-fenilpropionila (969 µl) foi adicionado sob resfriamento com gelo. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, água foi adicionada ao resíduo, e a mistura foi extraída 3 vezes com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com solução aquosa de hidrogenos-

sulfato de potássio, água, solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa e salmoura, secada sobre sulfato de sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de sílica-gel (n-hexano:éter de dietila=5:3) para fornecer diastereômero menos polar como um óleo incolor (871 mg). Além disso, um diastereômero mais polar foi obtido como um óleo incolor (781 mg).

O óleo incolor (871 mg) do diastereômero menos polar foi dissolvido em tetra-hidrofurano (4 ml) e metanol (2 ml), e solução de hidróxido de sódio aquosa a 4N (2,6 ml) foram adicionados. A mistura foi agitada a 60°C durante 40 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e água foi adicionada ao resíduo. A mistura foi extraída 3 vezes com éter de dietila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida para fornecer um óleo incolor (481 mg).

Metanol (3 ml) e solução de acetato de etila de ácido clorídrico a 4N (3,3 ml) foram adicionados ao óleo incolor obtido (481 mg) e a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e água foi adicionada ao resíduo. A mistura foi lavada com éter de dietila, e a camada aquosa foi alcalificada com solução de hidróxido de sódio aquosa a 2N. A mistura foi extraída 5 vezes com clorofórmio. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio anidro, concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto do título como um óleo incolor (312 mg).

$$[\alpha]^{25}_D = -9,70 \text{ (c=0,598, EtOH)}$$

Produção de (+)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi metilpirrolidina.

Por um método similar ao método para a produção de (-)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi metilpirrolidina e usando um óleo incolor (781 mg) de um diastereômero mais polar, o composto do título foi obtido como um óleo incolor (251 mg).

$$[\alpha]^{25}_D = +10,37 \text{ (c=0,588, EtOH)}$$

Etapas 9

Produção de 5-(1-metilciclopropil)-1-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-1H-

pirazol-4-carboxilato de terc-butila.

5-(1-Metilciclopropil)-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de terc-butila (1,15 g) produzido por um método similar àquele de Exemplo 121, Etapa 1 e 2-cloropirimidina (700 mg) foram dissolvidos em 1,4-dioxano (12 ml), e acetato de paládio (85 mg), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila (352 mg) e carbonato de cézio (1,84 g) foram adicionados. A mistura foi aquecida sob refluxo durante 3 horas. Após deixar resfriar, o material insolúvel foi filtrado através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. A solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao resíduo obtido, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada de acetato de etila foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de sílica-gel (n-hexano: acetato de etila =2:1) para fornecer o composto do título como um sólido amorfo branco (922 mg).

15 Etapa 10

Produção de cloridrato de ácido 5-(1-metilciclopropil)-1-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

5-(1-Metilciclopropil)-1-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de terc-butila (922 mg) produzido na Etapa anterior foi dissolvido em clorofórmio (2 ml), e ácido trifluoroacético (4 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o cristal obtido foi dissolvido em tetra-hidrofurano. solução de acetato de etila de ácido clorídrico a 4N (2 ml) foi adicionada, e a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo cristalino obtido foi suspenso e lavado com acetato de etila (10 ml) durante 1 hora para fornecer o composto do título como um sólido branco (800 mg).

Etapa 11

30 Produção de cloridrato de (-)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-metil-1-{5-(1-metilciclopropil)-1-[1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}pirrolidina.

Cloridrato de ácido 5-(1-metilciclopropil)-1-(1-pirimidin-2-il-

piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (150 mg) produzida na etapa anterior, 1-hidroxibenzotriazol (81 mg) e cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodi-imida (102 mg) foram dissolvidos em N,N-dimetilformamida (3 ml).

- (-)-3-(4-Fluorofenil)-3-hidroxi metilpirrolidina (88 mg) produzido na Etapa 8, trietilamina (0,057 ml) e 4-dimetilaminopiridina (50 mg) foram adicionadas à solução obtida, e a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. Água foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada de acetato de etila foi lavada com solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada e salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel (clorofórmio:metanol=20:1) e a base livre obtida foi dissolvida em metanol (3 ml). solução de 1,4-dioxano de ácido clorídrico a 4N (0,2 ml) foi adicionada, e a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo cristalino obtido foi lavado na suspensão com acetato de etila (3 ml) durante 15 minutos para fornecer o composto do título como cristais brancos (203 mg).

$$[\alpha]^{25}_D = -21,3 \text{ (c=0,506, MeOH)}$$

Exemplo 128

- Produção de cloridrato de (+)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi metil-1-{5-(1-metilciclopropil)-1-[1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}pirrolidina.

- Por um método similar àquele de Exemplo 127, Etapa 11, o composto do título foi obtido como cristais brancos (198 mg) de cloridrato de ácido 5-(1-metilciclopropil)-1-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (150 mg), (+)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi metilpirrolidina (88 mg) produzido no Exemplo 127, Etapa 8.

$$[\alpha]^{25}_D = +26,0 \text{ (c=0,508, MeOH)}$$

Exemplo 129

- Produção de cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(1-pirazin-2-il-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina.

O composto do título foi obtido como um sólido amorfo amarelo (165 mg) de cloridrato de ácido 1-[5-ciclopropil-1-(1-pirazin-2-il-piperidin-4-

il)-1H-pirazol-4-carboxílico (281 mg) produzido por um método similar àquele de Exemplo 127.

Exemplo 130

5 Produção de 1-[1-(trans-4-carbamoilciclo-hexil)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina.

Etapa 1

Produção de trans-4-(2-terc-butoxicarbonil-hidrazino)ciclo-hexanocarboxilato de etila.

10 4-Ciclo-hexanonacarboxilato de etila (8,0 g) e carbazato de terc-butila (6,2 g) foram dissolvidos em clorofórmio (150 ml), e ácido acético (5,4 ml) e triacetoxiboroidreto de sódio (30 g) foram adicionados sob resfriamento com gelo. A mistura foi deixada gradualmente retornar à temperatura ambiente, e a mistura foi agitada durante 7 horas. A mistura de reação foi despejada em solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada, e a
15 mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de sílica-gel (n-hexano: acetato de etila =4:1) para fornecer o composto do título como um sólido branco (4,63 g).

20 Etapa 2

Produção de cloridrato de trans-4-hidrazinociclo-hexanocarboxilato de etila.

Trans-4-(2-terc-butoxicarbonil-hidrazino)ciclo-hexanocarboxilato de etila (4,63 g) produzido na Etapa anterior foi dissolvido em etanol (30 ml), e solução de acetato de etila de ácido clorídrico a 4N (82 ml) foi adicionada.
25 A mistura foi agitada durante 5,5 horas. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e éter de dietila foi adicionado ao resíduo obtido. A mistura foi filtrada e secada para fornecer o composto do título como um pó branco (3,86 g).

Etapa 3

30 Produção de 1-(trans-4-etoxicarbonilciclo-hexano)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxilato de terc-butila.

Cloridrato de trans-4-hidrazinociclo-hexanocarboxilato de etila

(3,80 g) obtido na Etapa anterior e 2-ciclopropilcarbonil-3-dimetilaminoacrilato de terc-butila (3,71 g) sintetizados por um método similar àquele de Exemplo 1, Etapa 1 foram dissolvidos em etanol (50 ml), e trietilamina (4,32 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada sob refluxo durante 1 hora. Após deixar resfriar, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e água foi adicionada ao resíduo. A mistura foi extraída 3 vezes com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de sílica-gel (n-hexano: acetato de etila =5:1) para fornecer o composto do título como um líquido amarelo (4,80 g).

Etapa 4

Produção de ácido 1-(trans-4-etoxicarbonilciclo-hexano)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxílico.

A uma solução de 1-(trans-4-etoxicarbonilciclo-hexano)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxilato de terc-butila (4,80 g) obtida na Etapa anterior em clorofórmio (14 ml) foi adicionado ácido trifluoroacético (14 ml), e a mistura foi aquecida para 40°C e agitada durante 1,5 hora. Após deixar resfriar, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida e azeotropada com tolueno. Acetato de etila foi adicionado ao resíduo para permitir precipitação de cristal. A mistura foi uma vez concentrada sob pressão reduzida, n-hexano foi adicionado ao resíduo, e os cristais foram coletados por filtração e secados para fornecer o composto do título como um pó branco (3,09 g).

Etapa 5

Produção de 1-{5-ciclopropil-1-(trans-4-etoxicarbonilciclo-hexil)-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina.

Ácido 1-(trans-4-etoxicarbonilciclo-hexano)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxílico (1,50 g) produzido na Etapa anterior e (S)-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina (1,16 g) foram dissolvidos em N,N-dimetilformamida (15 ml), e 1-hidroxibenzotriazol (825 mg), cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodi-imida (1,03 g) e 4-dimetilaminopiridina (658 mg) foram adicionados. A mistura foi agitada em temperatura ambiente

durante 14 horas. Acetato de etila foi adicionado à mistura de reação e a mistura foi lavada duas vezes com água. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1N, água, solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada, água e salmoura, secada sobre sulfato de sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de sílica-gel (clorofórmio:metanol=20:1) para fornecer o composto do título como um amorfo marrom (2,34 g).

Etapa 6

Produção de 1-[1-(trans-4-carboxiciclo-hexil)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina.

1-[5-Ciclopropil-1-(trans-4-etoxicarbonilciclo-hexil)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (2,34 g) produzido na Etapa anterior foi dissolvido em tetra-hidrofurano (12 ml) e metanol (6 ml), e uma solução de monidrato de hidróxido de lítio (973 mg) em água (12 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 45°C durante 1 hora. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e água foi adicionada ao resíduo obtido. A mistura foi lavada duas vezes com éter de dietila, e a camada aquosa foi acidificada com ácido clorídrico a 2N e extraída 3 vezes com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. Acetato de etila e n-hexano foram adicionados ao resíduo obtido, e o sólido precipitado foi coletado por filtração e secado para fornecer o composto do título como um sólido branco leitoso (2,13 g).

Etapa 7

Produção de 1-[1-(trans-4-carbamoilciclo-hexil)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina.

1-[1-(trans-4-Carboxiciclo-hexil)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (300 mg) produzida na Etapa anterior foi dissolvida em N,N-dimetilformamida (3,5 ml), e 1-hidroxibenzotriazol (106 mg), cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodi-imida (133 mg), cloreto de amônio (80 mg) e trietilamina (0,105 ml) foram adicionados. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante

15 horas. Acetato de etila foi adicionado à mistura de reação, e a mistura foi lavada sucessivamente com água, ácido clorídrico a 1N, água, solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada, água e salmoura, secada sobre sulfato de sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. Éter de dietila foi adicionado ao resíduo sólido obtido e a mistura foi agitada durante 10 minutos. O sólido foi coletado por filtração e secado para fornecer o composto do título como um sólido amorfo branco (171 mg).

Exemplo 131

Produção de 1-[5-ciclopropil-1-(trans-4-ureidociclo-hexil)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina.

Tolueno (3,0 ml) foi adicionado a 1-[1-(trans-4-carboxiciclo-hexil)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (200 mg) produzido no Exemplo 130, Etapa 6, e trietilamina (76 µl) e azida difenilfosfônica (118 µl) foram adicionadas sob uma atmosfera de argônio. A mistura foi aquecida sob refluxo durante 2 horas. Após deixar resfriar, a solução de tolueno foi adicionada em gotas a uma solução de 28% de amônia aquosa (10 ml) e acetato de etila (4 ml) sob resfriamento com gelo, e a mistura foi agitada na mesma temperatura durante 30 minutos. Água foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída 3 vezes com clorofórmio. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, secada sobre sulfato de sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de sílica-gel (clorofórmio:metanol=10:1). Éter de dietila foi adicionado ao resíduo sólido obtido e a mistura foi agitada durante 10 minutos. O sólido foi coletado por filtração e secado para fornecer o composto do título como um sólido amorfo branco (135 mg).

Exemplo 132

Produção de 1-{5-ciclopropil-1-[trans-4-(1H-tetrazol-5-il)ciclo-hexil]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina.

Etapa 1

Produção de 1-[1-(trans-4-cianociclo-hexil)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina.

1-[1-(trans-4-Carbamoilciclo-hexil)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (514 mg) produzida no Exemplo 130, Etapa 7 foi dissolvida em tetra-hidrofurano (6 ml), e piridina (180 µl) e anidrido de ácido trifluorometanossulfônico (220 µl) foram adicionados. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Piridina (180 µl) e anidrido de ácido trifluorometanossulfônico (220 µl) foram novamente adicionados, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e solução aquosa de hidrogensulfato de potássio a 1N foi adicionada. A mistura foi extraída com acetato de etila. A camada de acetato de etila foi lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia (clorofórmio:metanol=15:1) para fornecer o composto do título como uma forma amorfa amarelo-pálido (207 mg).

15 Etapa 2

Produção de 1-{5-ciclopropil-1-[trans-4-(1H-tetrazol-5-il)ciclo-hexil]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina.

1-[1-(trans-4-Cianociclo-hexil)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina (207 mg) produzida na Etapa anterior foi dissolvida em 1,4-dioxano (2,5 ml), e azidotributilestanho (188 mg) foi adicionado. A mistura foi aquecida sob refluxo durante a noite. Azidotributilestanho (94 mg) foi novamente adicionado e a mistura foi aquecida sob refluxo durante 4 horas. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, ácido clorídrico a 1N foi adicionado, e a mistura foi extraída duas vezes com clorofórmio. A camada de clorofórmio foi secada sobre sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia (clorofórmio:metanol=25:2) e concentrada sob pressão reduzida. Éter de di-isopropila foi adicionado ao resíduo obtido, e o sólido precipitado foi coletado por filtração, e secado para fornecer o composto do título como um sólido amorfo branco (122 mg).

Exemplo 133

Produção de 1-{5-(1-metilciclopropil)-1-[1-(4-trifluorometilfenilcarbamoil) pi-

peridin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(piridin-3-il)pirrolidina.

Por um método similar àquele de Exemplo 3, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

Exemplo 134

- 5 Produção de 1-{1-[1-(2-fluorofenilcarbamoil)piperidin-4-il]-5-(1-metoxiciclopropil)-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina.

Por um método similar àquele de Exemplo 3, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

Exemplo 135

- 10 Produção de 1-{1-[1-(2-fluorofenilcarbamoil)piperidin-4-il]-5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-4-carbonil}-3-fenil-3-trifluorometil-pirrolidina.

Por um método similar àquele de Exemplo 3, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

Exemplo 136

- 15 Produção de 3-(2-clorofenil)-1-{5-ciclopropil-1-[1-(2,4-difluorofenilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}pirrolidina.

Por um método similar àquele de Exemplo 3, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

Exemplo 137

- 20 Produção de 3-(2-cloropiridin-3-il)-1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-fluorofenilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}pirrolidina.

Por um método similar àquele de Exemplo 3, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

Exemplo 138

- 25 Produção de 1-{1-[1-(2-fluorofenilcarbamoil)piperidin-4-il]-5-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(piridin-3-il)pirrolidina.

Por um método similar àquele de Exemplo 3, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

Exemplo 139

- 30 Produção de 1-{5-ciclo-hexil-1-[1-(2-fluorofenilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(piridin-3-il)pirrolidina.

Por um método similar àquele de Exemplo 3, o composto do

título foi obtido do composto de partida correspondente.

Exemplo 140

Produção de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-fluorofenilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(2-trifluorometoxifenil)pirrolidina.

- 5 Por um método similar àquele de Exemplo 3, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

Exemplo 141

Produção de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-trifluorometilfenilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina.

- 10 Por um método similar àquele de Exemplo 3, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

Exemplo 142

Produção de 1-(5-ciclopropil-1-{1-[(S)-1-carbóxi-2-metil-propil) metilcarbamoil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina.

- 15 Por um método similar àquele de Exemplo 12, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

Exemplo 143

Produção de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-fluorofenilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-3-metóxi-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina.

- 20 Por um método similar àquele de Exemplo 3, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

Exemplo 144

Produção de 1-{1-[1-(2-fluorofenilcarbamoil)piperidin-4-il]-5-(1-hidroximetilciclopropil)-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina.

- 25 Por um método similar àquele de Exemplo 3, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

Exemplo 145

Produção de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(tiazol-2-ilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina.

- 30 Por um método similar àquele de Exemplo 10, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

Exemplo 146

Produção de 1-{1-[1-(isopropoxicarbamoil)piperidin-4-il]-5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina.

Por um método similar àquele de Exemplo 10, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

Exemplo 147

Produção de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-fluorobenzilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina.

Por um método similar àquele de Exemplo 10, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

Exemplo 148

Produção de 1-{1-[1-(2,3-di-hidroindol-1-carbonil)piperidin-4-il]-5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(piridin-3-il)pirrolidina.

Por um método similar àquele de Exemplo 10, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

Exemplo 149

Produção de 1-{1-[1-(2,3-di-hidro[1,4]oxazina-4-carbonil)piperidin-4-il]-5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(piridin-3-il)pirrolidina.

Por um método similar àquele de Exemplo 10, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

Exemplo 150

Produção de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2,6-dicloropiridin-3-ilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina.

Por um método similar àquele de Exemplo 10, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

Exemplo 151

Produção de 1-{5-(1-metilciclopropil)-1-[1-(2,3,4,5-tetra-hidrobenzo[b]azepina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(piridin-3-il)pirrolidina.

Por um método similar àquele de Exemplo 10, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

Exemplo 152

Produção de 4-(4-{5-ciclopropil-4-[3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina-1-carbonil]pirazol-1-il}piperidin-1-il)benzoato de etila.

Por um método similar àquele de Exemplo 114, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

5 Exemplo 153

Produção de 1-[1-(1-benziloxicarbonil-piperidin-4-il)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-3-(piridin-3-il)pirrolidina.

Por um método similar àquele de Exemplo 1, Etapa 4, o composto do título foi obtido.

10 Exemplo 154

Produção de 1-{1-[1-(3-carbóxi-3-metil-butiril)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina.

Por um método similar àquele de Exemplo 65, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

15 Exemplo 155

Produção de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-fenoxiacetil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(piridin-3-il)pirrolidina.

Por um método similar àquele de Exemplo 64, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

20 Exemplo 156

Produção de 1-{1-[1-(3-clorobenzoil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(piridin-3-il)pirrolidina.

Por um método similar àquele de Exemplo 64, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

25 Exemplo 157

Produção de 1-{1-[1-(2-clorobenzoil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(piridin-3-il)pirrolidina.

Por um método similar àquele de Exemplo 64, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

30 Exemplo 158

Produção de 1-[5-ciclopropil-1-(1-oxalilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina.

Por um método similar àquele de Exemplo 65, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

Exemplo 159

5 Produção de 1-{1-[1-(4-clorobenzoil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(piridin-3-il)pirrolidina.

Por um método similar àquele de Exemplo 64, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

Exemplo 160

10 Produção de 1-(5-ciclopropil-1-{1-[2-(4-fluorofenil)acetil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-3-(piridin-3-il)pirrolidina.

Por um método similar àquele de Exemplo 64, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

Exemplo 161

15 Produção de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(3-trifluorometilbenzoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(piridin-3-il)pirrolidina.

Por um método similar àquele de Exemplo 64, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

Exemplo 162

20 Produção de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(3-metoxibenzoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(piridin-3-il)pirrolidina.

Por um método similar àquele de Exemplo 64, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

Exemplo 163

25 Produção de cloridrato de 1-{1-[1-(4-fluorobenzil)piperidin-4-il]-5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina.

Por um método similar àquele de Exemplo 94, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

Exemplo 164

30 Produção de 1-[1-(1-benzenossulfonil-piperidin-4-il)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-3-(piridin-3-il)pirrolidina.

Por um método similar àquele de Exemplo 108, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

Exemplo 165

Produção de 1-{1-[1-(4-carbamoilfenil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina.

5 Por um método similar àquele de Exemplo 113, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

Exemplo 166

Produção de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-hidroximetilfenil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina.

10 Por um método similar àquele de Exemplo 113, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

Exemplo 167

Produção de 1-{1-[1-(5-carbamoil-piridin-2-il)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina.

15 Por um método similar àquele de Exemplo 113, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

Exemplo 168

Produção de 1-{1-[1-(4-aminofenil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina.

20 Por um método similar àquele de Exemplo 113, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

Exemplo 169

Produção de 1-(5-ciclopropil-1-{1-[4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)fenil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina.

25 Por um método similar àquele de Exemplo 113, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

Exemplo 170

Produção de 1-(5-ciclopropil-1-{1-[4-(3-metoxiureido)fenil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina.

30 Por um método similar àquele de Exemplo 113, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

Exemplo 171

Produção de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-metanossulfonilaminofenil)piperidin-4-

il]-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina.

Por um método similar àquele de Exemplo 113, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

Exemplo 172

- 5 Produção de 1-[1-(1-etoxicarbamoilpiperidin-4-il)-5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-4-carbonil]-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina.

Por um método similar àquele de Exemplo 10, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

Exemplo 173

- 10 Produção de 1-[1-(5-cloropiridin-2-il)azetidin-3-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina.

Por um método similar àquele de Exemplo 113, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

Exemplo 174

- 15 Produção de 1-{1-[1-(5-cloro-piridin-2-il)piperidin-4-il]-5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-4-carbonil}-3-metoximetil-3-fenilpirrolidina.

Por um método similar àquele de Exemplo 113, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

Exemplo 175

- 20 Produção de 1-{1-[1-(5-ciano-piridin-2-il)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina.

Por um método similar àquele de Exemplo 113, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

Exemplo 176

- 25 Produção de cloridrato de 3-(2-acetoxietil)-3-(4-fluorofenil)-1-{5-(1-metilciclopropil)-1-[1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}pirrolidina.

Por um método similar àquele de Exemplo 113, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

- 30 Exemplo 177

Produção de cloridrato de {(3S*,4R*)-3-metil-1-{5-(1-metilciclopropil)-1-[1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-4-fenilpirrolidina.

Por um método similar àquele de Exemplo 113, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

Exemplo 178

Produção de 6-(4-{5-ciclopropil-4-[3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina-1-carbonil]pirazol-1-il}piperidin-1-il)nicotinato de metila.

Por um método similar àquele de Exemplo 113, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

Exemplo 179

Produção de 2-{1-[5-(1-metilciclopropil)-1-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]pirrolidin-3-il}benzoato de metila.

Por um método similar àquele de Exemplo 113, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

Exemplo 180

Produção de cloridrato de 3-(2-hidroximetilfenil)-1-{5-(1-metilciclopropil)-1-[1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}pirrolidina.

Por um método similar àquele de Exemplo 113, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

Exemplo 181

Produção de 1-[5-ciclopropil-1-(1-piridin-2-il-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-3-hidróxi-3-(piridin-3-il)pirrolidina.

Por um método similar àquele de Exemplo 113, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

Exemplo 182

Produção de 1-{1-[1-(4-acetilaminofenil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina.

Por um método similar àquele de Exemplo 114, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

Exemplo 183

Produção de 4-(4-{5-ciclopropil-4-[3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina-1-carbonil]pirazol-1-il}piperidin-1-il)-3-fluorobenzoato de sódio.

Por um método similar àquele de Exemplo 114, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

Exemplo 184

Produção de 3-(2-cianofenil)-1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-fluorofenilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}pirrolidina.

- 5 Por um método similar àquele de Exemplo 121, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

Exemplo 185

Produção de cloridrato de 3-hidroximetil-1-{1-[1-(4-metoxipirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-4-carbonil}-3-fenilpirrolidina.

- 10 Por um método similar àquele de Exemplo 127, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

Exemplo 186

Produção de cloridrato de 3-(3,5-difluorofenil)-3-hidroximetil-1-{5-(1-metilciclopropil)-1-[1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}pirrolidina.

- 15 Por um método similar àquele de Exemplo 127, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

Exemplo 187

Produção de 1-{1-[1-(3-cloro-piridin-2-il)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(piridin-3-il)pirrolidina.

- 20 Por um método similar àquele de Exemplo 113, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

Exemplo 188

Produção de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-fluorofenilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(tiazol-2-il)pirrolidina.

- 25 Por um método similar àquele de Exemplo 121, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

Exemplo 189

Produção de ácido (S)-2-[(trans-4-{5-ciclopropil-4-[3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina-1-carbonil]-pirazol-1-il}-ciclo-hexanocarbonil)-metil-amino]-3-metilbutírico.

30

- Por um método similar àquele de Exemplo 130, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

Exemplo 190

Produção de 1-{5-(1-metilciclopropil)-1-[trans-4-(2-fluorofenilcarbamoil) ciclo-hexil]-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina.

- 5 Por um método similar àquele de Exemplo 130, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

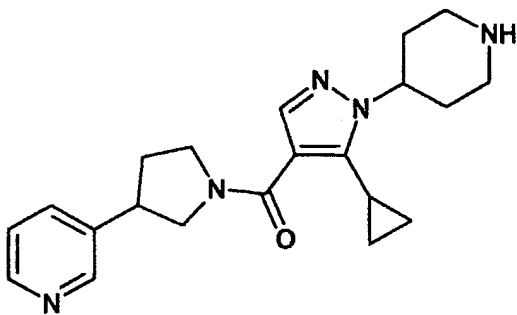
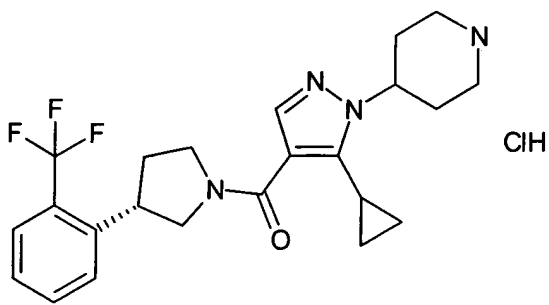
Exemplo 191

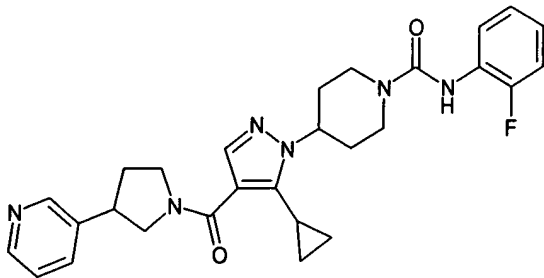
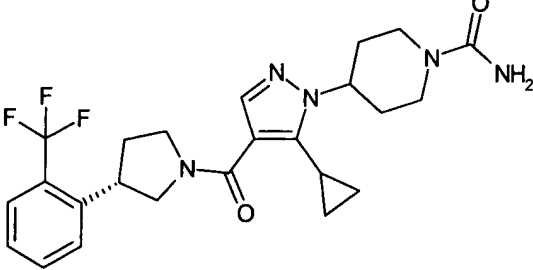
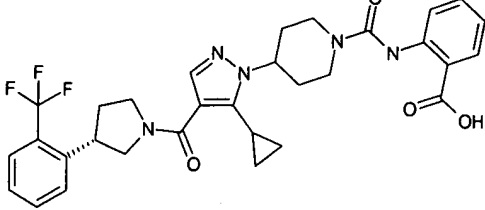
Produção de ácido cis-4-{5-(1-metilciclopropil)-4-[3-(2-trifluorometilfenil)-pirrolidina-1-carbonil]-pirazol-1-il}-ciclo-hexanocarboxílico.

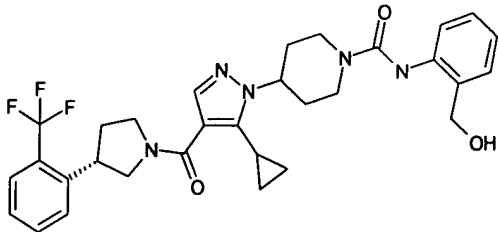
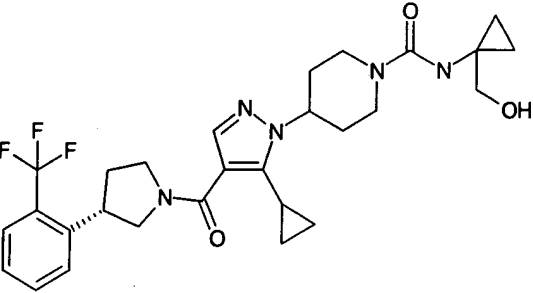
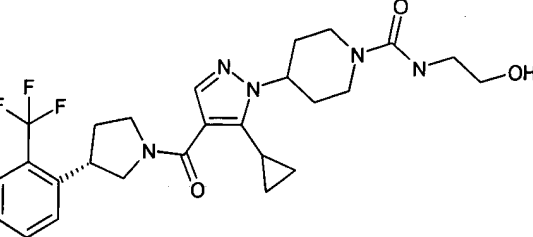
- 10 Por um método similar àquele de Exemplo 130, o composto do título foi obtido do composto de partida correspondente.

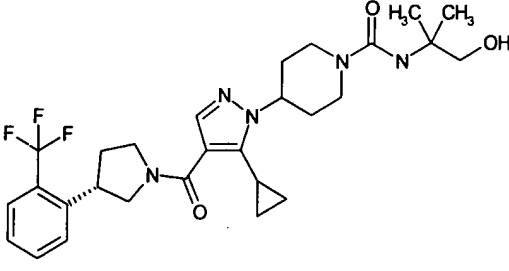
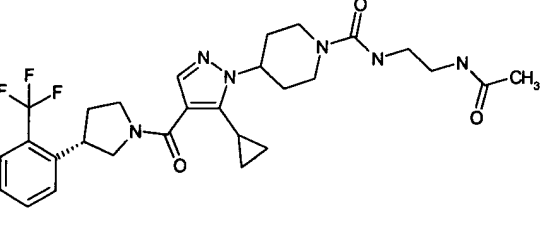
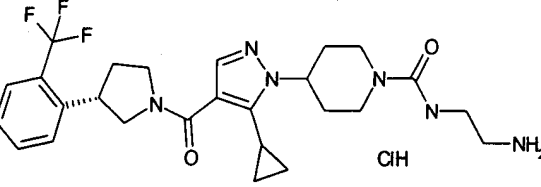
A fórmula estrutural e valores de propriedade do composto de cada Exemplo são mostrados nas seguintes Tabelas 1-1 a Tabelas 1-45.

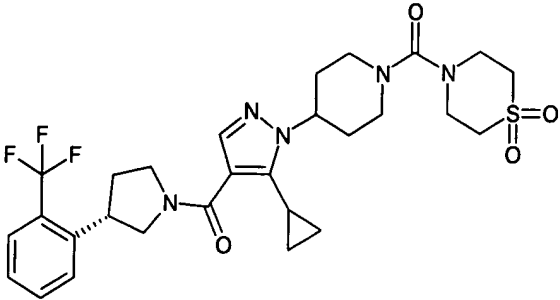
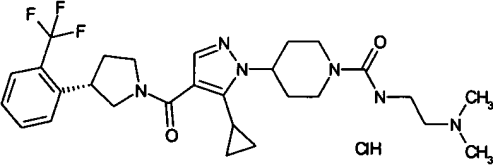
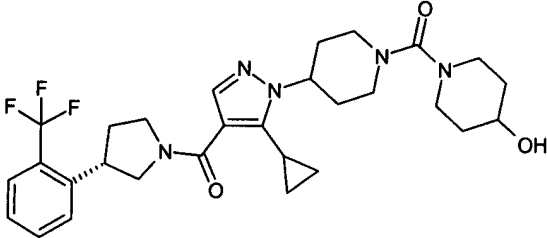
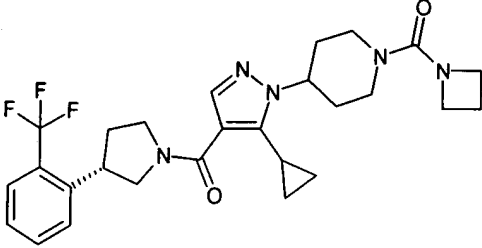
Tabela 1-1

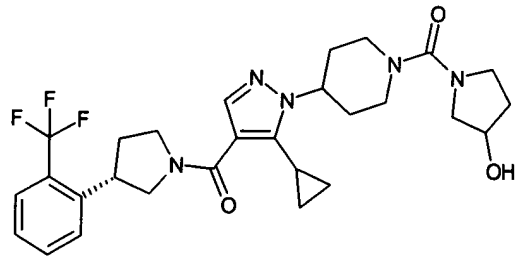
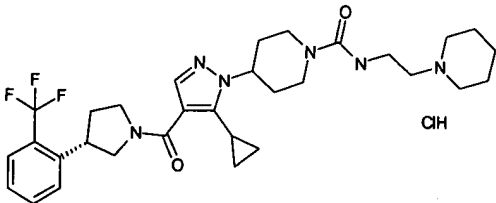
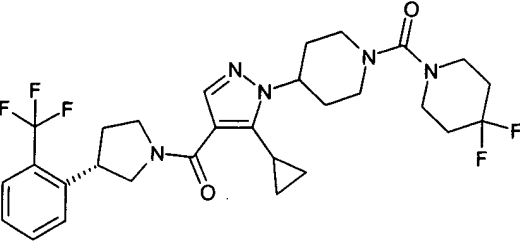
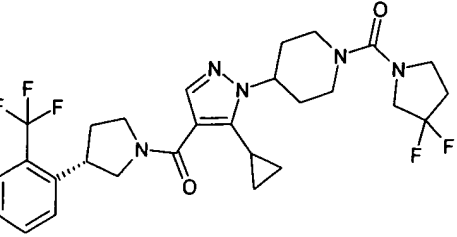
Ex. Nº	Fórmula estrutural	RMN
1		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,63-0,77 (2H, m), 0,97-1,11 (2H, m), 1,70-1,82 (1H, m), 1,96-2,67 (8H, m), 2,83-2,97 (2H, m), 3,33-3,53 (3H, m), 3,55-4,17 (3H, m), 4,50-4,64 (1H, m), 7,23-7,32 (1H, m), 7,48-7,64 (2H, m), 8,46-8,61 (2H, m)
2		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,59-0,75 (2H, m), 0,94-1,07 (2H, m), 1,86-2,36 (8H, m), 3,00-3,21 (2H, m), 3,30-3,93 (6H, m), 4,69-4,88 (1H, m), 7,44-7,64 (2H, m), 7,66-7,78 (3H, m), 8,83 (1H, brs), 9,22 (1H, brs)

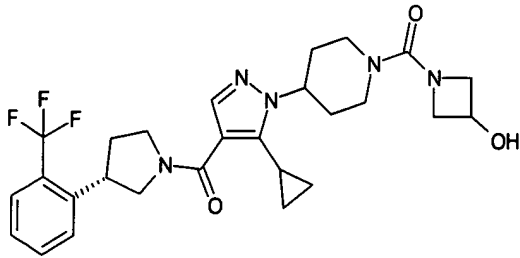
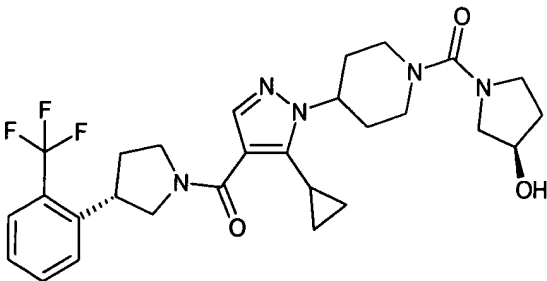
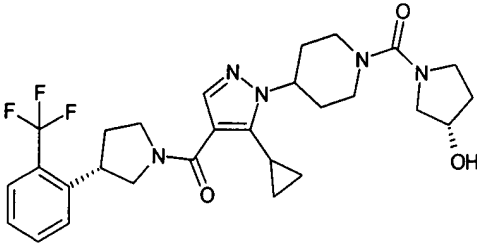
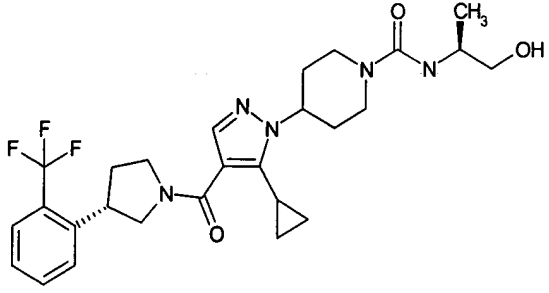
Ex. N°	Fórmula estrutural	RMN
3		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,65-0,83 (2H, m), 0,99-1,15 (2H, m), 1,73-1,84 (1H, m), 1,90-2,50 (6H, m), 3,02-3,20 (2H, m), 3,36-3,55 (1,5H, m), 3,56-3,80 (2H, m), 3,83-3,99 (1H, m), 4,06-4,17 (0,5H, m), 4,18-4,36 (2H, m), 4,54-4,71 (1H, m), 6,71 (1H, brs), 6,93-7,00 (1H, m), 7,02-7,14 (2H, m), 7,24-7,32 (1H, m), 7,50-7,62 (2H, m), 8,02-8,09 (1H, m), 8,47-8,59 (2H, m)
4		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,69-0,84 (2H, m), 1,03-1,14 (2H, m), 1,54-2,47 (7H, m), 2,94-3,14 (2H, m), 3,40-4,20 (7H, m), 4,47-4,67 (2H, m), 7,32-7,72 (6H, m)
5		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,60-0,75 (2H, m), 0,92-1,07 (2H, m), 1,81-2,36 (6H, m), 3,04-3,23 (2H, m), 3,44-3,93 (6H, m), 4,10-4,27 (2H, m), 4,65-4,83 (1H, m), 6,98-7,07 (1H, m), 7,39-7,61 (3H, m), 7,63-7,79 (3H, m), 7,92-8,02 (1H, m), 8,37-8,40 (1H, m), 11,0-11,2 (1H, m), 13,6 (1H, brs)

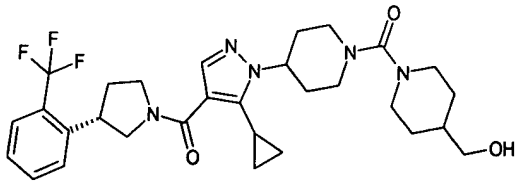
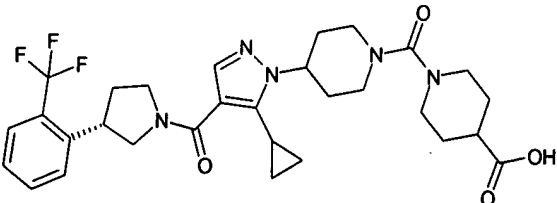
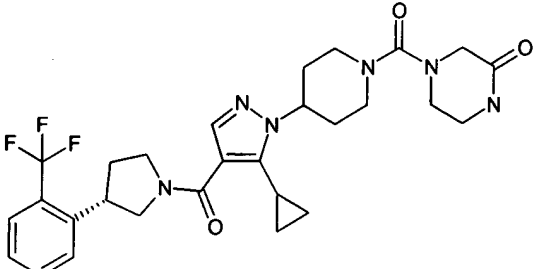
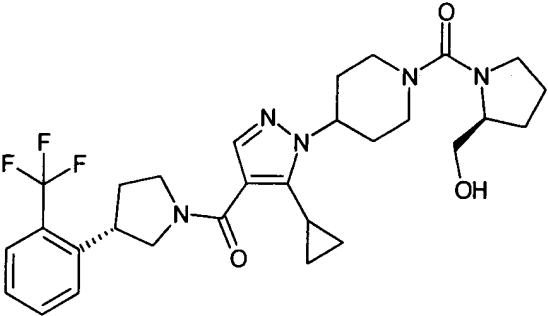
Ex. N°	Fórmula estrutural	RMN
6		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,68-0,85 (2H, m), 1,01-1,14 (2H, m), 1,70-2,44 (7H, m), 2,72-2,86(1H, m), 2,97-3,13 (2H, m), 3,41-4,09 (5H, m), 4,20-4,35 (2H, m), 4,51-4,75 (3H, m), 6,97-7,04 (1H, m), 7,11-7,19 (1H, m), 7,28-7,60 (5H, m), 7,64-7,72 (1H, m), 7,92-7,98 (1H, m), 8,13-8,23 (1H, m)
7		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,61-0,94 (6H, m), 0,98-1,17 (2H, m), 1,64-1,86 (3H, m), 1,93-2,23 (3H, m), 2,24-2,48 (1H, m), 2,79-2,99 (2H, m), 3,32-4,22 (9H, m), 4,38-4,63 (1H, m), 5,64-5,87 (1H, m), 7,29-7,60 (4H, m), 7,60-7,71 (1H, m)
8		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,66-0,82 (2H,m), 0,99-1,12 (2H, m), 1,20-1,34 (1H, m), 1,67-1,88 (4H, m), 1,95-2,21 (3H,m), 2,23-2,46 (1H, m), 2,82-3,02 (2H, m), 3,28-3,48 (3H, m), 3,52-3,99 (5H, m), 3,99-4,22 (2H, m), 4,41-4,63 (1H, m), 5,16-5,33 (1H, m), 7,28-7,71 (5H, m)

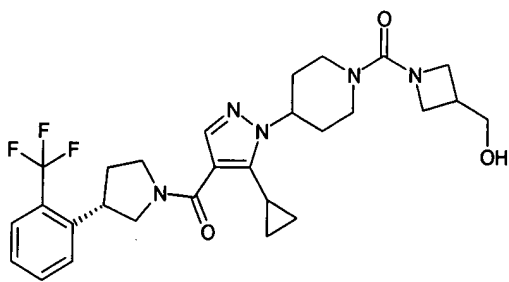
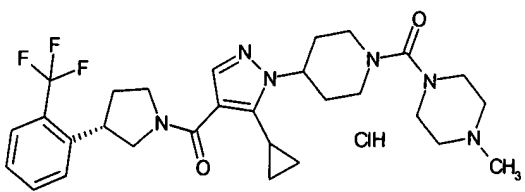
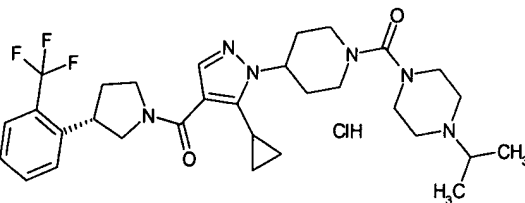
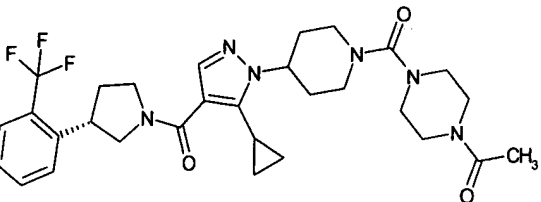
Ex. N°	Fórmula estructural	RMN
9		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,64-0,87 (2H, m), 0,98-1,17 (2H, m), 1,31 (3H, s), 1,32 (3H, s), 1,66-2,25 (6H, m), 2,26-2,47 (1H, m), 2,83-3,02 (2H, m), 3,39-4,20 (9H, m), 4,43-4,64 (1H, m), 4,67-4,84 (1H, m), 5,00-5,46 (1H, brs), 7,32-7,40 (1H, m), 7,41-7,60 (3H, m), 7,61-7,72 (1H, m)
10		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,67-0,82 (2H, m), 1,00-1,11 (2H, m), 1,70-1,83 (1H, m), 1,83-1,95 (3H, m), 1,99 (3H, br s), 2,04-2,22 (3H, m), 2,27-2,43 (1H, m), 2,86-3,01 (2H, m), 3,33-3,43 (4H, m), 3,54-4,18 (6H, m), 4,44-4,63 (1H, m), 5,42-5,53 (1H, m), 6,33-6,41 (1H, m), 7,32-7,71 (5H, m)
11		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-D ₆) δ: 0,58-0,74 (2H,m), 0,91-1,05 (2H, m), 1,78-2,34 (7H, m), 2,78-2,99 (5H, m), 3,22-3,94 (6H,m), 4,06-4,21 (2H, m), 4,54-4,72 (1H, m), 6,46-6,95 (1H,m), 7,42-7,77 (5H, m), 7,88-8,03 (3H,m)

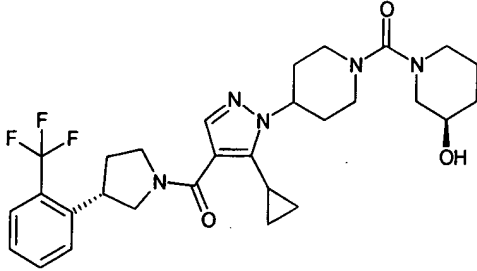
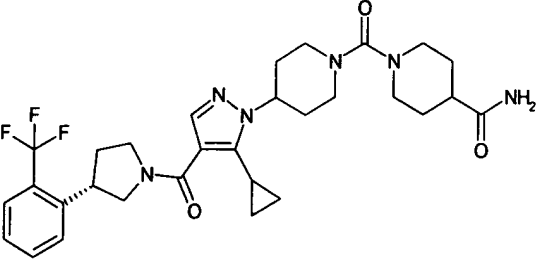
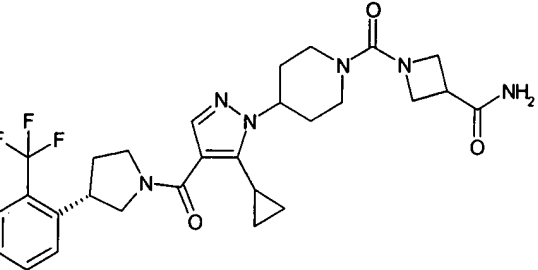
Ex. N°	Fórmula estrutural	RMN
12		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,69-0,86 (2H, m), 1,01-1,16 (2H, m), 1,71-1,86 (1H, m), 1,89-2,46 (6H, m), 2,91-3,15 (6H, m), 3,40-4,14 (11H, m), 4,47-4,67 (1H, m), 7,32-7,73 (5H, m)
13		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-D ₆) δ: 0,68-0,86 (2H,m), 1,00-1,15 (2H, m), 1,58-2,49 (15H, m), 2,84-3,03 (2H, m), 3,20-3,39 (2H,m), 3,41-4,25 (7H, m), 4,44-4,65 (1H, m), 5,13-5,29 (1H, m), 7,31-7,73 (5H, m)
14		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,71-0,82 (2H, m), 1,03-1,12 (2H, m), 1,46-1,60 (3H, m), 1,72-1,97 (5H, m), 2,00-2,44 (4H, m), 2,80-3,07 (4H, m), 3,42-4,10 (10H, m), 4,43-4,61 (1H, m), 7,32-7,71 (5H, m)
15		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,70-0,83 (2H, m), 1,02-1,14 (2H, m), 1,71-2,45 (9H, m), 2,81-2,96 (2H, m), 3,42-4,22 (11H, m), 4,45-4,63 (1H, m), 7,32-7,72 (5H, m)

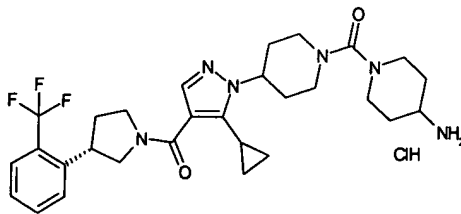
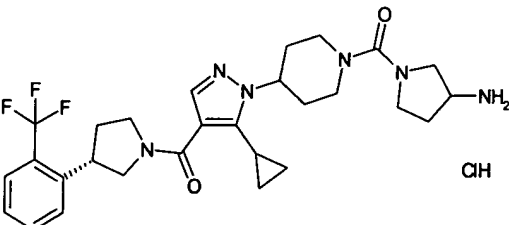
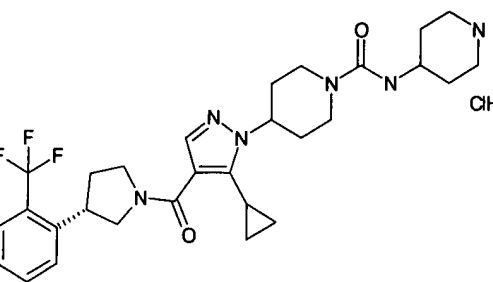
Ex. N°	Fórmula estructural	RMN
16		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,66-0,85 (2H, m), 0,99-1,17 (2H, m), 1,71-2,45 (10H, m), 2,79-3,00 (2H, m), 3,27-4,11 (11H, m), 4,39-4,63 (2H, m), 7,32-7,73 (5H, m)
17		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,58-0,75 (2H, m), 0,92-1,06 (2H, m), 1,32-1,47 (1H, m), 1,63-1,98 (6H, m), 2,02-2,39 (2H, m), 2,78-3,00 (4H, m), 3,02-3,16 (2H, m), 3,38-3,54 (4H, m), 3,54-3,78 (3H, m), 3,80-4,55 (8H, m), 4,55-4,72 (1H, m), 7,01-7,20 (1H, brs), 7,41-7,60 (2H, m), 7,65-7,78 (3H, m), 9,99-10,16 (1H, brs)
18		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,70-0,86 (2H, m), 1,01-1,15 (2H, m), 1,71-2,45 (11H, m), 2,83-3,01 (2H, m), 3,33-3,51 (4H, m), 3,57-4,11 (7H, m), 4,45-4,62 (1H, m), 7,31-7,73 (5H, m)
19		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,68-0,86 (2H, m), 1,02-1,15 (2H, m), 1,70-2,46 (9H, m), 2,83-3,01 (2H, m), 3,41-4,12 (11H, m), 4,46-4,65 (1H, m), 7,31-7,73 (5H, m)

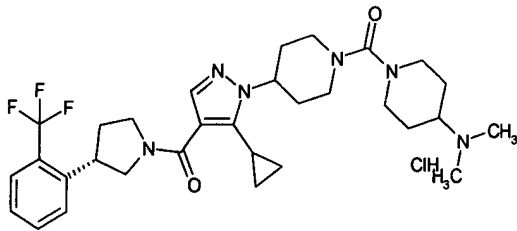
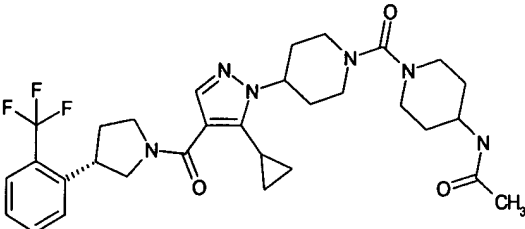
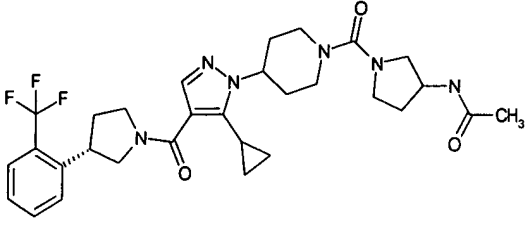
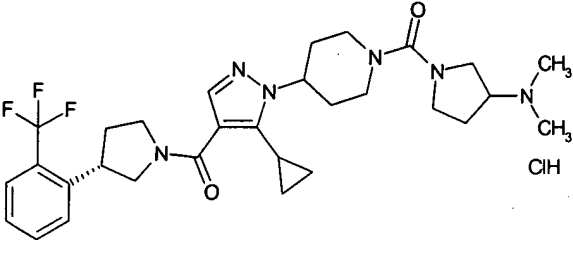
Ex. N°	Fórmula estrutural	RMN
		m)
20		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,69-0,84 (2H, m), 1,00-1,16 (2H, m), 1,71-2,26 (6H, m), 2,27-2,45 (1H, m), 2,50-2,59 (1H, m), 2,81-3,00 (2H, m), 3,42-4,12 (9H, m), 4,46-4,68 (2H, m), 7,31-7,72 (5H, m)
21		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,68-0,84 (2H, m), 0,99-1,15 (2H, m), 1,71-2,44 (10H, m), 2,78-2,99 (2H, m), 3,26-4,12 (11H, m), 4,42-4,62 (2H, m), 7,31-7,72 (5H, m)
22		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,69-0,85 (2H, m), 0,99-1,16 (2H, m), 1,68-2,47 (10H, m), 2,76-2,99 (2H, m), 3,27-4,11 (11H, m), 4,41-4,62 (2H, m), 7,32-7,73 (5H, m)
23		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,65-0,81 (2H,m), 1,05-1,15 (2H, m), 1,71-2,45 (7H, m), 1,94-2,44 (6H, m), 2,85-3,05 (2H, m), 3,35-4,20 (9H, m), 4,45-4,65 (1H, m), 4,65-4,75 (1H, m), 7,30-8,30 (5H, m)

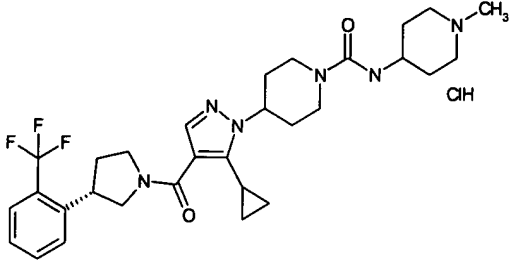
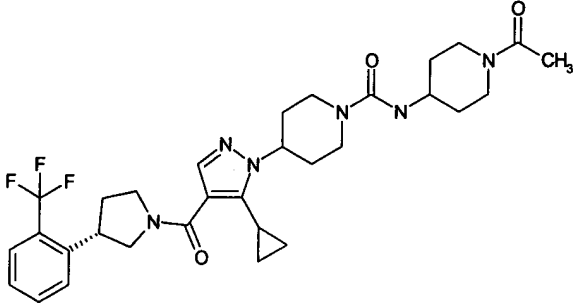
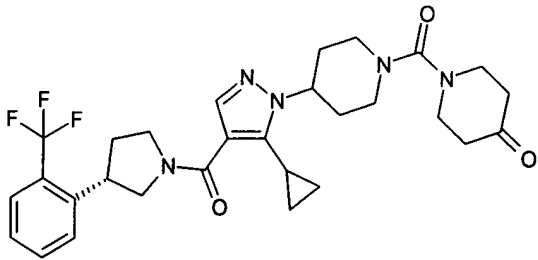
Ex. N°	Fórmula estrutural	RMN
24		^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ : 0,67-0,83 (2H, m), 1,02-1,13 (2H, m), 1,15-1,32 (3H, m), 1,35-1,46 (1H, m), 1,63-2,45 (9H, m), 2,73-2,98 (4H, m), 3,40-4,12 (11H, m), 4,42-4,63 (1H, m), 7,29-7,74 (5H, m)
25		^1H -RMN (400MHz, DMSO-D_6) δ : 0,59-0,74 (2H, m), 0,91-1,06 (2H, m), 1,42-1,63 (2H, m), 1,72-2,46 (10H, m), 2,75-3,03 (4H, m), 3,43-3,96 (9H, m), 4,48-4,72 (1H, m), 7,38-7,83 (5H, m), 12,1-12,4 (1H, m)
26		^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ : 0,66-0,85 (2H, m), 0,97-1,17 (2H, m), 1,68-2,46 (7H, m), 2,84-3,08 (2H, m), 3,36-4,13 (13H, m), 4,44-4,67 (1H, m), 6,54-6,71 (1H, m), 7,30-7,73 (5H, m)
27		^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ : 0,67-0,84 (2H, m), 1,00-1,15 (2H, m), 1,43-1,59 (1H, m), 1,61-2,45 (10H, m), 2,78-3,01 (2H, m), 3,32-4,10 (11H, m), 4,18-4,31 (1H, m), 4,45-4,63 (1H, m), 7,31-7,72 (5H, m)

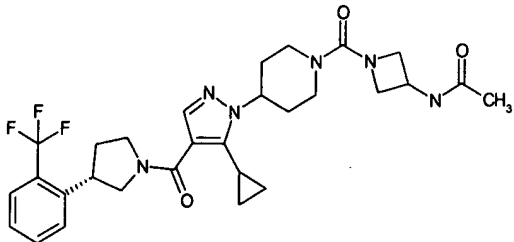
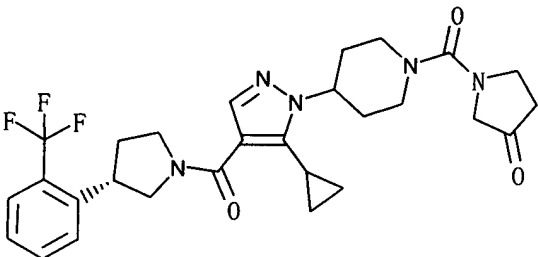
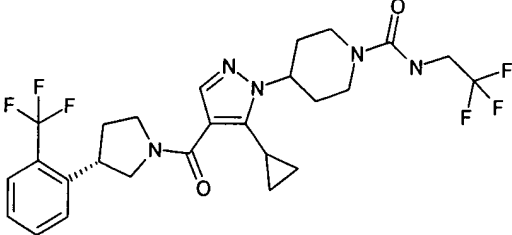
Ex. N°	Fórmula estrutural	RMN
28		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,64-0,83 (2H, m), 0,96-1,16 (2H, m), 1,70-2,29 (6H, m), 2,29-2,39 (1H, m), 2,67-2,69 (1H, m), 2,82-2,97 (2H, m), 3,38-4,18 (13H, m), 4,41-4,65 (1H, m), 7,30-7,74 (5H, m)
29		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-D ₆) δ: 0,59-0,73 (2H, m), 0,94-1,06 (2H, m), 1,79-2,34 (7H, m), 2,74-2,82 (3H, m), 2,89-3,93 (17H, m), 4,55-4,74 (1H, m), 7,42-7,80 (5H, m), 10,4-10,6 (1H, m)
30		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-D ₆) δ: 0,59-0,75 (2H, m), 0,92-1,06 (2H, m), 1,22-1,35 (6H, m), 1,77-2,46 (7H, m), 2,85-3,11 (5H, m), 3,21-3,96 (13H, m), 4,52-4,74 (1H, m), 7,42-7,82 (5H, m), 10,3-10,5 (1H, m)
31		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,69-0,85 (2H, m), 1,02-1,16 (2H, m), 1,71-2,47 (10H, m), 2,87-3,03 (2H, m), 3,20-4,15 (15H, m), 4,45-4,66 (1H, m), 7,31-7,73 (5H, m)

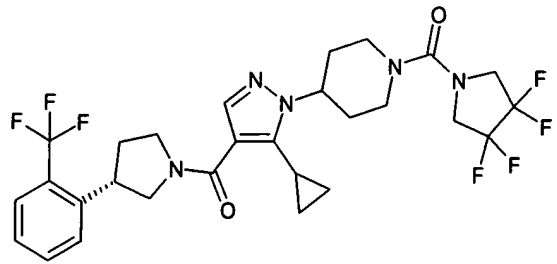
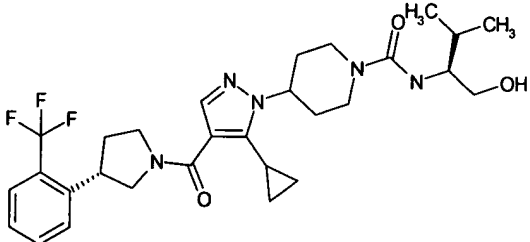
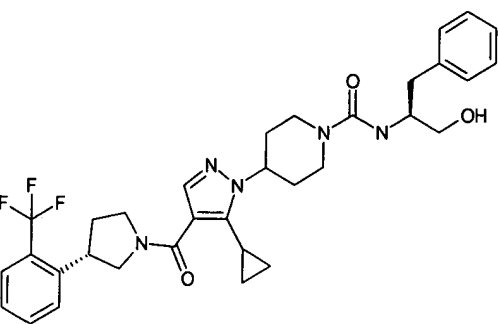
Ex. N°	Fórmula estrutural	RMN
32		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,62-0,84 (2H, m), 0,97-1,15 (2H, m), 1,37-1,55 (1H, m), 1,55-1,96 (6H, m), 1,99-2,46 (5H, m), 2,77-3,03 (1H, m), 3,15-4,12 (12H, m), 4,38-4,65 (1H, m), 7,30-7,74 (5H, m)
33		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,68-0,85 (2H, m), 1,01-1,14 (2H, m), 1,62-1,99 (7H, m), 1,99-2,47 (5H, m), 2,74-3,00 (4H, m), 3,41-3,53 (0,6H, m), 3,56-4,11 (8,4H, m), 4,43-4,61 (1H, m), 5,44 (1H, brs), 5,56 (1H, brs), 7,32-7,38 (1H, m), 7,39-7,60 (3H, m), 7,62-7,71 (1H, m)
34		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,69-0,83 (2H, m), 0,99-1,15 (2H, m), 1,67-1,96 (3H, m), 1,98-2,24 (3H, m), 2,25-2,44 (1H, m), 2,78-3,00 (2H, m), 3,20-3,39 (1H, m), 3,40-3,53 (0,5H, m), 3,53-4,09 (6,5H, m), 4,10-4,25 (4H, m), 4,40-4,66 (1H, m), 5,59 (1H, brs), 5,77 (1H, brs), 7,31-7,39 (1H, m), 7,40-7,60 (3H, m), 7,62-7,71 (1H, m)

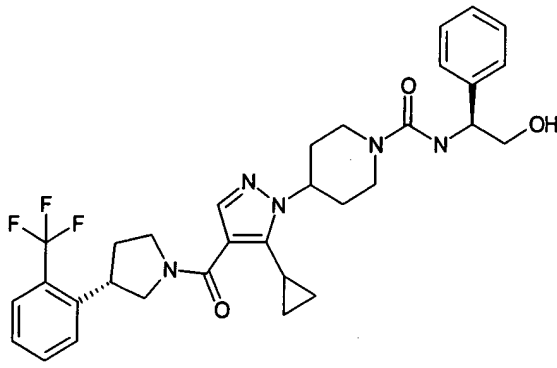
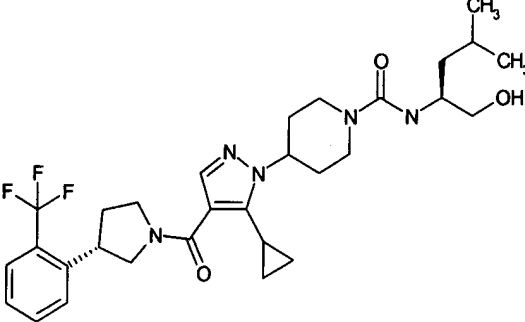
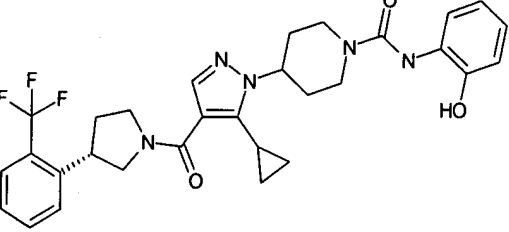
Ex. Nº	Fórmula estrutural	RMN
35		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,59-0,72 (2H, m), 0,94-1,06 (2H, m), 1,39-1,56 (2H, m), 1,78-2,01 (6H, m), 2,05-2,34 (2H, m), 2,72-3,01 (4H, m), 3,24-3,27 (1H, m), 3,43-4,01 (9H, m), 4,53-4,70 (1H, m), 7,43-7,60 (2H, m), 7,66-7,77 (3H, m), 8,33 (3H, brs)
36		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,55-0,73 (2H, m), 0,89-1,08 (2H, m), 1,69-2,38 (10H, m), 2,77-3,02 (2H, m), 3,12-4,15 (11H, m), 4,52-4,73 (1H, m), 7,41-7,77 (3H, m), 8,18-8,40 (3H, m), 8,42-8,61 (1H, m), 9,36-9,63 (1H, m)
37		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,58-0,73 (2H, m), 0,92-1,04 (2H, m), 1,55-1,70 (2H, m), 1,74-1,98 (7H, m), 2,02-2,36 (2H, m), 2,73-3,02 (4H, m), 3,19-3,33 (2H, m), 3,45-4,32 (8H, m), 4,53-4,72 (1H, m), 6,44-6,62 (1H, m), 7,42-7,79 (5H, m), 8,62 (1H, br s), 8,72 (1H, br s)

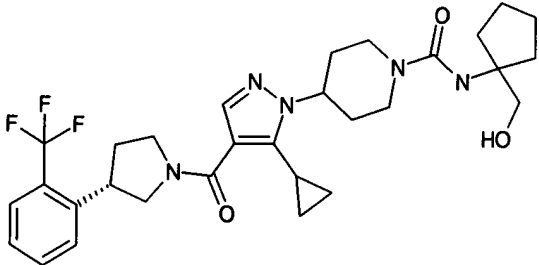
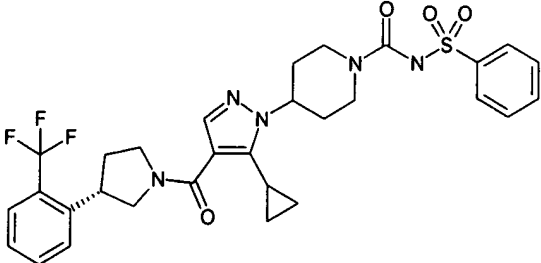
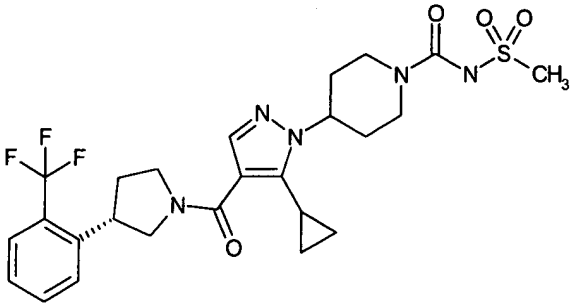
Ex. N°	Fórmula estrutural	RMN
38		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,58-0,74 (2H, m), 0,92-1,06 (2H, m), 1,47-1,68 (2H, m), 1,78-2,56 (8H, m), 2,62-3,03 (4H, m), 2,77 (6H, s), 3,24-3,94 (10H, m), 4,54-4,70 (1H, m), 7,42-7,62 (2H, m), 7,63-7,79 (3H, m), 10,2-10,4 (1H, m)
39		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,70-0,84 (2H, m), 1,02-1,14 (2H, m), 1,31-1,46 (2H, m), 1,71-2,45 (9H, m), 1,97 (3H, s), 2,81-3,00 (4H, m), 3,42-4,10 (10H, m), 4,44-4,61 (1H, m), 5,29-5,43 (1H, m), 7,33-7,72 (5H, m)
40		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,69-0,83 (2H, m), 1,00-1,13 (2H, m), 1,68-2,46 (13H, m), 2,81-3,00 (2H, m), 3,28-4,10 (10H, m), 4,36-4,63 (2H, m), 5,61-5,72 (1H, m), 7,31-7,70 (5H, m)
41		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,58-0,71 (2H, m), 0,92-1,03 (2H, m), 1,76-2,36 (8H, m), 2,70-2,80 (6H, brs), 2,81-3,03 (2H, m), 3,24-3,92 (13H, m), 4,52-

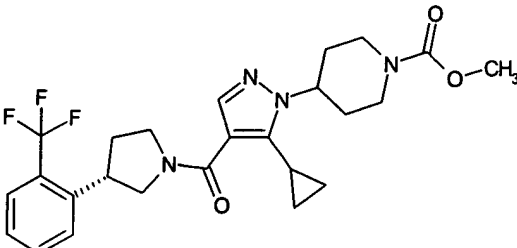
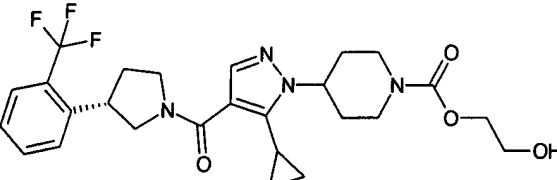
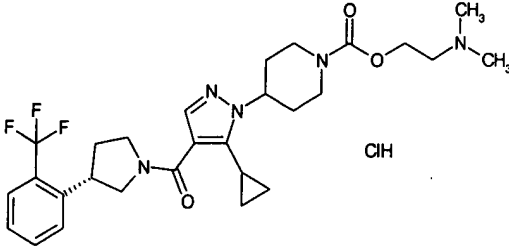
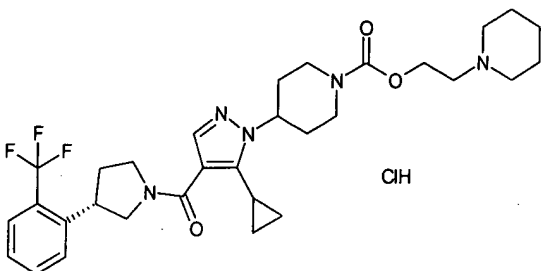
Ex. Nº	Fórmula estrutural	RMN
		4,71 (1H, m), 7,41-7,77 (5H, m), 10,76-10,91 (1H, brs)
42		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,58-0,74 (2H, m), 0,92-1,05 (2H, m), 1,60-2,00 (9H, m), 2,03-2,38 (2H, m), 2,65-3,93 (15H, m), 4,04-4,24 (2H, m), 4,51-4,73 (1H, m), 6,28-6,65 (1H, m), 7,41-7,81 (5H, m), 9,88 (1H, br s)
43		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,70-0,83 (2H, m), 1,02-1,15 (2H, m), 1,22-1,38 (2H, m), 1,70-2,26 (11H, m), 2,28-2,46 (1H, m), 2,67-2,79 (1H, m), 2,86-3,04 (2H, m), 3,10-3,24 (1H, m), 3,40-4,21 (9H, m), 4,32-4,45 (1H, m), 4,47-4,64 (2H, m), 7,32-7,72 (5H, m)
44		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,70-0,85 (2H, m), 1,02-1,18 (2H, m), 1,70-2,57 (11H, m), 2,91-3,08 (2H, m), 3,38-4,13 (11H, m), 4,74-4,66 (1H, m), 7,32-7,76 (5H, m)

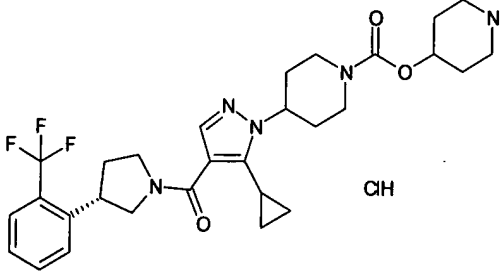
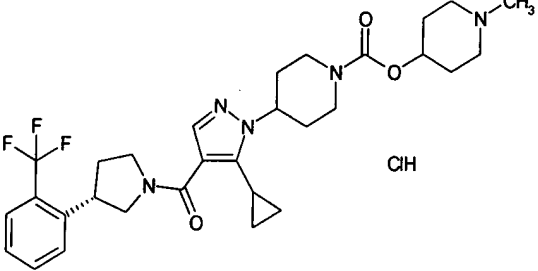
Ex. N°	Fórmula estrutural	RMN
45		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,65-0,85 (2H, m), 0,96-1,17 (2H, m), 1,65-1,95 (3H, m), 1,96-2,22 (3H, m), 1,99 (3H, s), 2,25-2,48 (1H, m), 2,81-3,02 (2H, m), 3,38-3,5 (0,6H, m), 3,54-4,14 (8,4H, m), 4,19-4,37 (2H, m), 4,43-4,72 (2H, m), 6,24-6,40 (1H, m), 7,32-7,40 (1H, m), 7,41-7,61 (3H, m), 7,62-7,70 (1H, m)
46		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,69-0,88 (2H, m), 1,02-1,17 (2H, m), 1,71-1,87 (1H, m), 1,88-2,45 (6H, m), 2,48-2,60 (2H, m), 2,90-3,06 (2H, m), 3,43-4,11 (11H, m), 4,49-4,66 (1H, m), 7,33-7,72 (5H, m)
47		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,69-0,81 (2H, m), 1,01-1,12 (2H, m), 1,71-1,82 (1H, m), 1,83-1,96 (3H, m), 1,99-2,25 (3H, m), 2,26-2,43 (1H, m), 2,93-3,08 (2H, m), 3,41-4,00 (6H, m), 4,00-4,20 (2H, m), 4,49-4,64 (1H, m), 4,85-4,97 (1H, m), 7,30-7,70 (5H, m)

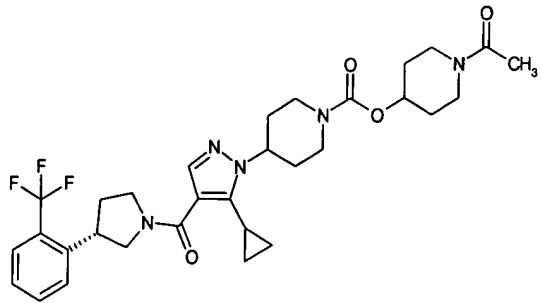
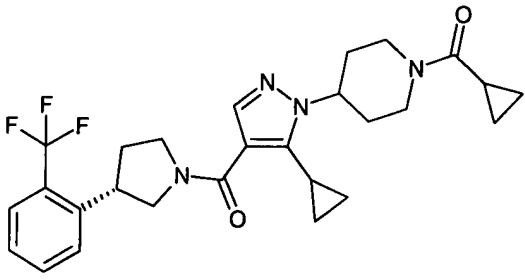
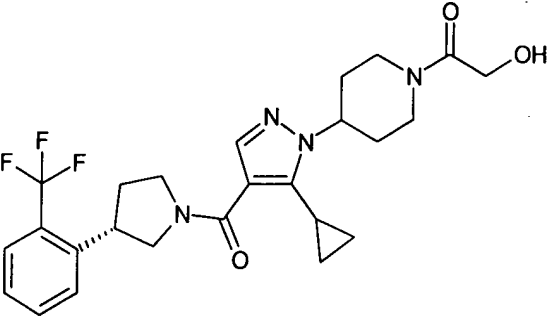
Ex. N°	Fórmula estrutural	RMN
48		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,70-0,86 (2H, m), 1,01-1,17 (2H, m), 1,71-2,45 (7H, m), 2,86-3,06 (2H, m), 3,42-4,12 (11H, m), 4,49-4,67 (1H, m), 7,31-7,73 (5H, m)
49		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,71-0,83 (2H,m), 0,92-1,02 (6H, m), 1,02-1,13 (2H, m), 1,22-1,33 (2H, m), 1,71-1,98 (4H,m), 1,99-2,45 (4H, m), 2,88-3,08 (2H, m), 3,14-3,28 (1H, brs), 3,38-4,24 (8H, m), 4,47-4,73 (2H, m), 7,32-7,72 (5H, m)
50		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,63-0,81 (2H, m), 0,96-1,13 (2H, m), 1,60-1,81 (3H, m), 1,90-2,21 (3H, m), 2,26-2,46 (1H, m), 2,72-2,98 (4H, m), 3,38-4,13 (9H, m), 4,37-4,59 (1H, m), 4,94-5,04 (1H, m), 7,16-7,73 (10H, m)

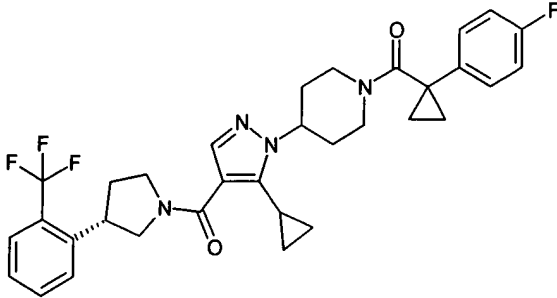
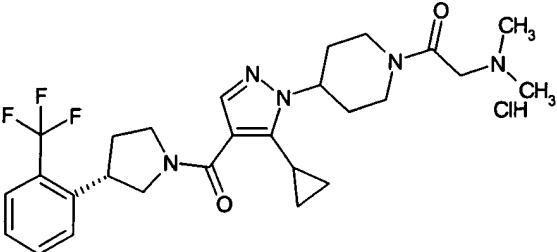
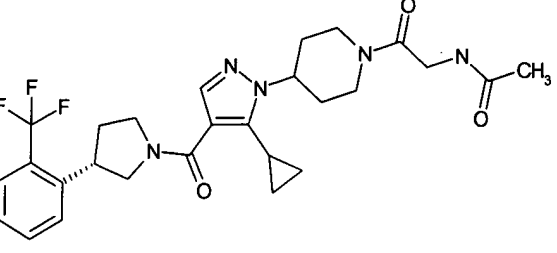
Ex. Nº	Fórmula estrutural	RMN
51		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,68-0,82 (2H, m), 1,00-1,12 (2H, m), 1,69-1,85 (3H, m), 1,96-2,22 (3H, m), 2,25-2,45 (1H, m), 2,84-3,01 (2H, m), 3,39-3,50 (2H, m), 3,54-4,27 (7H, m), 4,41-4,61 (1H, m), 4,93-5,04 (1H, m), 5,38-5,55 (1H, m), 7,23-7,73 (10H, m)
52		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,68-0,79 (2H, m), 0,89-0,99 (6H, m), 1,02-1,12 (2H, m), 1,31-1,43 (2H, m), 1,60-1,85 (4H, m), 2,00-2,20 (3H, m), 2,25-2,45 (1H, m), 2,81-3,00 (2H, m), 3,39-4,21 (10H, m), 4,42-4,60 (1H, m), 4,79-4,92 (1H, m), 7,30-7,73 (5H, m)
53		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,66-0,83 (2H, m), 1,00-1,14 (2H, m), 1,67-1,90 (3H, m), 1,98-2,27 (3H, m), 2,27-2,24 (1H, m), 2,98-3,14 (2H, m), 3,42-4,11 (5H, m), 4,22-4,40 (2H, m), 4,50-4,66 (1H, m), 6,78-6,88 (1H, m), 6,98-7,13 (3H, m), 7,14-7,21 (1H, m), 7,34-7,61 (4H, m), 7,64-7,73 (1H, m), 9,24-9,36 (1H, m)

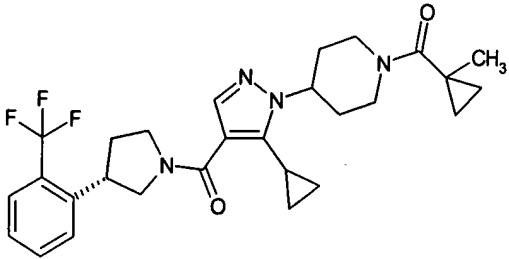
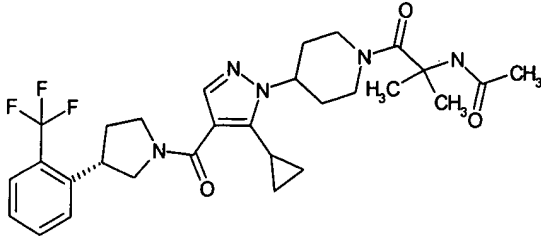
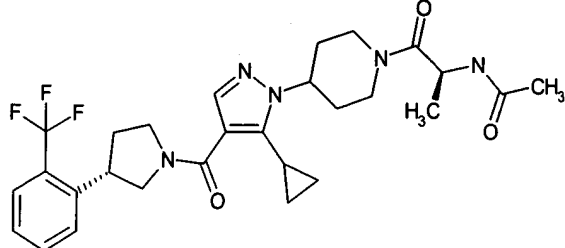
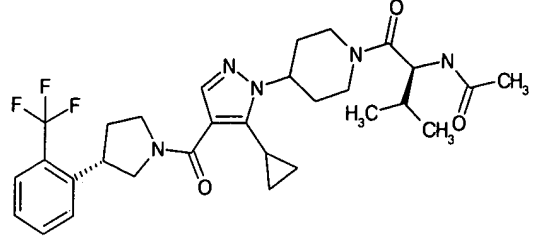
Ex. N°	Fórmula estrutural	RMN
54		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,67-0,85 (2H, m), 0,97-1,16 (2H, m), 1,51-2,46 (15H, m), 2,84-3,07 (2H, m), 3,42-4,19 (9H, m), 4,47-4,64 (1H, m), 4,65-4,75 (1H, m), 5,14-5,24 (1H, m), 7,31-7,73 (5H, m)
55		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,61-0,85 (2H, m), 0,95-1,18 (2H, m), 1,36-2,25 (7H, m), 2,25-2,44 (1H, m), 2,76-3,05 (2H, m), 3,38-3,47 (0,5H, m), 3,52-3,91 (3,5H, m), 3,95-4,31 (3H, m), 4,34-4,60 (1H, m), 7,29-7,73 (8H, m), 8,00-8,13 (2H, m)
56		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,63-0,83 (2H, m), 0,98-1,16 (2H, m), 1,65-1,91 (3H, m), 1,92-2,23 (3H, m), 2,24-2,50 (1H, m), 2,80-3,05 (2H, m), 3,16-3,34 (3H, m), 3,39-3,51 (0,6H, m), 3,52-4,13 (5,4H, m), 4,19-4,43 (2H, m), 4,44-4,64 (1H, m), 7,30-7,39 (1H, m), 7,41-7,60 (3H, m), 7,61-7,70 (1H, m)

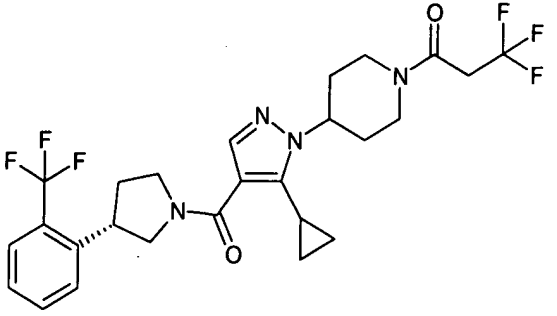
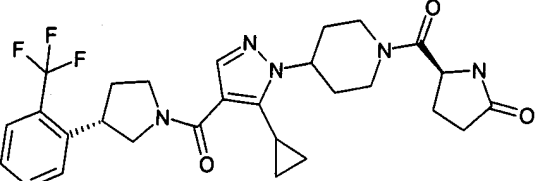
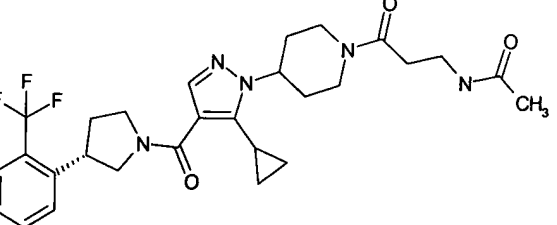
Ex. N°	Fórmula estrutural	RMN
57		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,64-0,83 (2H, m), 0,98-1,15 (2H, m), 1,65-1,94 (3H, m), 1,94-2,25 (3H, m), 2,25-2,45 (1H, m), 2,77-3,05 (2H, m), 3,43-4,07 (8H, m), 4,11-4,45 (2H, m), 4,45-4,65 (1H, m), 7,30-7,72 (5H, m)
58		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-D ₆) δ: 0,67-0,84 (2H, m), 1,03-1,15 (2H, m), 1,69-2,59 (8H, m), 2,86-3,11 (2H, m), 3,38-4,13 (7H, m), 4,19-4,44 (4H, m), 4,48-4,66 (1H, m), 7,30-7,74 (5H, m)
59		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,64-0,87 (2H, m), 0,99-1,18 (2H, m), 1,72-1,86 (1H, m), 1,87-1,99 (2H, m), 2,06-2,47 (4H, m), 2,63-3,23 (10H, m), 3,26-3,42 (2H, m), 3,43-4,13 (3H, m), 4,20-4,75 (5H, m), 7,33-7,39 (1H, m), 7,40-7,63 (3H, m), 7,64-7,69 (1H, m), 12,69 (1H, brs)
60		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,72-0,83 (2H, m), 1,07-1,23 (2H, m), 1,35-1,56 (1H, m), 1,79-2,00 (4H, m), 2,06-2,45 (6H, m), 2,68-3,20 (4H, m), 3,27-3,41 (2H, m),

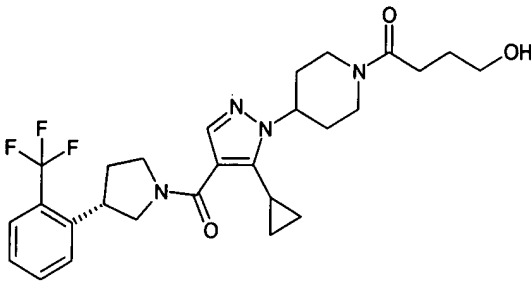
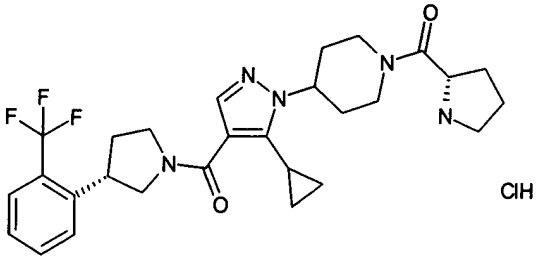
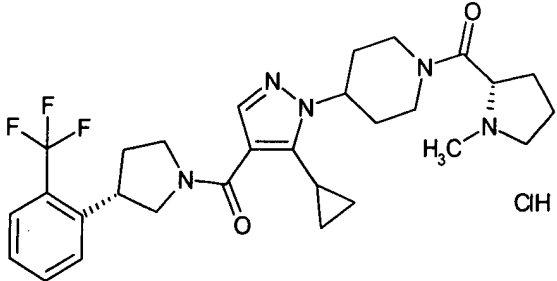
Ex. N°	Fórmula estrutural	RMN
		3,43-4,08 (9H, m), 4,22-4,48 (2H, m), 4,58-4,82 (3H, m), 7,34-7,40 (1H, m), 7,44-7,50 (1H, m), 7,53-7,60 (1H, m), 7,65-7,72 (2H, m), 12,22 (1H, brs)
61		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,69-0,88 (2H, m), 1,03-1,21 (2H, m), 1,79-2,01 (3H, m), 2,01-2,32 (7H, m), 2,33-2,45 (1H, m), 2,81-3,12 (2H, m), 3,11-4,14 (9H, m), 4,15-4,49 (2H, m), 4,54-4,75 (1H, m), 4,92-5,09 (1H, m), 7,33-7,41 (1H, m), 7,44-7,61 (2H, m), 7,63-7,75 (2H, m), 9,45-9,81 (2H, m)
62		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,68-0,87 (2H, m), 1,04-1,21 (2H, m), 1,78-2,01 (3H, m), 2,03-2,49 (7H, m), 2,50-2,68 (1H, m), 2,72-3,14 (7H, m), 3,23-4,07 (7H, m), 4,17-4,44 (2H, m), 4,57-4,75 (1H, m), 4,76-4,89 (0,5H, m), 5,01-5,09 (0,5H, m), 7,33-7,41 (1H, m), 7,43-7,52 (1H, m), 7,52-7,61 (1H, m), 7,62-7,73 (2H, m), 12,38-12,70 (1H, m)

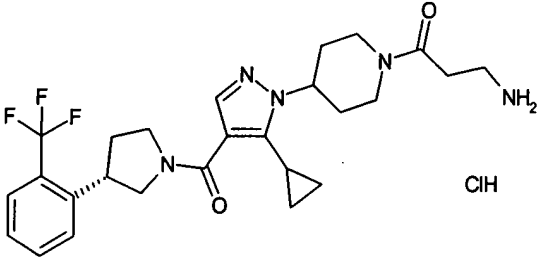
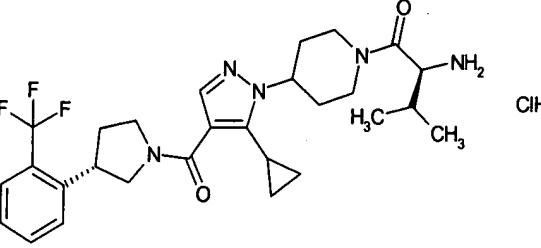
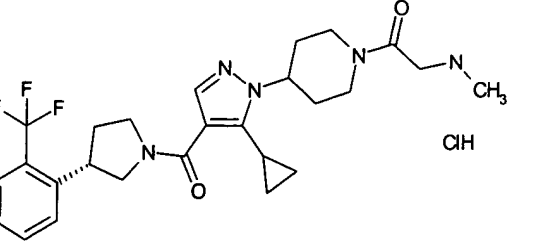
Ex. N°	Fórmula estrutural	RMN
63		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,66-0,85 (2H, m), 0,99-1,16 (2H, m), 1,57-2,25 (13H, m), 2,26-2,46 (1H, m), 2,79-3,11 (2H, m), 3,27-3,54 (2,6H, m), 3,55-4,12 (6,4H, m), 4,14-4,66 (3H, m), 4,85-5,00 (1H, m), 7,31-7,40 (1H, m), 7,41-7,61 (3H, m), 7,62-7,71 (1H, m)
64		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,64-0,87 (4H, m), 0,91-1,18 (4H, m), 1,70-1,86 (2H, m), 1,88-2,48 (6H, m), 2,65-2,89 (1H, m), 3,13-3,39 (1H, m), 3,41-4,13 (5H, m), 4,27-4,89 (3H, m), 7,31-7,76 (5H, m)
65		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,68-0,87 (2H, m), 1,01-1,16 (2H, m), 1,69-1,86 (1H, m), 1,90-2,49 (6H, m), 2,85-3,02 (1H, m), 3,07-3,26 (1H, m), 3,40-4,12 (7H, m), 4,16-4,29 (2H, m), 4,54-4,82 (2H, m), 7,31-7,77 (5H, m)

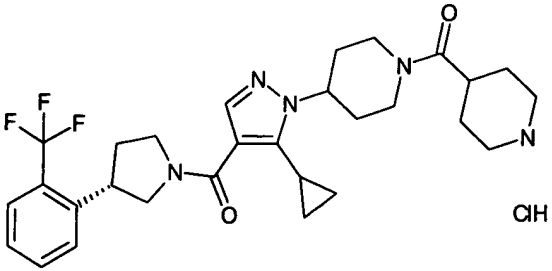
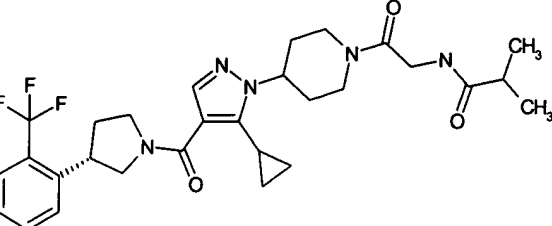
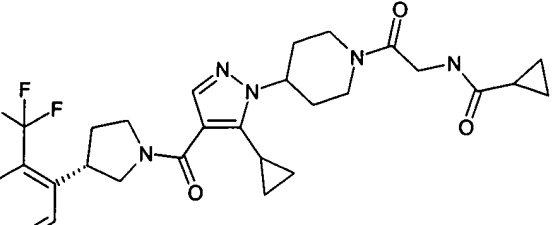
Ex. N°	Fórmula estrutural	RMN
66		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,63-0,83 (2H, m), 0,98-1,10 (2H, m), 1,12-1,23 (2H, m), 1,38-1,51 (2H, m), 1,66-2,22 (6H, m), 2,27-2,45 (1H, m), 2,73-3,03 (2H, m), 3,37-4,11 (5H, m), 4,15-4,95 (3H, m), 6,94-7,73 (9H, m)
67		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,60-0,74 (2H, m), 0,92-1,06 (2H, m), 1,15-1,20 (1H, m), 1,75-2,36 (4H, m), 2,78-2,87 (6H, brs), 3,14-3,36 (1H, m), 3,40-3,92 (9H, m), 4,22-4,56 (3H, m), 4,64-4,86 (1H, m), 7,40-7,62 (2H, m), 7,64-7,77 (3H, m), 9,61-9,74 (1H, brs)
68		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,72-0,84 (2H, m), 1,04-1,16 (2H, m), 1,72-1,86 (1H, m), 1,90-2,28 (8H, m), 2,28-2,45 (1H, m), 2,81-2,96 (1H, m), 3,15-3,29 (1H, m), 3,42-3,51 (0,5H, m), 3,58-4,21 (7,5H, m), 4,58-4,79 (2H, m), 6,58-6,67 (1H, br s), 7,33-7,42 (1H, m), 7,42-7,62 (3H, m), 7,63-7,72 (1H, m)

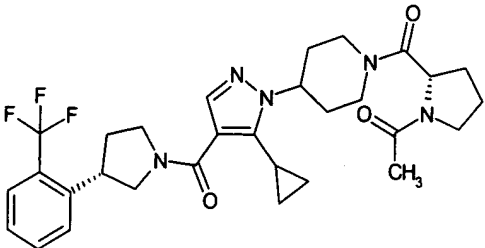
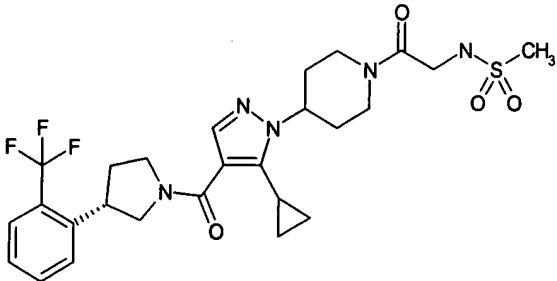
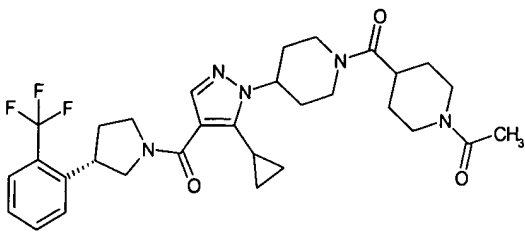
Ex. N°	Fórmula estrutural	RMN
69		^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ : 0,54-0,67 (2H, m), 0,71-0,86 (2H, m), 0,92-1,02 (2H, m), 1,04-1,14 (2H, m), 1,28-1,40 (3H, m), 1,72-1,86 (1H, m), 1,89-2,24 (5H, m), 2,27-2,46 (1H, m), 2,86-3,13 (2H, m), 3,41-4,12 (5H, m), 4,51-4,71 (3H, m), 7,32-7,75 (5H, m)
70		^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ : 0,69-0,82 (2H, m), 1,01-1,12 (2H, m), 1,60-1,71 (7H, m), 1,71-2,45 (10H, m), 2,93-3,12 (1H, m), 3,37-4,10 (6H, m), 4,47-4,70 (2H, m), 6,70-6,79 (1H, brs), 7,28-7,71 (5H, m)
71		^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ : 0,70-0,84 (2H, m), 1,02-1,13 (2H, m), 1,29-1,41 (4H, m), 1,71-1,84 (1H, m), 1,89-2,45 (7H, m), 2,76-2,96 (2H, m), 3,16-3,34 (2H, m), 3,39-4,15 (5H, m), 4,56-4,79 (2H, m), 4,85-4,99 (1H, m), 6,55-6,67 (1H, m), 7,31-7,70 (5H, m)
72		^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ : 0,69-0,83 (2H, m), 0,84-1,03 (6H, m), 1,03-1,14 (2H, m), 1,22-1,34 (2H, m), 1,71-2,44 (9H, m), 2,76-2,92 (1H,

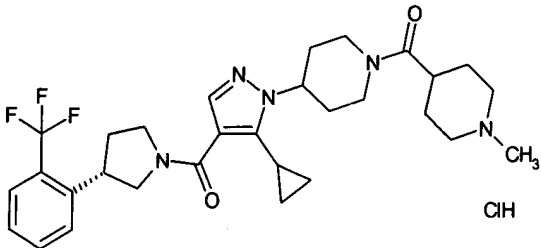
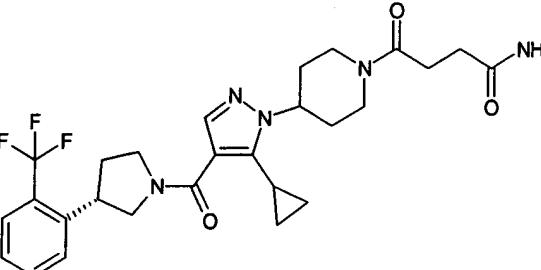
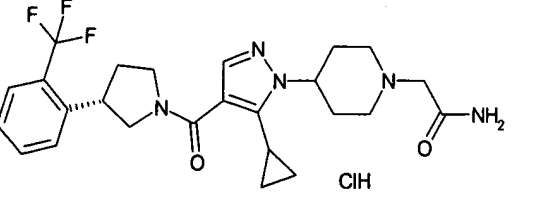
Ex. N°	Fórmula estrutural	RMN
		m), 3,17-4,79 (9H, m), 4,84-4,95 (1H, m), 6,19-6,30 (1H, m), 7,31-7,71 (5H, m)
73		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,66-0,86 (2H, m), 0,99-1,18 (2H, m), 1,69-1,85 (1H, m), 1,89-2,45 (6H, m), 2,78-2,94 (1H, m), 3,19-3,39 (3H, m), 3,41-3,50 (0,6H, m), 3,56-4,10 (5,4H, m), 4,56-4,83 (2H, m), 7,32-7,40 (1H, m), 7,41-7,61 (3H, m), 7,62-7,71 (1H, m)
74		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,67-0,85 (2H, m), 1,03-1,15 (2H, m), 1,69-1,86 (1H, m), 1,91-2,61 (9H, m), 2,76-2,95 (1H, m), 3,18-4,11 (8H, m), 4,44-4,83 (3H, m), 5,76-5,93 (1H, m), 7,32-7,75 (5H, m)
75		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,69-0,82 (2H, m), 1,02-1,13 (2H, m), 1,69-1,84 (1H, m), 1,85-2,01 (6H, m), 2,02-2,23 (2H, m), 2,26-2,46 (1H, m), 2,47-2,60 (2H, m), 2,71-2,84 (1H, m), 3,11-3,26 (1H, m), 3,41-4,10 (8H, m), 4,54-4,68 (1H, m), 4,69-4,82 (1H, m), 6,32-6,40 (1H, brs), 7,31-7,70 (5H, m)

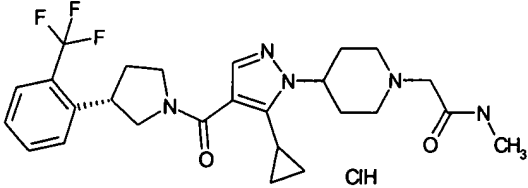
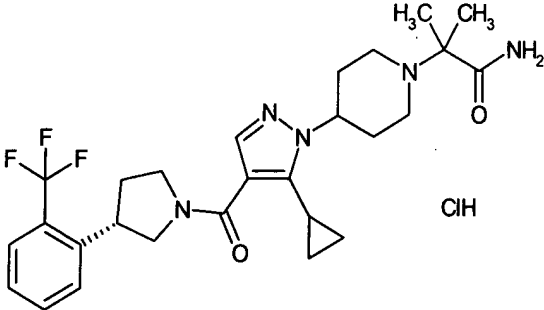
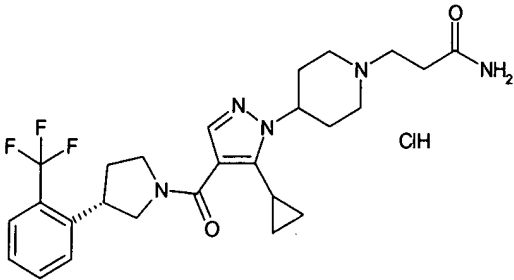
Ex. N°	Fórmula estrutural	RMN
		m), 4,67-4,89 (1H, m), 7,40-7,78 (5H, m), 8,12-8,32 (3H, brs)
80		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,68-0,83 (2H, m), 1,02-1,14 (2H, m), 1,70-1,85 (1H, m), 1,85-2,46 (8H, m), 2,49-2,60 (2H, m), 2,69-2,85 (2H, m), 3,13-3,29 (1H, m), 3,41-3,50 (0,5H, m), 3,55-4,14 (7,5H, m), 4,53-4,70 (1H, m), 4,71-4,85 (1H, m), 7,31-7,40 (1H, m), 7,40-7,61 (3H, m), 7,62-7,73 (1H, m)
81		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,58-0,74 (2H, m), 0,93-1,10 (2H, m), 1,70-2,48 (12H, m), 2,83-3,03 (1H, m), 3,11-4,08 (9H, m), 4,41-4,85 (2H, m), 7,42-7,53 (2H, m), 7,65-7,78 (3H, m), 9,91-10,05 (1H, brs), 10,12-10,24 (1H, brs)
82		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,60-0,75 (2H, m), 0,92-1,03 (2H, m), 1,74-2,17 (11H, m), 2,18-2,35 (1H, m), 2,73-2,87 (3H, m), 2,88-3,90 (10H, m), 4,43-4,56 (1H, m), 4,60-4,85 (1H, m), 7,41-7,76 (5H, m), 9,53-9,70 (1H, brs)

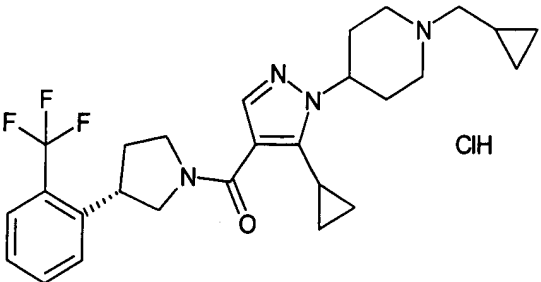
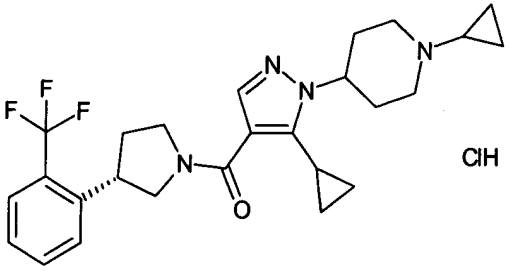
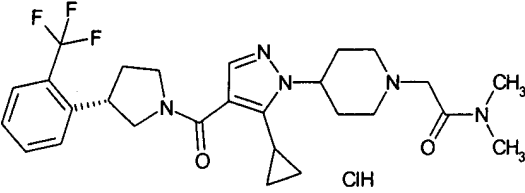
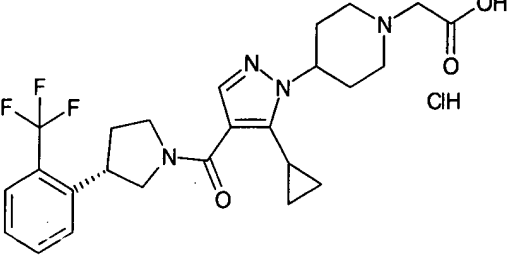
Ex. N°	Fórmula estructural	RMN
83		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,58-0,72 (2H, m), 0,93-1,04 (2H, m), 1,69-2,02 (5H, m), 2,03-2,16 (1H, m), 2,17-2,34 (1H, m), 2,64-2,87 (3H, m), 2,91-3,07 (2H, m), 3,16-3,32 (1H, m), 3,42-3,78 (6H, m), 3,80-3,99 (1H, m), 4,44-4,58 (1H, m), 7,42-7,94 (8H, m)
84		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,60-0,73 (2H, m), 0,87-1,10 (8H, m), 1,73-2,17 (8H, m), 2,18-2,34 (1H, m), 2,81-2,98 (1H, m), 3,21-3,37 (1H, m), 3,40-3,92 (4H, m), 4,04-4,19 (1H, m), 4,23-4,41 (1H, m), 4,46-4,61 (1H, m), 4,66-4,85 (1H, m), 7,43-7,61 (2H, m), 7,64-7,77 (3H, m), 8,07-8,24 (3H, m)
85		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,60-0,74 (2H, m), 0,92-1,06 (2H, m), 1,72-2,35 (8H, m), 2,53-2,62 (3H, m), 2,80-2,98 (1H, m), 3,18-3,34 (1H, m), 3,42-3,90 (5H, m), 3,98-4,23 (2H, m), 4,40-4,54 (1H, m), 4,66-4,82 (1H, m), 7,42-7,78 (5H, m), 8,77-9,02 (2H, m)

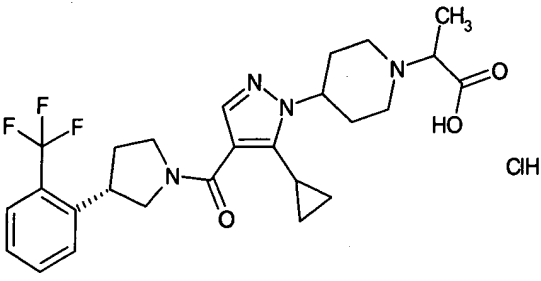
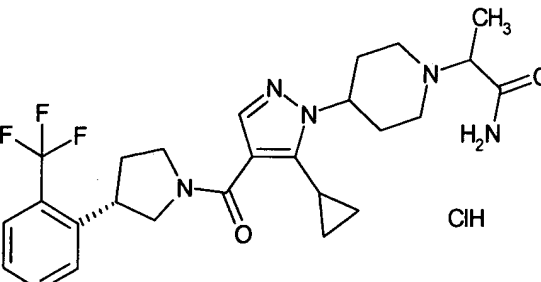
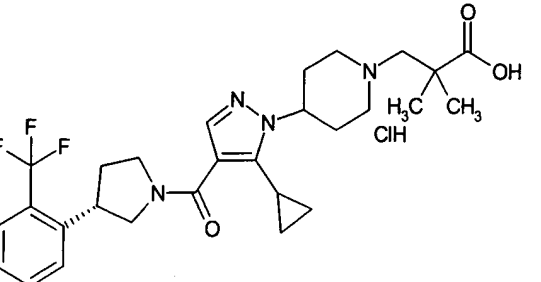
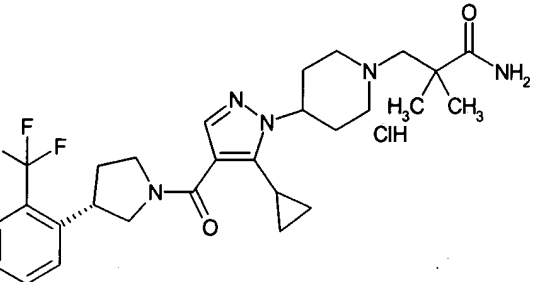
Ex. N°	Fórmula estrutural	RMN
86		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,59-0,72 (2H, m), 0,93-1,02 (2H, m), 1,67-1,84 (6H, m), 1,85-2,00 (4H, m), 2,03-2,17 (1H, m), 2,18-2,33 (1H, m), 2,65-2,81 (1H, m), 2,84-3,08 (3H, m), 3,16-3,32 (4H, m), 3,52-3,90 (3H, m), 4,05-4,19 (1H, m), 4,44-4,57 (1H, m), 4,63-4,79 (1H, m), 7,40-7,75 (5H, m), 8,62-8,78 (1H, m), 9,04-9,16 (1H, m)
87		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,70-0,84 (2H, m), 1,03-1,12 (2H, m), 1,14-1,22 (7H, m), 1,66-2,24 (6H, m), 2,27-2,54 (2H, m), 2,79-2,96 (1H, m), 3,13-3,27 (1H, m), 3,39-3,50 (1H, m), 3,55-4,18 (6H, m), 4,53-4,79 (2H, m), 6,58-6,61 (1H, m), 7,31-7,71 (5H, m)
88		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,68-0,83 (4H, m), 0,92-1,01 (2H, m), 1,01-1,13 (2H, m), 1,45-1,54 (1H, m), 1,68-2,44 (8H, m), 2,80-2,95 (1H, m), 3,12-3,29 (1H, m), 3,41-3,50 (1H, m), 3,57-4,22 (6H, m), 4,56-4,79 (2H, m), 6,68-6,76 (1H, m), 7,31-7,70 (5H, m)

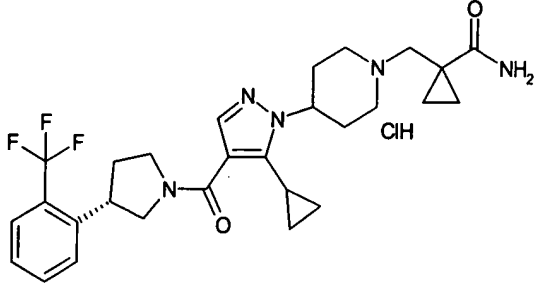
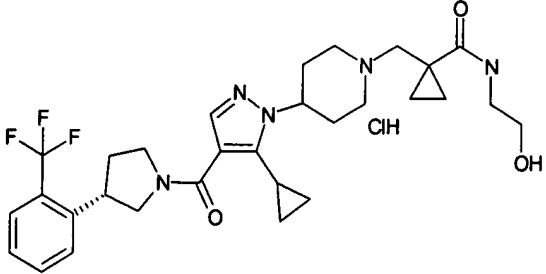
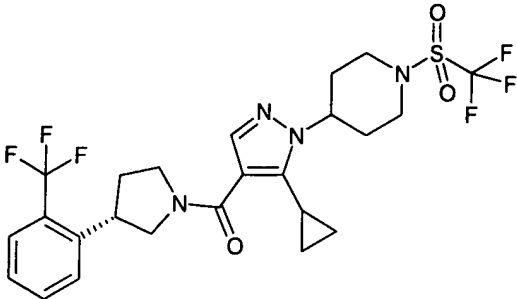
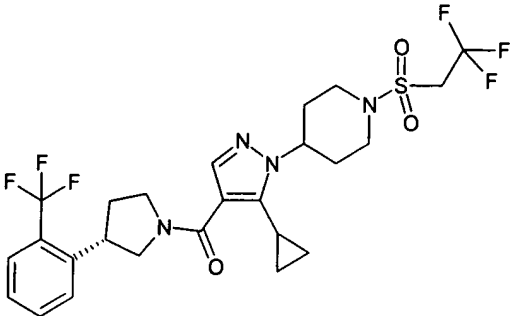
Ex. N°	Fórmula estrutural	RMN
89		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,71-0,82 (2H, m), 1,03-1,14 (2H, m), 1,70-1,84 (1H, m), 1,85-2,25 (12H, m), 2,25-2,42 (1H, m), 2,75-2,95 (1H, m), 3,18-4,21 (9H, m), 4,54-4,78 (2H, m), 4,87-4,97 (1H, m), 7,32-7,71 (5H, m)
90		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,68-0,85 (2H, m), 1,02-1,16 (2H, m), 1,70-1,86 (1H, m), 1,89-2,45 (6H, m), 2,83-2,96 (1H, m), 2,96-3,03 (3H, m), 3,16-3,31 (1H, m), 3,41-3,50 (0,6H, m), 3,56-4,12 (7,4H, m), 4,57-4,77 (2H, m), 5,35-5,44 (1H, m), 7,32-7,40 (1H, m), 7,41-7,61 (3H, m), 7,62-7,71 (1H, m)
91		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,71-0,81 (2H, m), 1,04-1,12 (2H, m), 1,62-2,44 (11H, m), 2,09 (3H, brs), 2,66-2,82 (3H, m), 3,05-3,17 (1H, m), 3,18-3,31 (1H, m), 3,39-3,50 (1H, m), 3,55-3,99 (5H, m), 4,00-4,15 (1H, m), 4,51-4,70 (2H, m), 4,71-4,84 (1H, m), 7,31-7,70 (5H, m)

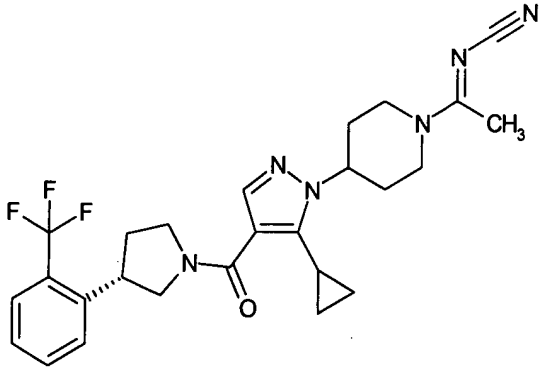
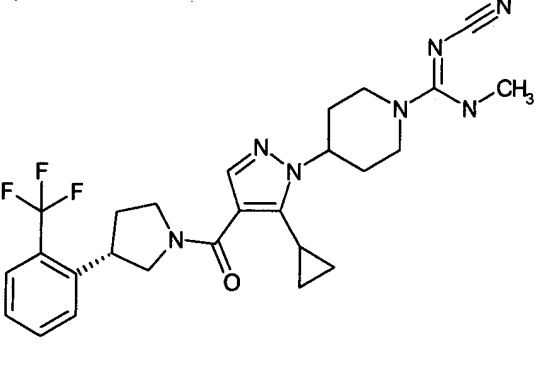
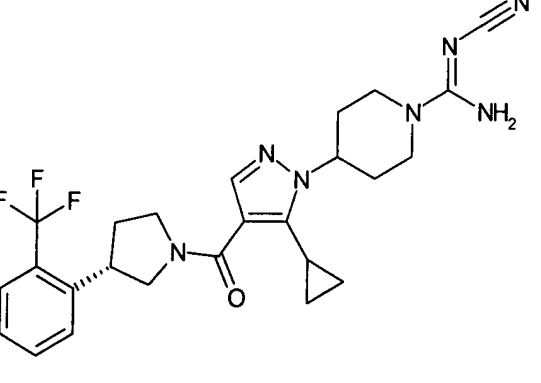
Ex. N°	Fórmula estrutural	RMN
92		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,59-0,72 (2H, m), 0,93-1,05 (2H, m), 1,67-2,02 (11H, m), 2,04-2,16 (1H, m), 2,18-2,34 (1H, m), 2,66-2,75 (3H, brs), 2,86-3,01 (2H, m), 3,09-3,32 (1H, m), 3,36-3,91 (6H, m), 3,99-4,16 (1H, m), 4,44-4,58 (2H, m), 4,63-4,80 (1H, m), 7,43-7,76 (5H, m), 10,21-10,33 (1H, m)
93		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,70-0,84 (2H, m), 1,03-1,12 (2H, m), 1,14-1,22 (7H, m), 1,66-2,24 (6H, m), 2,27-2,54 (2H, m), 2,79-2,96 (1H, m), 3,13-3,27 (1H, m), 3,39-3,50 (1H, m), 3,55-4,18 (6H, m), 4,53-4,79 (2H, m), 6,58-6,61 (1H, m), 7,31-7,71 (5H, m)
94		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,57-0,73 (2H, m), 0,90-1,05 (2H, m), 1,82-2,53 (8H, m), 3,23-3,79 (6H, m), 3,81-4,24 (4H, m), 4,63-4,97 (1H, m), 7,39-7,77 (6H, m), 7,98-8,17 (1H, m), 9,99-10,27 (1H, m)

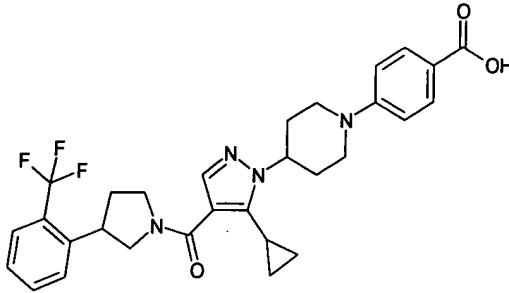
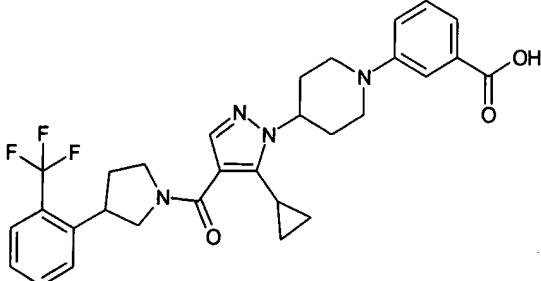
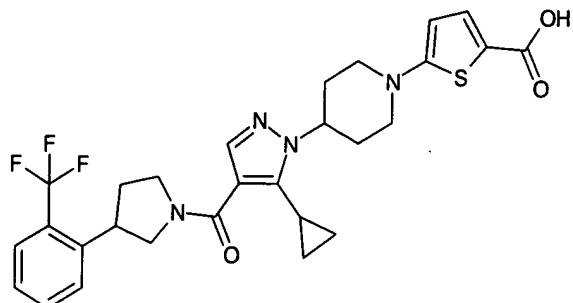
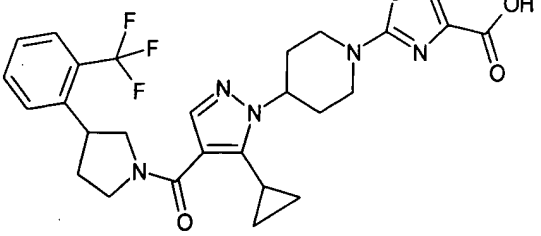
Ex. N°	Fórmula estrutural	RMN
95		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,59-0,75 (2H, m), 0,91-1,07 (2H, m), 1,82-2,46 (8H, m), 2,64-2,76 (3H, m), 3,21-3,99 (10H, m), 4,61-4,82 (1H, m), 7,41-7,79 (5H, m), 8,48-8,69 (1H, m), 9,99-10,24 (1H, m)
96		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,61-0,82 (2H, m), 1,02-1,18 (2H, m), 1,69 (6H, s), 1,70-1,84 (1H, m), 2,05-2,23 (3H, m), 2,29-2,46 (1H, m), 3,03-4,07 (11H, m), 5,02 (1H, brs), 5,74 (1H, brs), 7,34-7,41 (1H, m), 7,44-7,50 (1H, m), 7,51-7,60 (2H, m), 7,65-7,70 (1H, m), 9,13 (1H, brs), 11,80 (1H, brs)
97		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,58-0,77 (2H, m), 0,90-1,06 (2H, m), 1,83-1,98 (1H, m), 2,04-2,74 (6H, m), 3,07-3,96 (13H, m), 4,64-4,97 (1H, m), 7,20-7,85 (7H, m), 10,09-10,49 (1H, m)

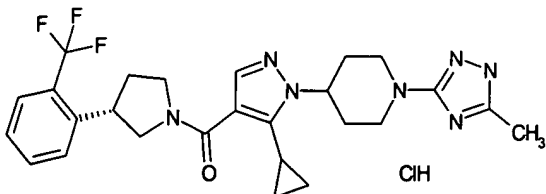
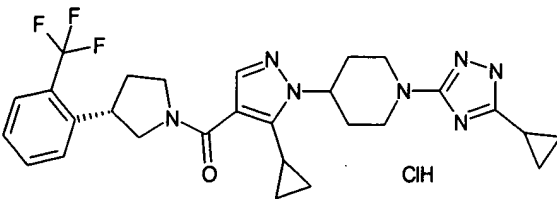
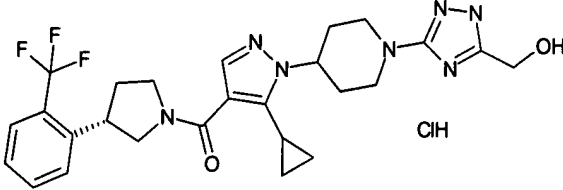
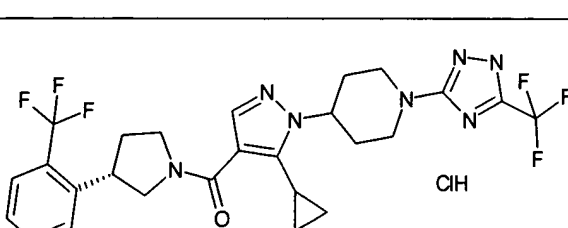
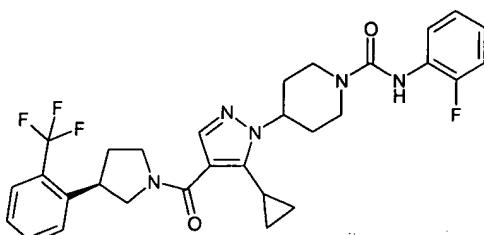
Ex. N°	Fórmula estrutural	RMN
98		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,30-0,49 (2H, m), 0,56-0,76 (4H, m), 0,88-1,05 (2H, m), 1,07-1,22 (1H, m), 1,81-1,98 (1H, m), 1,99-2,38 (6H, m), 2,88-3,04 (2H, m), 3,09-3,26 (2H, m), 3,41-3,95 (7H, m), 4,58-4,86 (1H, m), 7,34-7,85 (5H, m), 10,17-10,53 (1H, m)
99		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,60-0,74 (2H, m), 0,75-0,85 (2H, m), 0,93-1,04 (2H, m), 1,12-1,23 (2H, m), 1,86-2,54 (7H, m), 2,71-2,82 (1H, m), 3,28-3,92 (9H, m), 4,66-4,83 (1H, m), 7,42-7,77 (5H, m), 10,60-10,79 (1H, m)
100		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,57-0,75 (2H, m), 0,91-1,05 (2H, m), 1,82-2,53 (7H, m), 2,85-3,01 (6H, m), 3,18-4,44 (11H, m), 4,62-4,83 (1H, m), 7,41-7,78 (5H, m), 9,66-9,97 (1H, br)
101		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,59-0,75 (2H, m), 0,91-1,06 (2H, m), 1,84-2,00 (1H, m), 2,03-2,45 (6H, m), 3,15-3,95 (9H, m), 4,06-4,23

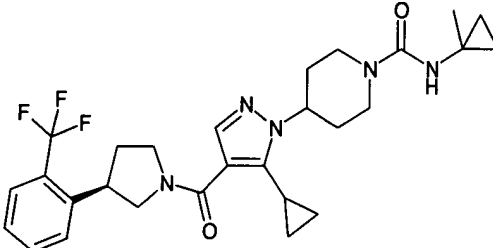
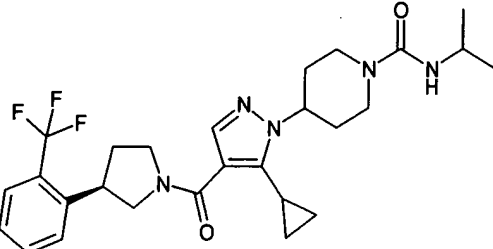
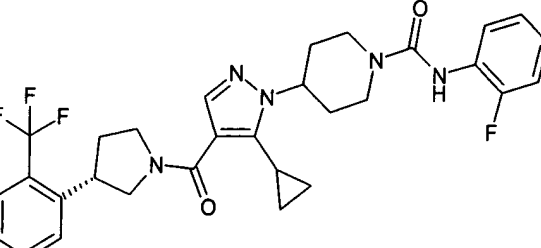
Ex. N°	Fórmula estrutural	RMN
		(2H, m), 4,63-4,83 (1H, m), 7,41-7,80 (5H, m)
102		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,59-0,75 (2H, m), 0,91-1,06 (2H, m), 1,46-1,62 (4H, m), 1,84-2,60 (7H, m), 3,23-3,94 (7H, m), 4,16-4,32 (1H, m), 4,51-5,06 (2H, m), 7,40-7,79 (6H, m), 10,11-10,42 (1H, brs)
103		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,60-0,73 (2H, m), 0,92-1,04 (2H, m), 1,43-1,54 (3H, m), 2,00-2,58 (8H, m), 3,14-4,17 (9H, m), 4,68-4,85 (1H, m), 7,42-7,79 (6H, m), 8,08-8,20 (1H, m), 10,09 (1H, brs)
104		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,61-0,75 (2H, m), 0,94-1,06 (2H, m), 1,22-1,38 (6H, m), 1,82-2,62 (7H, m), 3,13-3,96 (11H, m), 4,69-4,95 (1H, m), 7,38-7,82 (6H, m), 9,23-9,88 (1H, m)
105		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,59-0,75 (2H, m), 0,93-1,06 (2H, m), 1,22-1,38 (6H, m), 1,83-1,98 (1H, m), 1,99-2,62 (6H, m), 3,14-3,94 (11H, m), 4,69-4,93 (1H, m), 7,27-7,80 (7H, m)

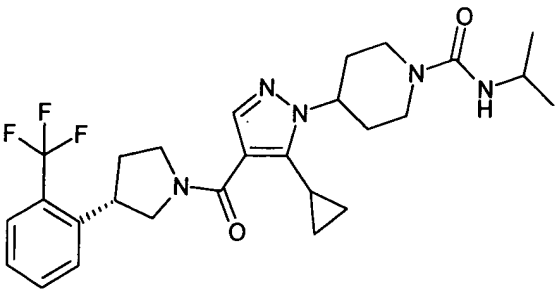
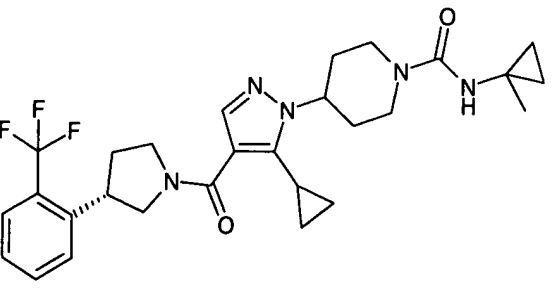
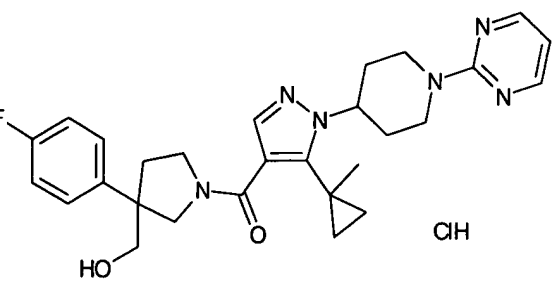
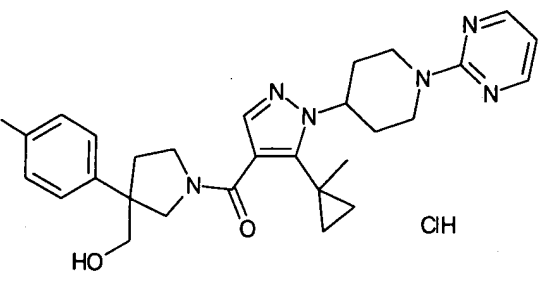
Ex. Nº	Fórmula estrutural	RMN
		m), 9,05-9,52 (1H, m)
106		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,56-0,77 (2H, m), 0,91-1,07 (2H, m), 1,15-1,39 (4H, m), 1,82-2,62 (7H, m), 3,13-4,03 (11H, m), 4,63-4,97 (1H, m), 7,06-7,32 (2H, m), 7,40-7,81 (5H, m), 9,76-10,08 (1H, m)
107		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,61-0,74 (2H, m), 0,93-1,04 (2H, m), 1,13-1,21 (2H, m), 1,25-1,34 (2H, m), 1,85-1,98 (1H, m), 2,01-2,54 (6H, m), 3,08-3,92 (16H, m), 4,64-4,84 (1H, m), 7,43-7,78 (6H, m), 9,57-9,92 (1H, m)
108		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,67-0,82 (2H, m), 1,01-1,14 (2H, m), 1,66-1,83 (1H, m), 1,94-2,44 (6H, m), 3,18-3,49 (2H, m), 3,54-4,20 (7H, m), 4,53-4,70 (1H, m), 7,28-7,72 (5H, m)
109		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,65-0,83 (2H, m), 0,99-1,11 (2H, m), 1,68-1,83 (1H, m), 1,91-2,45 (6H, m), 3,04-3,20 (2H, m), 3,38-4,11 (9H, m), 4,47-4,66 (1H, m), 7,72-8,35 (5H, m)

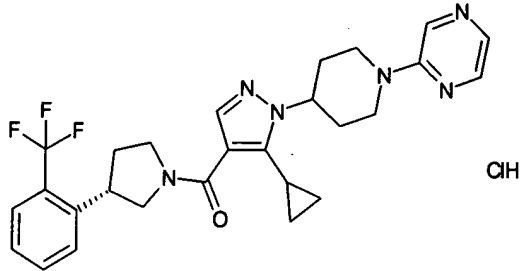
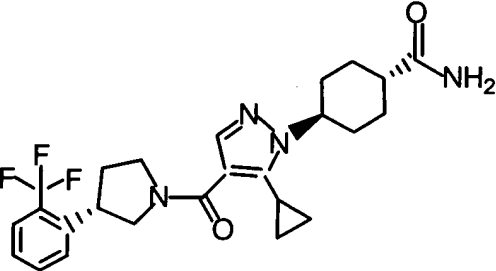
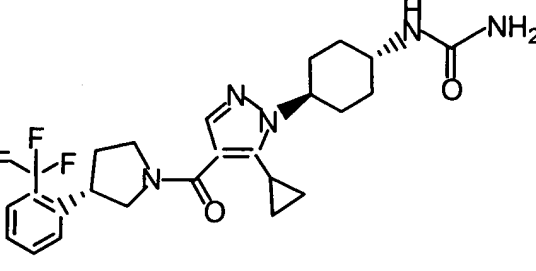
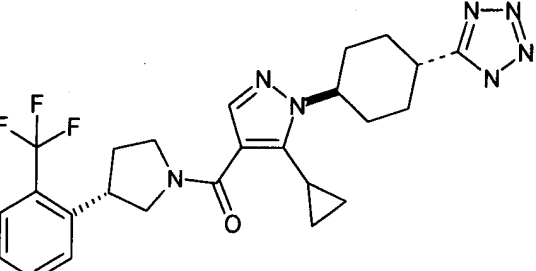
Ex. N°	Fórmula estrutural	RMN
110		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,64-0,88 (2H, m), 0,98-1,21 (2H, m), 1,66-1,88 (1H, m), 1,89-2,54 (9H, m), 2,94-3,17 (1H, m), 3,26-3,53 (1,5H, m), 3,54-4,21 (5,5H, m), 4,58-4,93 (2H, m), 7,29-7,75 (5H, m)
111		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,62-0,83 (2H, m), 0,97-1,17 (2H, m), 1,63-1,95 (3H, m), 1,96-2,24 (3H, m), 2,25-2,47 (1H, m), 2,97-3,19 (5H, m), 3,40-3,49 (0,5H, m), 3,55-4,26 (6,5H, m), 4,46-4,69 (1H, m), 5,54-5,76 (1H, m), 7,30-7,60 (4H, m), 7,61-7,73 (1H, m)
112		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,60-0,81 (2H, m), 0,98-1,16 (2H, m), 1,62-1,82 (3H, m), 1,93-2,25 (3H, m), 2,26-2,47 (1H, m), 2,90-3,08 (2H, m), 3,35-3,50 (0,5H, m), 3,53-4,09 (4,5H, m), 4,17-4,34 (2H, m), 4,45-4,65 (1H, m), 5,94-6,14 (2H, m), 7,29-7,61 (4H, m), 7,62-7,74 (1H, m)

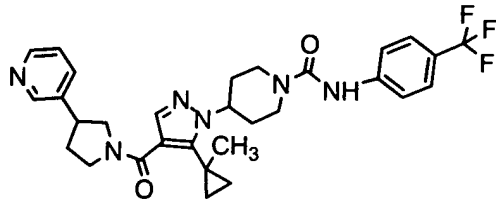
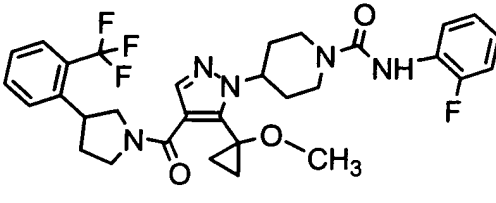
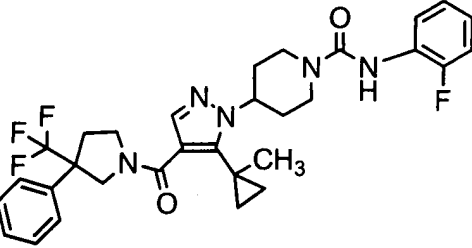
Ex. N°	Fórmula estrutural	RMN
113		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,71-0,87 (2H, m), 1,03-1,18 (2H, m), 1,71-2,47 (7H, m), 3,00-3,18 (2H, m), 3,42-4,17 (7H, m), 4,56-4,75 (1H, m), 6,85-6,97 (2H, m), 7,32-7,71 (5H, m), 7,92-8,00 (2H, m)
114		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,70-0,87 (2H, m), 1,02-1,19 (2H, m), 1,74-2,50 (7H, m), 2,81-3,19 (2H, m), 3,44-4,14 (7H, m), 4,48-4,80 (1H, m), 7,07-7,85 (9H, m)
115		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-D ₆) δ: 0,59-0,77 (2H, m), 0,92-1,08 (2H, m), 1,87-2,36 (7H, m), 3,08-3,94 (9H, m), 4,60-4,81 (1H, m), 6,16-6,29 (1H, m), 7,38-7,80 (6H, m), 12,25(1H, bs)
116		¹ H-RMN (300MHz, DMSO-D ₆) δ: 0,62-0,73 (2H, m), 0,96-1,04 (2H, m), 1,87-2,33 (7H, m), 3,18-3,32 (3H, m), 3,44-3,91 (4H, m), 3,97-4,10 (2H, m), 4,66-4,80 (1H, m), 7,41-7,60 (2H, m), 7,63-7,78 (4H, m), 12,6 (1H, brs)

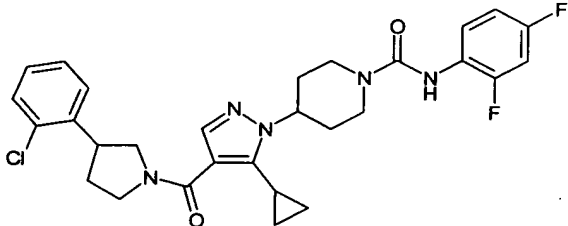
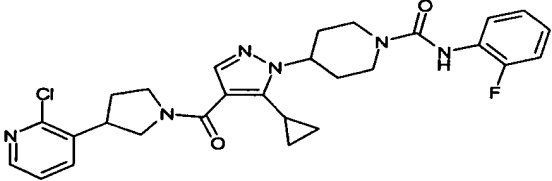
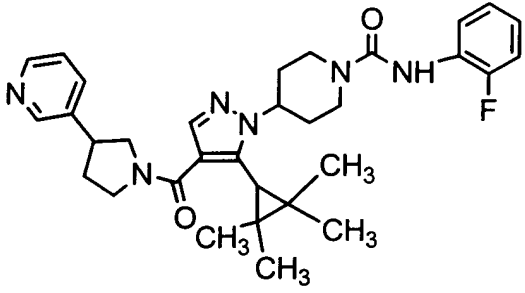
Ex. Nº	Fórmula estrutural	RMN
117		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-D6) δ: 0,59-0,77 (2H, m), 0,93-1,08(2H, m), 1,88-2,39 (10H, m), 3,21-4,12 (11H, m), 4,64-4,84 (1H, m), 7,41-7,80 (5H, m)
118		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-D6) δ: 0,60-0,75 (2H, m), 0,89-1,09 (6H, m), 1,86-2,36 (8H, m), 3,11-4,11 (11H, m), 4,61-4,82 (1H, m), 7,41-7,80 (5H, m)
119		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-D6) δ: 0,60-0,76 (2H, m), 0,92-1,06 (2H, m), 1,88-2,38 (8H, m), 3,15-4,15 (10H, m), 4,42-4,53 (2H, m), 4,63-4,82 (1H, m), 7,39-7,79 (6H, m)
120		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-D6) δ: 0,58-0,77 (2H, m), 0,92-1,06 (2H, m), 1,85-2,41 (7H, m), 3,11-4,10 (9H, m), 4,31-5,07 (2H, m), 7,41-7,79 (5H, m), 13,3-13,5 (1H, m)
121		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,72-0,87 (2H, m), 1,05-1,15 (2H, m), 1,49-2,48 (7H, m), 3,05-3,22 (2H, m), 3,40-4,14 (5H, m), 4,20-4,36 (2H, m)

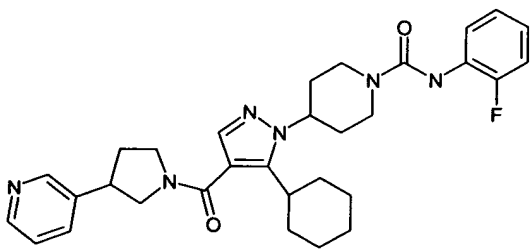
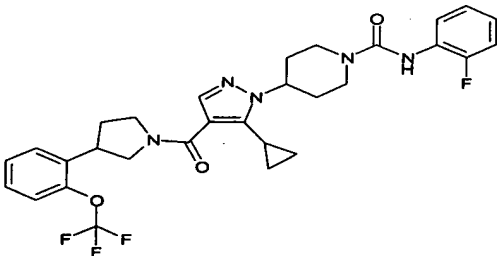
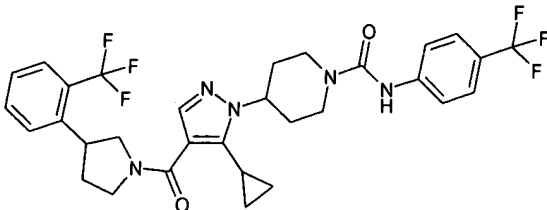
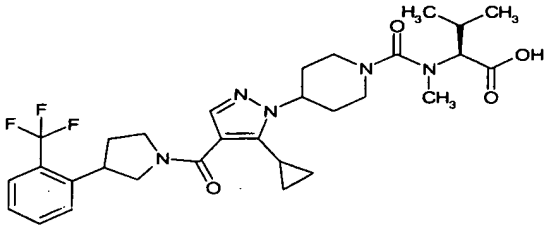
Ex. N°	Fórmula estrutural	RMN
		m), 4,52-4,73 (1H, m), 6,60-6,71 (1H, m), 6,94-7,16 (3H, m), 7,33-7,72 (5H, m), 8,04-8,14 1H, m)
122		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,57-0,66 (2H, m), 0,66-0,84 (4H, m), 1,01-1,13 (2H, m), 1,32-1,45 (3H, m), 1,55-2,48 (7H, m), 2,81-3,00 (2H, m), 3,41-4,15 (5H, m), 4,44-4,63 (2H, m), 4,85-4,96 (1H, m), 7,33-7,71 (6H, m)
123		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,71-0,82 (2H, m), 1,02-1,13 (2H, m), 1,13-1,22 (6H, m), 1,55-2,47 (8H, m), 2,84-3,01 (2H, m), 3,41-4,34 (9H, m), 4,45-4,63 (1H, m), 7,30-7,71 (6H, m)
124		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,72-0,87 (2H, m), 1,04-1,17 (2H, m), 1,53-2,46 (7H, m), 3,05-3,21 (2H, m), 3,42-4,11 (5H, m), 4,20-4,35 (2H, m), 4,55-4,71 (1H, m), 6,62-6,70 (1H, m), 6,93-7,16 (3H, m), 7,33-7,72 (5H, m), 8,04-8,14 (1H, m)

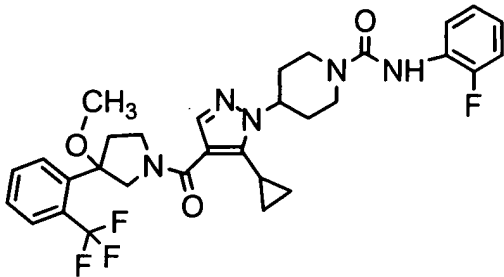
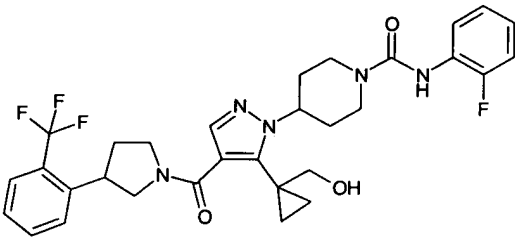
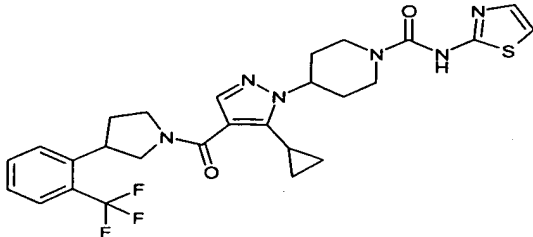
Ex. N°	Fórmula estrutural	RMN
125		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,70-0,84 (2H, m), 1,03-1,13 (2H, m), 1,13-1,21 (6H, m), 1,55-2,47 (8H, m), 2,84-3,01 (2H, m), 3,41-4,31 (9H, m), 4,45-4,63 (1H, m), 7,33-7,72 (6H, m)
126		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,58-0,66 (2H, m), 0,66-0,83 (4H, m), 1,02-1,11 (2H, m), 1,36-1,43 (3H, m), 1,53-2,46 (7H, m), 2,83-2,99 (2H, m), 3,41-4,15 (5H, m), 4,45-4,61 (2H, m), 4,85-4,92 (1H, m), 7,32-7,72 (6H, m)
127		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-D ₆) δ: 0,56-0,86 (4H, m), 1,32-1,43 (3H, m), 1,85-2,12 (6H, m), 2,28-2,39 (1H, m), 3,09-3,26 (2H, m), 3,31-4,94 (6H, m), 4,74-4,91 (3H, m), 6,30 (1H, bs), 6,69-6,75 (1H, m), 7,07-7,37 (4H, m), 7,53-7,62 (1H, m), 8,40-8,50 (2H, m)
128		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-D ₆) δ: 0,56-0,88 (4H, m), 1,32-1,48 (3H, m), 1,85-2,12 (6H, m), 2,28-2,39 (1H, m), 3,09-3,24 (2H, m), 3,30-4,95 (6H, m), 4,73-4,93 (3H, m), 5,81 (1H, bs), 6,64-

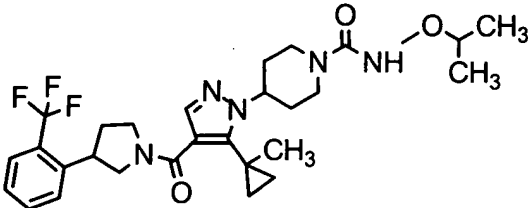
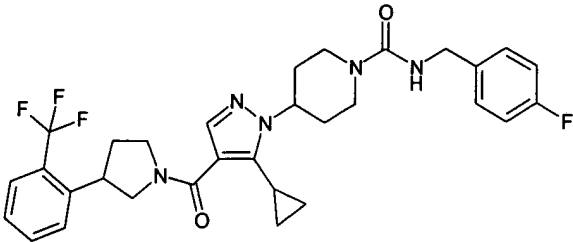
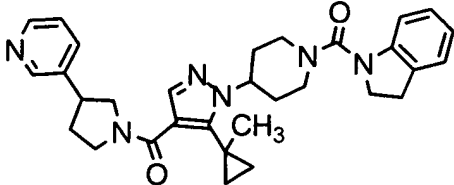
Ex. N°	Fórmula estrutural	RMN
		6,73 (1H, m), 7,06-7,40 (4H, m), 7,50-7,67 (1H, m), 8,39-8,49 (2H, m)
129		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,66-0,69 (2H, m), 0,99-1,01 (2H, m), 1,91-2,33 (7H, m), 3,11-3,14 (2H, m), 3,46-3,89 (5H, m), 4,49-4,52 (2H, m), 4,75-4,77 (1H, m), 7,48-7,74 (6H, m), 7,85-7,90 (1H, m), 8,17 (1H, brs), 8,43-8,45 (1H, m)
130		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,65-0,79 (2H, m), 0,94-1,10 (2H, m), 1,63-2,44 (12H, m), 3,38-4,10 (5H, m), 4,32-4,51 (1H, m), 5,33 (1H, br), 5,51 (1H, br), 7,27-7,70 (5H, m)
131		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,62-0,82 (2H, m), 0,95-1,10 (2H, m), 1,23-1,39 (2H, m), 1,65-2,45 (8H, m), 3,40-4,10 (6H, m), 4,26-4,60 (4H, m), 7,27-7,71 (6H, m)
132		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,67-0,79 (2H, m), 0,84-0,92 (2H, m), 1,06-1,15 (2H, m), 1,22-1,35 (3H, m), 1,73-2,49 (8H, m), 3,05-3,19 (1H, m), 3,39-3,55 (1H, m), 3,61-4,17 (3H, m), 4,46-

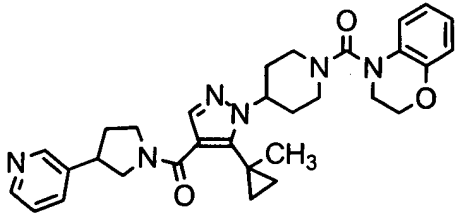
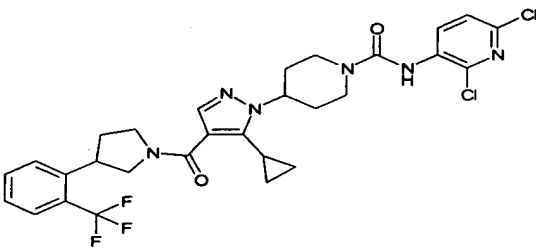
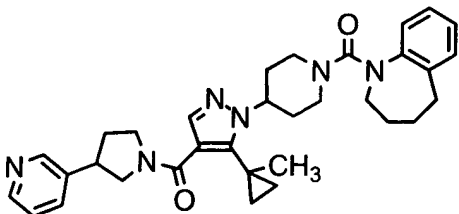
Ex. Nº	Fórmula estrutural	RMN
		4,61 (1H, m), 7,33-7,71 (5H, m)
133		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,71-0,95 (4H, m), 1,38-1,47 (3H, m), 1,61-1,88 (2H, m), 1,99-2,29 (3H, m), 2,34-2,50 (1H, m), 2,94-3,12 (2H, m), 3,36-4,18 (5H, m), 4,25-4,40 (2H, m), 4,54-4,72 (1H, m), 6,99-7,33 (2H, m), 7,44-7,65 (6H, m), 8,44-8,61 (2H, m)
134		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,89-1,05 (2H, m), 1,22-1,34 (2H, m), 1,94-2,44 (6H, m), 3,05-3,21 (2H, m), 3,28-3,39 (3H, m), 3,42-4,11 (5H, m), 4,20-4,35 (2H, m), 4,77-4,93 (1H, m), 6,6 ₂ -6,71 (1H, m), 6,93-7,18 (3H, m), 7,32-7,72 (5H, m), 8,05-8,14 (1H, m)
135		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,57-0,95 (4H, m), 1,34-1,54 (3H, m), 1,83-2,08 (2H, m), 2,18-2,41 (2H, m), 2,45-2,61 (1H, m), 2,73-2,92 (1H, m), 3,02-3,24 (2H, m), 3,51-4,86 (7H, m), 6,60-6,78 (1H, m), 6,93-7,18 (3H, m), 7,20-7,46 (5H, m), 7,46-7,57 (1H, m), 8,01-8,15 (1H, m)

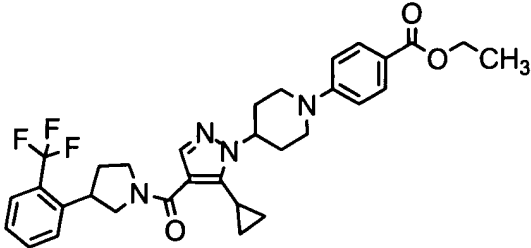
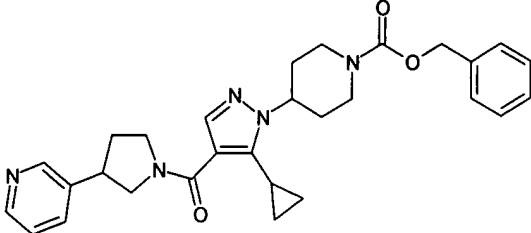
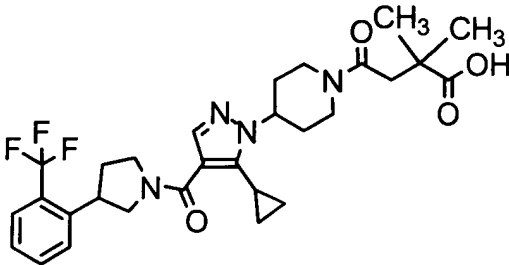
Ex. N°	Fórmula estrutural	RMN
136		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,71-0,81 (2H, m), 1,00-1,14 (2H, m), 1,71-1,85 (1H, m), 1,93-2,43 (6H, m), 3,05-3,19 (2H, m), 3,40-4,10 (5H, m), 4,20-4,33 (2H, m), 4,55-4,69 (1H, m), 6,48-6,57 (1H, m), 6,8 ₁₋₆ ,92 (2H, m), 7,17-7,45 (4H, m), 7,50-7,60 (1H, m), 7,94-8,03 (1H, m)
137		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,70-0,83 (2H, m), 1,01-1,14 (2H, m), 1,75-1,86 (1H, m), 1,94-2,36 (6H, m), 2,37-2,49 (1H, m), 3,07-3,20 (2H, m), 3,40-4,14 (4H, m), 4,22-4,34 (2H, m), 4,57-4,71 (1H, m), 6,6 ₁₋₆ ,70 (1H, m), 6,93-7,03 (1H, m), 7,03-7,17 (3H, m), 7,51-7,70 (2H, m), 8,02-8,15 (1H, m), 8,28-8,37 (1H, brs)
138		¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 0,94 (6H, s), 1,33 (6H, s), 2,03-2,11 (4H, m), 2,36-2,39 (2H, m), 3,07-3,09 (2H, m), 3,37-3,76 (4H, m), 3,89-3,96 (1H, m), 4,28-4,32 (4H, m), 6,65 (1H, s), 7,01-7,08 (3H, m), 7,24-7,32 (1H, m), 7,53-7,63 (2H, m), 8,07-8,09 (1H, m), 8,53-8,57 (2H, m)

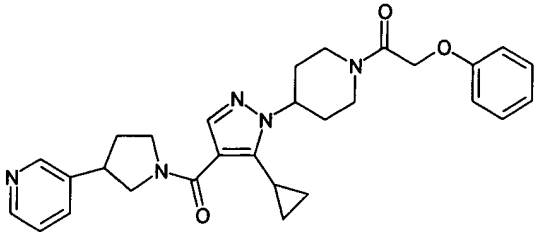
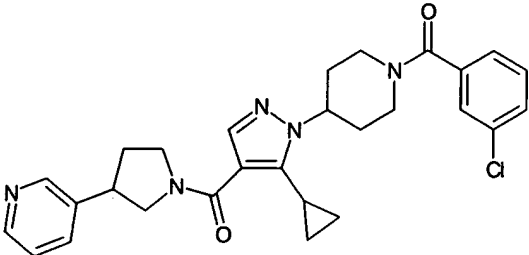
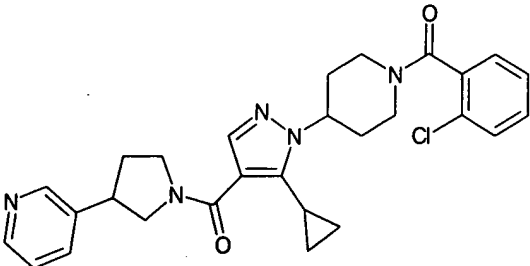
Ex. N°	Fórmula estrutural	RMN
139		^1H -RMN (300MHz, CDCl_3) δ : 1,25-1,48 (3H, m), 1,69-2,48 (13H, m), 2,85-3,19 (3H, m), 3,33-4,41 (8H, m), 6,59-6,69 (1H, m), 6,89-7,14 (3H, m), 7,23-7,36 (1H, m), 7,43-7,68 (2H, m), 8,05 (1H, t, $J = 8,1$ Hz), 8,44-8,59 (2H, m)
140		^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ : 0,67-0,83 (2H, m), 1,01-1,15 (2H, m), 1,72-1,86 (1H, m), 1,92-2,43 (6H, m), 3,03-3,20 (2H, m), 3,36-4,11 (5H, m), 4,20-4,34 (2H, m), 4,55-4,71 (1H, m), 6,66 (1H, br s), 6,93-7,16 (3H, m), 7,20-7,42 (4H, m), 7,48-7,63 (1H, m), 8,03-8,14 (1H, m)
141		^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ : 0,66-0,80 (2H, m), 1,00-1,12 (2H, m), 1,58-1,82 (3H, m), 1,97-2,23 (3H, m), 2,27-2,47 (1H, m), 2,90-3,06 (2H, m), 3,40-4,11 (5H, m), 4,24-4,41 (2H, m), 4,46-4,62 (1H, m), 7,32-7,73 (10H, m)
142		^1H -RMN (400MHz, DMSO-D_6) δ : 0,57-0,74 (2H, m), 0,81-1,03 (8H, m), 1,79-2,36 (8H, m), 2,82-2,90 (8H, m), 3,44-

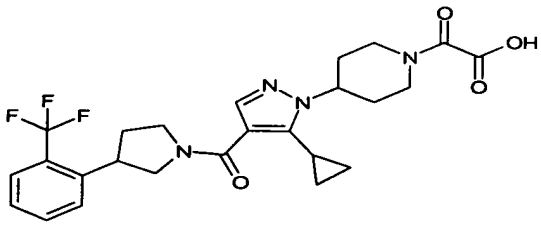
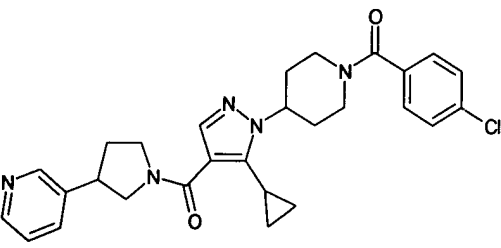
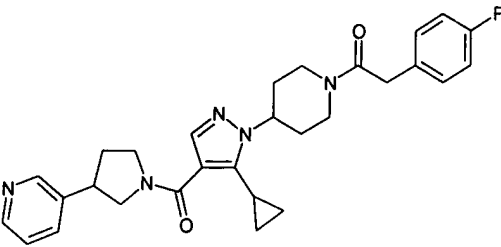
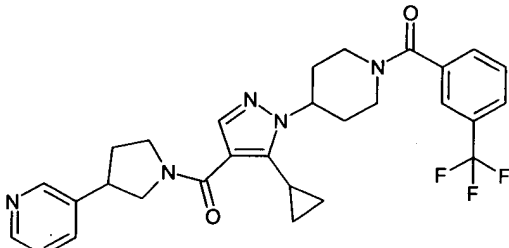
Ex. N°	Fórmula estrutural	RMN
		3,92 (9H, m), 4,50-4,70 (1H, s), 7,42-7,53 (2H, m), 7,55-7,61 (1H, m), 7,66-7,78 (2H, m)
143		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,62-0,84 (2H, m), 0,91-1,17 (2H, m), 1,67-1,88 (1H, m), 1,91-2,08 (2H, m), 2,14-2,42 (2,5H, m), 2,43-2,56 (0,5H, m), 2,57-2,72 (1H, m), 2,88-3,21 (5H, m), 3,45-3,61 (0,6H, m), 3,64-3,91 (2H, m), 3,98-4,13 (1H, m), 4,19-4,36 (2,4H, m), 4,53-4,72 (1H, m), 6,63-6,79 (1H, m), 6,89-7,18 (3H, m), 7,40-7,64 (4H, m), 7,75-7,93 (1H, m), 8,00-8,13 (1H, m)
144		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,68-0,97 (2H, m), 0,97-1,35 (2H, m), 1,85-2,54 (6H, m), 2,87-3,21 (2H, m), 3,21-4,14 (7H, m), 4,16-4,46 (2H, m), 4,51-4,79 (1H, m), 5,98-6,35 (1H, m), 6,56-6,78 (1H, m), 6,85-7,20 (3H, m), 7,20-7,79 (5H, m), 7,95-8,16 (1H, m)
145		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,68-0,84 (2H, m), 1,01-1,16 (2H, m), 1,68-1,85 (1H, m), 1,88-2,46 (6H, m), 3,02-3,19 (2H, m), 3,40-4,11 (5H, m)

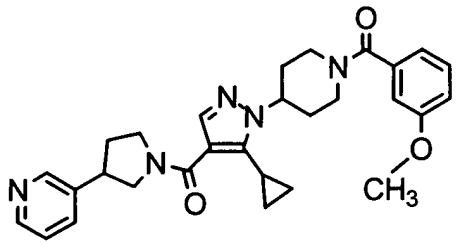
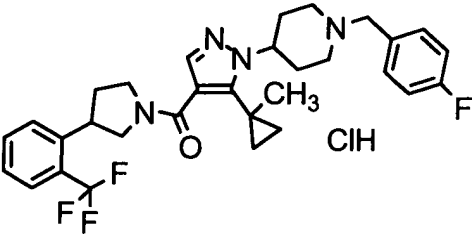
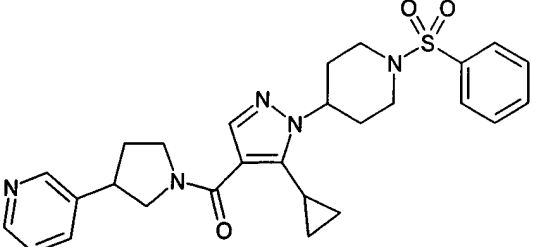
Ex. N°	Fórmula estrutural	RMN
		m), 4,24-4,41 (2H, m), 4,53-4,71 (1H, m), 6,8 ₂ -6,91 (1H, m), 7,30-7,72 (7H, m)
146		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,71-0,99 (4H, m), 1,15-1,31 (6H, m), 1,35-1,52 (3H, m), 1,73-1,98 (2H, m), 1,98-2,47 (4H, m), 2,86-3,08 (2H, m), 3,42-4,11 (6H, m), 4,12-4,31 (2H, m), 4,53-4,72 (1H, m), 7,08-7,21 (1H, m), 7,30-7,40 (1H, m), 7,41-7,61 (3H, m), 7,61-7,74 (1H, m)
147		¹ H-RMN (300MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,64-0,81 (2H, m), 0,96-1,13 (2H, m), 1,55-1,93 (3H, m), 1,95-2,44 (4H, m), 2,84-3,02 (2H, m), 3,36-4,22 (7H, m), 4,30-4,41 (2H, m), 4,43-4,62 (1H, m), 4,83-4,99 (1H, m), 6,91-7,05 (2H, m), 7,17-7,71 (7H, m)
148		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,73-0,84 (2H, m), 0,85-0,96 (2H, m), 1,45 (3H, s), 1,84-1,97 (2H, m), 2,01-2,20 (1H, m), 2,26-2,49 (3H, m), 2,97-3,12 (4H, m), 3,37-4,19 (9H, m), 4,61-4,75 (1H, m), 6,86-6,95 (1H, m), 7,08-7,22 (3H, m), 7,25-7,33 (1H, m), 7,48-

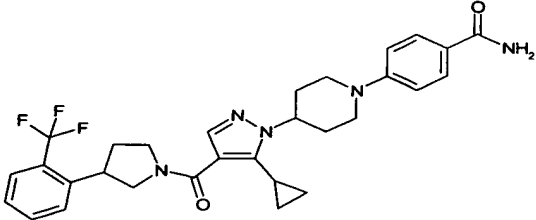
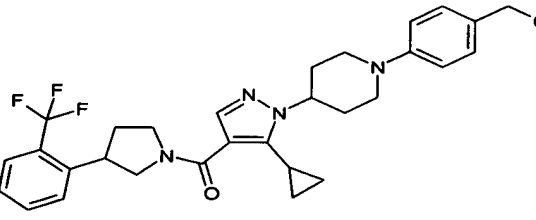
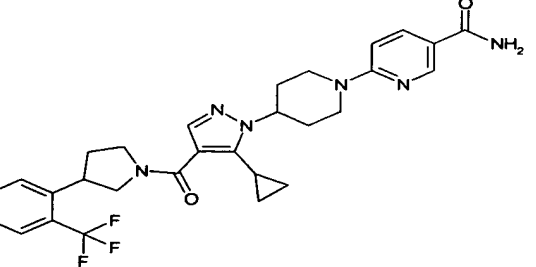
Ex. N°	Fórmula estructural	RMN
		7,65 (2H, m), 8,46-8,63 (2H, m)
149		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,70-0,82 (2H, m), 0,82-0,96 (2H, m), 1,42 (3H, s), 1,79-1,97 (2H, m), 1,98-2,19 (4H, m), 2,93-3,08 (2H, m), 3,33-3,82 (5,5H, m), 3,84-4,01 (1H, m), 4,04-4,23 (2,5H, m), 4,26-4,40 (2H, m), 4,55-4,73 (1H, m), 6,8 ₁₋₆ ,97 (3H, m), 7,11-7,22 (1H, m), 7,23-7,35 (1H, m), 7,46-7,67 (2H, m), 8,44-8,62 (2H, m)
150		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,68-0,85 (2H, m), 1,02-1,18 (2H, m), 1,72-1,87 (1H, m), 1,94-2,46 (6H, m), 3,08-3,26 (2H, m), 3,41-4,11 (5H, m), 4,18-4,33 (2H, m), 4,57-4,75 (1H, m), 6,97-7,07 (1H, m), 7,23-7,61 (5H, m), 7,64-7,72 (1H, m), 8,53-8,60 (1H, m)
151		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,61-0,89 (4H, m), 1,36 (3H, s), 1,55-1,83 (6H, m), 1,89-2,17 (3H, m), 2,32-2,47 (1H, m), 2,59-2,82 (4H, m), 3,33-4,18 (9H, m), 4,38-4,52 (1H, m), 7,03-7,14 (2H, m), 7,16-7,32 (3H, m), 7,43-7,64 (2H, m),

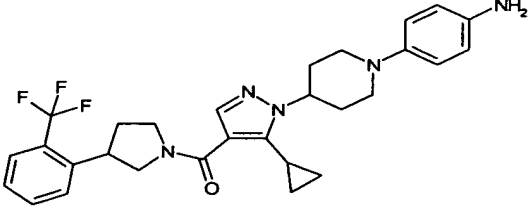
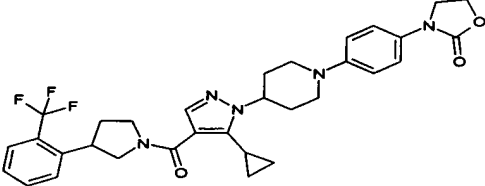
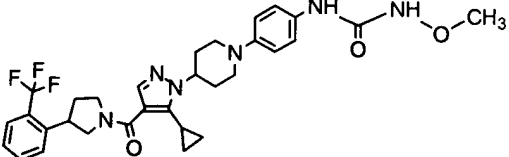
Ex. N°	Fórmula estrutural	RMN
		8,44-8,61 (2H, m)
152		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,71-0,85 (2H, m), 1,03-1,16 (2H, m), 1,33-1,42 (3H, m), 1,73-1,88 (1H, m), 1,93-2,22 (3H, m), 2,25-2,45 (3H, m), 2,96-3,13 (2H, m), 3,41-4,11 (7H, m), 4,28-4,39 (2H, m), 4,52-4,71 (1H, m), 6,85-6,96 (2H, m), 7,32-7,40 (1H, m), 7,41-7,61 (3H, m), 7,63-7,71 (1H, m), 7,89-7,99 (2H, m)
153		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,65-0,79 (2H, m), 1,00-1,09 (2H, m), 1,70-1,97 (3H, m), 2,00-2,26 (3H, m), 2,31-2,47 (1H, m), 2,86-3,05 (2H, m), 3,35-3,53 (1,5H, m), 3,56-3,77 (2H, m), 3,84-3,94 (1H, m), 4,08-4,16 (0,5H, m), 4,25-4,61 (3H, m), 5,14 (2H, s), 7,23-7,40 (6H, m), 7,49-7,61 (2H, m), 8,47-8,57 (2H, m)
154		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,61-0,86 (2H, m), 0,98-1,18 (2H, m), 1,23-1,41 (6H, m), 1,67-1,86 (1H, m), 1,87-2,47 (6H, m), 2,52-2,88 (3H, m), 3,06-3,32 (1H, m), 3,35-4,15 (6H, m), 4,49-4,85 (2H, m), 7,28-7,73

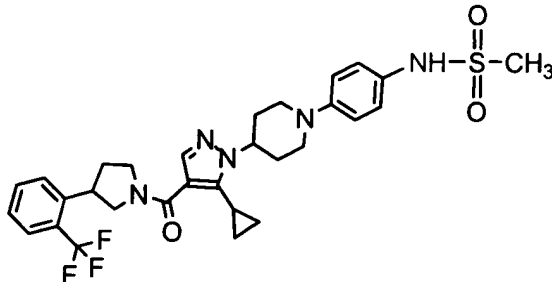
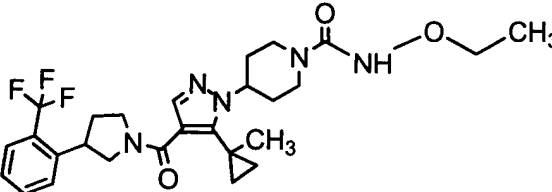
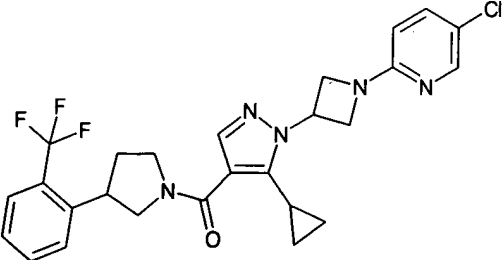
Ex. N°	Fórmula estrutural	RMN
		(5H, m)
155		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,62-0,83 (2H, m), 0,97-1,14 (2H, m), 1,66-2,50 (8H, m), 2,78-2,95 (1H, m), 3,16-3,34 (1H, m), 3,37-3,54 (1H, m), 3,57-3,79 (2H, m), 3,83-3,97 (1H, m), 4,09-4,29 (1H, m), 4,54-4,80 (4H, m), 6,89-7,04 (3H, m), 7,21-7,38 (3H, m), 7,48-7,68 (2H, m), 8,42-8,70 (2H, m)
156		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,65-0,82 (2H, m), 1,00-1,13 (2H, m), 1,67-2,30 (9H, m), 2,32-2,51 (1H, m), 2,72-3,34 (2H, m), 3,36-4,03 (4H, m), 4,56-4,99 (1H, m), 7,20-7,46 (5H, m), 7,49-7,65 (2H, m), 8,42-8,62 (2H, m)
157		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,64-0,85 (2H, m), 0,98-1,13 (2H, m), 1,57-1,92 (3H, m), 1,96-2,50 (5H, m), 2,90-3,54 (3H, m), 3,56-3,81 (3H, m), 3,83-3,98 (1H, m), 4,53-4,73 (1H, m), 4,85-5,04 (1H, m), 7,21-7,47 (5H, m), 7,49-7,65 (2H, m), 8,45-8,62 (2H, m)

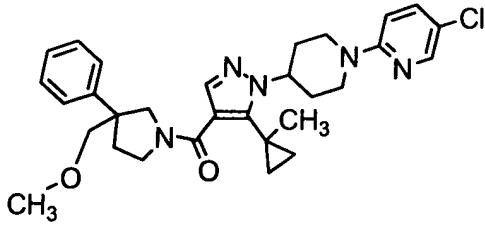
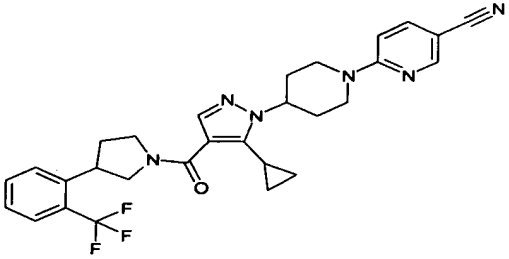
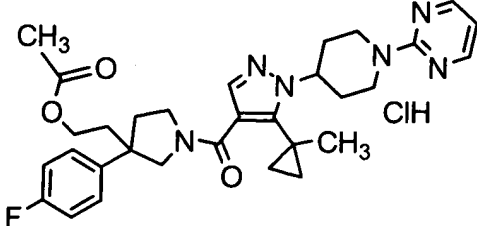
Ex. N°	Fórmula estrutural	RMN
158		^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ : 0,62-1,19 (4H, m), 1,62-2,53 (7H, m), 2,70-2,92 (1H, m), 3,08-3,29 (1H, m), 3,33-4,21 (6H, m), 4,51-4,75 (2H, m), 7,31-7,62 (4H, m), 7,63-7,73 (1H, m)
159		^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ : 0,64-0,82 (2H, m), 0,98-1,12 (2H, m), 1,65-2,32 (9H, m), 2,34-2,50 (1H, m), 3,08 (2H, brs), 3,34-4,00 (4H, m), 4,56-4,95 (1H, m), 7,23-7,32 (1H, m), 7,35-7,44 (4H, m), 7,48-7,65 (2H, m), 8,45-8,61 (2H, m)
160		^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ : 0,59-0,83 (2H, m), 0,95-1,14 (2H, m), 1,62-2,20 (6H, m), 2,30-2,50 (1H, m), 2,69-2,91 (1H, m), 3,06-3,27 (1H, m), 3,33-4,20 (6H, m), 3,73 (2H, s), 4,50-4,66 (1H, m), 4,71-4,85 (1H, m), 6,93-7,10 (2H, m), 7,15-7,34 (3H, m), 7,45-7,64 (2H, m), 8,41-8,62 (2H, m)
161		^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ : 0,65-0,81 (2H, m), 0,99-1,13 (2H, m), 1,72-2,50 (9H, m), 2,85-3,33 (2H, m), 3,35-3,78 (3H, m), 3,81-4,96 (3H,

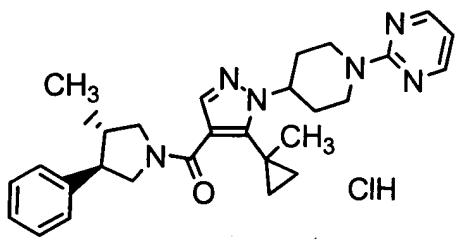
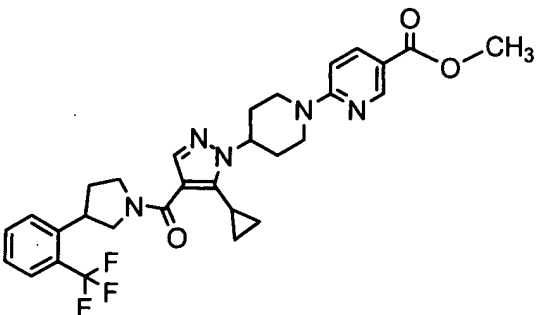
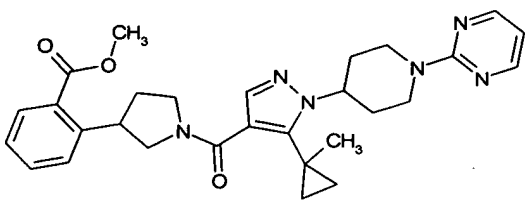
Ex. Nº	Fórmula estrutural	RMN
		m), 7,22-7,33 (1H, m), 7,47-7,77 (6H, m), 8,44-8,63 (2H, m)
162		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,64-0,82 (2H, m), 1,00-1,12 (2H, m), 1,71-2,32 (8H, m), 2,33-2,51 (1H, m), 2,85-3,28 (2H, m), 3,32-4,05 (5H, m), 3,83 (3H, s), 4,57-4,99 (1H, m), 6,90-7,04 (3H, m), 7,24-7,38 (2H, m), 7,50-7,69 (2H, m), 8,53 (2H, brs)
163		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-D ₆) δ: 0,68-0,86 (4H, m), 1,29-1,38 (3H, m), 1,99-2,17 (2H, m), 2,18-2,66 (5H, m), 3,14-3,32 (2H, m), 3,39-4,50 (8H, m), 4,68-4,83 (1H, m), 7,30-7,40 (2H, m), 7,43-7,53 (1H, m), 7,60-7,82 (6H, m), 10,55-10,76 (1H, m)
164		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,59-0,74 (2H, m), 0,93-1,04 (2H, m), 1,61-1,73 (1H, m), 1,88-2,16 (3H, m), 2,25-2,59 (5H, m), 3,34-3,76 (3,5H, m), 3,83-4,01 (3H, m), 4,08-4,15 (0,5H, m), 4,27-4,39 (1H, m), 7,23-7,31 (1H, m), 7,49-7,67 (5H, m), 7,79-7,84 (2H, m), 8,46-8,58 (2H, m)

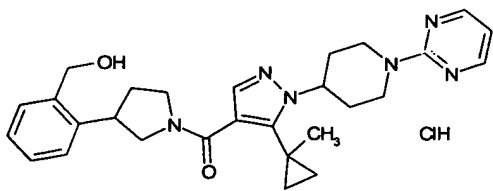
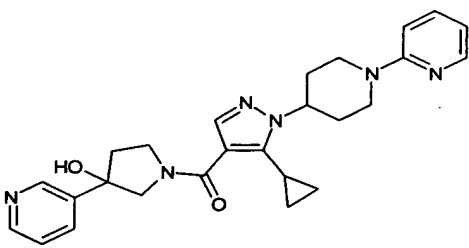
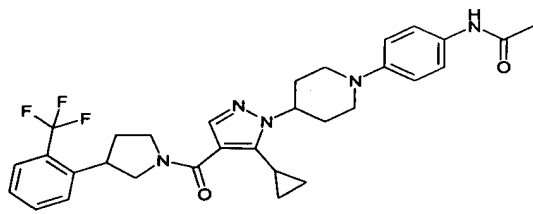
Ex. N°	Fórmula estrutural	RMN
165		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,67-0,86 (2H, m), 1,00-1,19 (2H, m), 1,73-1,88 (1H, m), 1,92-2,21 (3H, m), 2,24-2,47 (3H, m), 2,92-3,12 (2H, m), 3,40-4,12 (7H, m), 4,51-4,69 (1H, m), 5,74 (2H, br s), 6,87-6,99 (2H, m), 7,31-7,40 (1H, m), 7,41-7,61 (3H, m), 7,63-7,78 (3H, m)
166		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,69-0,85 (2H, m), 1,01-1,16 (2H, m), 1,51-1,67 (1H, m), 1,75-1,89 (1H, m), 1,91-2,23 (3H, m), 2,26-2,49 (3H, m), 2,83-3,00 (2H, m), 3,40-4,12 (7H, m), 4,44-4,68 (3H, m), 6,88-7,04 (2H, m), 7,23-7,31 (2H, m), 7,32-7,40 (1H, m), 7,41-7,62 (3H, m), 7,63-7,72 (1H, m)
167		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,73-0,86 (2H, m), 1,06-1,12 (2H, m), 1,76-1,88 (1H, m), 1,94-2,08 (2H, m), 2,11-2,44 (5H, m), 3,05-3,19 (2H, m), 3,42-3,51 (0,5H, m), 3,59-4,10 (3,5H, m), 4,56-4,78 (3H, m), 5,40-5,94 (2H, brs), 6,67-6,74 (1H, m), 7,12-7,22 (1H, m), 7,31-7,40 (1H, m), 7,41-7,60 (2H, m),

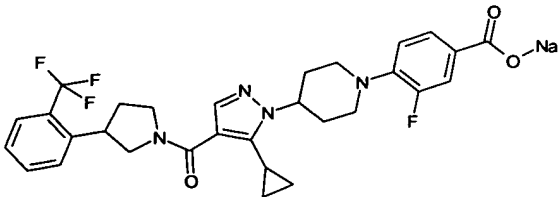
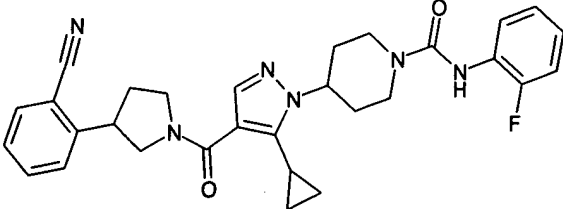
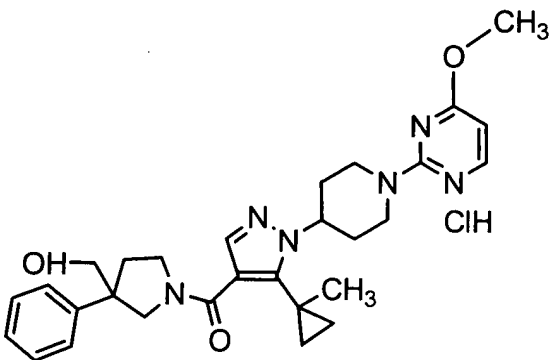
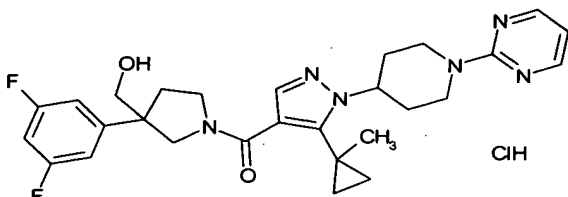
Ex. N°	Fórmula estrutural	RMN
		7,64-7,73 (1H, m), 7,91-7,99 (1H, m), 8,56-8,63 (1H, m)
168		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,71-0,85 (2H, m), 1,02-1,14 (2H, m), 1,73-1,88 (1H, m), 1,90-2,22 (3H, m), 2,27-2,51 (3H, m), 2,71-2,88 (2H, m), 3,35-4,11 (9H, m), 4,38-4,56 (1H, m), 6,60-6,71 (2H, m), 6,78-6,91 (2H, m), 7,31-7,40 (1H, m), 7,41-7,62 (3H, m), 7,63-7,71 (1H, m)
169		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,71-0,88 (2H, m), 1,02-1,16 (2H, m), 1,73-1,88 (1H, m), 1,91-2,19 (3H, m), 2,27-2,50 (3H, m), 2,81-3,00 (2H, m), 3,40-4,17 (9H, m), 4,39-4,63 (3H, m), 6,92-7,04 (2H, m), 7,31-7,72 (7H, m)
170		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,70-0,86 (2H, m), 1,01-1,16 (2H, m), 1,72-1,88 (1H, m), 1,91-2,23 (3H, m), 2,26-2,51 (3H, m), 2,76-2,98 (2H, m), 3,42-4,11 (10H, m), 4,42-4,62 (1H, m), 6,89-7,00 (2H, m), 7,16 (1H, s), 7,31-7,73 (8H, m)

Ex. Nº	Fórmula estrutural	RMN
171		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,70-0,86 (2H, m), 1,00-1,16 (2H, m), 1,72-1,88 (1H, m), 1,92-2,23 (3H, m), 2,26-2,48 (3H, m), 2,84-3,02 (5H, m), 3,38-4,12 (7H, m), 4,45-4,65 (1H, m), 6,25-6,38 (1H, m), 6,88-6,99 (2H, m), 7,11-7,22 (2H, m), 7,32-7,40 (1H, m), 7,41-7,62 (3H, m), 7,63-7,71 (1H, m)
172		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,69-1,01 (4H, m), 1,16-1,35 (3H, m), 1,35-1,53 (3H, m), 1,71-1,97 (2H, m), 1,97-2,49 (4H, m), 2,86-3,09 (2H, m), 3,41-4,31 (9H, m), 4,53-4,75 (1H, m), 7,17-7,30 (1H, m), 7,30-7,40 (1H, m), 7,41-7,60 (3H, m), 7,61-7,74 (1H, m)
173		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,61-0,87 (2H, m), 1,00-1,19 (2H, m), 1,57-1,87 (1H, m), 1,93-2,25 (1H, m), 2,25-2,48 (1H, m), 3,31-4,15 (5H, m), 4,35-4,59 (4H, m), 5,44-5,66 (1H, m), 6,26-6,40 (1H, m), 7,30-7,76 (6H, m), 8,02-8,17 (1H, m)

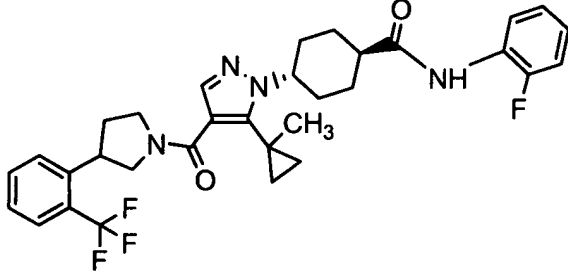
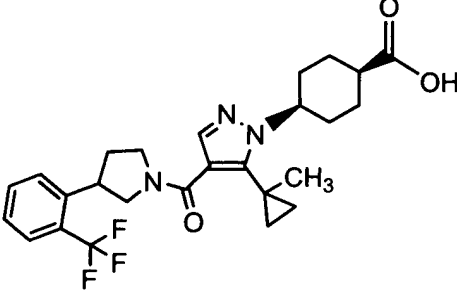
Ex. N°	Fórmula estrutural	RMN
174		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,69-0,93 (4H, m), 1,41-1,52 (3H, m), 1,83-2,01 (2H, m), 2,13-2,51 (4H, m), 2,97-3,11 (2H, m), 3,16-4,12 (9H, m), 4,41-4,54 (2H, m), 4,65-4,78 (1H, m), 6,6 ₂ -6,71 (1H, m), 7,12-7,55 (7H, m), 8,10-8,16 (1H, m)
175		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,72-0,85 (2H, m), 1,04-1,16 (2H, m), 1,73-1,88 (1H, m), 1,94-2,09 (2H, m), 2,10-2,45 (5H, m), 3,07-3,22 (2H, m), 3,42-3,51 (0,5H, m), 3,57-4,10 (3,5H, m), 4,52-4,80 (3H, m), 6,6 ₂ -6,71 (1H, m), 7,32-7,41 (1H, m), 7,41-7,72 (5H, m), 8,38-8,45 (1H, m)
176		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-D ₆) δ: 0,46-0,86 (4H, m), 1,07-1,24 (2H, m), 1,27-1,41 (3H, m), 1,73-2,07 (7H, m), 2,15-2,30 (2H, m), 3,06-4,08 (8H, m), 4,72-4,88 (3H, m), 6,66-6,74 (1H, m), 7,08-7,61 (5H, m), 8,38-8,48 (2H, m)

Ex. N°	Fórmula estrutural	RMN
177		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-D ₆) δ: 0,70-0,97 (7H, m), 1,35-1,42 (3H, m), 1,86-2,03 (4H, m), 2,25-2,46 (1H, m), 2,84-2,95 (1H, m), 3,07-3,24 (3H, m), 3,39-3,57 (1H, m), 3,67-3,77 (1H, m), 3,81-3,94 (1H, m), 4,75-4,88 (3H, m), 6,64-6,72 (1H, m), 7,20-7,41 (5H, m), 7,53-7,61 (1H, m), 8,39-8,44 (2H, m)
178		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,74-0,86 (2H, m), 1,05-1,15 (2H, m), 1,76-1,88 (1H, m), 1,93-2,09 (3H, m), 2,11-2,46 (4H, m), 3,04-3,19 (2H, m), 3,43-3,51 (0,5H, m), 3,59-4,09 (3,5H, m), 3,84-3,91 (3H, s), 4,58-4,78 (3H, m), 6,6 ₁₋₆ ,71 (1H, m), 7,32-7,61 (3,5H, m), 7,63-7,71 (1H, m), 7,98-8,08 (1,5H, m), 8,77-8,83 (1H, m)
179		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,77-0,98 (4H, m), 1,44-1,53 (3H, m), 1,86-2,46 (6H, m), 2,99-3,15 (2H, m), 3,45-4,06 (7H, m), 4,18-4,41 (1H, m), 4,68-4,85 (1H, m), 4,94-5,09 (2H, m), 6,48-6,55 (1H, m), 7,26-7,56 (4H, m), 7,82-7,92 (1H, m)

Ex. N°	Fórmula estrutural	RMN
		m), 8,31-8,37 (2H, m)
180		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-D ₆) δ: 0,67-0,91 (4H, m), 1,29-1,44 (3H, m), 1,74-2,34 (7H, m), 3,02-4,18 (7H, m), 4,47-4,69 (2H, m), 4,77-4,91 (3H, m), 6,60-6,71 (1H, m), 7,14-7,69 (5H, m), 8,34-8,46 (2H, m)
181		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,68-0,77 (2H, m), 0,99-1,15 (2H, m), 1,75-1,89 (1H, m), 1,92-2,05 (2H, m), 2,18-2,53 (4H, m), 2,96-3,09 (2H, m), 3,68-3,85 (2H, m), 3,87-4,04 (2H, m), 4,44-4,56 (2H, m), 4,58-4,72 (1H, m), 6,58-6,67 (1H, m), 6,68-6,76 (1H, m), 7,29-7,39 (1H, m), 7,45-7,53 (2H, m), 7,75-7,88 (1H, m), 8,17-8,23 (1H, m), 8,54-8,62 (1H, m), 8,69-8,83 (1H, m)
182		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,70-0,83 (2H, m), 1,01-1,15 (2H, m), 1,69-1,88 (1H, m), 1,90-2,21 (6H, m), 2,26-2,50 (3H, m), 2,77-3,00 (2H, m), 3,41-4,11 (7H, m), 4,40-4,62 (1H, m), 6,85-6,97 (2H, m), 7,31-7,71 (7H, m)

Ex. N°	Fórmula estructural	RMN
183		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-D ₆) δ: 0,60-0,75 (2H, m), 0,94-1,06 (2H, m), 1,88-2,34 (7H, m), 2,79-2,98 (2H,m), 3,44-3,93 (7H, m), 4,50-4,68 (1H, m), 6,89-7,03 (1H, m), 7,43-7,80 (7H, m)
184		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,70-0,86 (2H, m), 1,05-1,16 (2H, m), 1,77-1,88 (1H, m), 1,94-2,53 (6H, m), 3,06-3,22 (2H, m), 3,45-4,16 (5H, m), 4,21-4,35 (2H, m), 4,57-4,73 (1H, m), 6,67 (1H, s), 6,95-7,17 (3H, m), 7,35-7,73 (5H, m), 8,05-8,13 (1H, m)
185		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-D ₆) δ: 0,58-0,88 (4H, m), 1,29-1,44 (3H, m), 1,94-2,21 (5H, m), 2,28-2,41 (1H, m), 3,27-3,93 (8H, m), 3,95-4,05 (3H, m), 4,58-4,97 (3H, m), 5,4 ₂₋₆ ,26 (1H, m), 6,37-6,50 (1H, m), 7,14-7,41 (5H, m), 7,53-7,68 (1H, m), 8,11-8,23 (1H, m)
186		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-D ₆) δ: 0,55-0,85 (4H, m), 1,32-1,41 (3H, m), 1,84-2,40 (7H, m), 3,06-3,23 (2H, m), 3,29-3,90 (5H, m), 4,72-4,88

Ex. Nº	Fórmula estrutural	RMN
		(3H, m), 4,89-5,35 (2H, m), 6,66-6,72 (1H, m), 6,91-7,64 (4H, m), 8,39-8,44 (2H, m)
187		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,68-0,85 (2H, m), 1,01-1,13 (2H, m), 1,57-1,88 (2H, m), 1,93-2,20 (1H, m), 2,33-2,56 (3H, m), 2,94-3,07 (2H, m), 3,35-3,82 (4H, m), 3,86-4,21 (4H, m), 4,52-4,66 (1H, m), 6,8 ₂ -6,88 (1H, m), 7,24-32 (3H, m), 7,55-7,64 (3H, m), 8,15-8,22 (1H, m), 8,47-8,61 (1H, m)
188		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,67-0,78 (2H, m), 0,96-1,11 (2H, m), 1,71-1,85 (1H, m), 1,92-2,09 (3H, m), 2,16-2,57 (4H, m), 3,04-3,21 (2H, m), 3,55-4,00 (4H, m), 4,19-4,34 (2H, m), 4,54-4,68 (1H, m), 6,6 ₁ -6,70 (1H, m), 6,91-7,15 (3H, m), 7,23-7,31 (1H, m), 7,51-7,58 (1H, m), 7,67-7,76 (1H, m), 8,03-8,12 (1H, m)
189		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-D ₆) δ: 0,53-0,69 (2H, m), 0,71-0,88 (2H, m), 0,91-1,11 (6H, m), 1,43-2,39 (10H, m), 2,62-2,82 (2H, m), 2,92-3,06 (3H, m), 3,42-3,92

Ex. Nº	Fórmula estrutural	RMN
		(6H, m), 4,10-4,74 (2H, m), 7,39-7,59 (2H, m), 7,63-7,81 (2H, m)
190		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,73-0,97 (4H, m), 1,36-1,51 (3H, m), 1,77-1,95 (2H, m), 1,97-2,26 (7H, m), 2,29-2,49 (2H, m), 3,47-4,11 (5H, m), 4,46-4,64 (1H, m), 7,00-7,20 (3H, m), 7,32-7,72 (6H, m), 8,29-8,42 (1H, m)
191		¹ H-RMN (400MHz, CD-Cl ₃) δ: 0,73-0,97 (4H, m), 1,38-1,49 (3H, m), 1,60-1,76 (1H, m), 1,77-1,90 (2H, m), 1,93-2,18 (2H, m), 2,19-2,56 (5H, m), 2,70-2,81 (1H, m), 3,47-4,09 (5H, m), 4,42-4,61 (1H, m), 7,31-7,72 (5H, m)

A presente invenção é agora concretamente explicada por meio dos seguintes Exemplos de Formulação, que não devem ser construídos como limitativos.

Exemplo de Formulação 1 (Produção de cápsulas)

5	1) composto de Exemplo 1	30 mg
	2) celulose cristalina	10 mg
	3) lactose	19 mg
	4) estearato de magnésio	1 mg

10 1), 2), 3) e 4) foram misturados e carregados em uma cápsula de gelatina.

Exemplo de Formulação 2 (Produção de comprimidos)

1) composto de Exemplo 1	30 g

2) lactose	50 g
3) amido de milho	15 g
4) carboximetilcelulose cálcica	44 g
5) estearato de magnésio	1 g

5 A quantidade inteira de 1), 2), 3) e 30 g de 4) são amassadas com água, seca sob pressão reduzida e classificadas por tamanho. O pó classificado por tamanho é misturado com 14 g de 4) e 1 g de 5), e transformado em comprimidos com uma máquina de formação de comprimidos. Deste modo, 1000 comprimidos contendo 30 mg do composto de Exemplo 1
10 por comprimido são obtidos.

Da mesma maneira como no acima mencionado Exemplo de Formulação 1 ou Exemplo de Formulação 2, os compostos de Exemplos 2 a 191 podem também ser usados para produzir cápsulas ou comprimidos.

Exemplo Experimental 1: HSD-1 (hidroxiesteroide desidrogenase 1) ação
15 inibidora de atividade in vitro

A ação inibidora de atividade de HSD-1 foi determinada por quantificação da inibição de conversão de cortisona em cortisol por sistema SPA (ensaio de proximidade de cintilação) e usando, como uma fonte de enzima, HSD-1 humano (a seguir HSD-1 recombinante) expresso usando
20 sistema de baculovírus. Reagentes (100 µl) foram adicionados a uma placa de 96 cavidades (Opti-plates®-96 de 96 cavidades (Packard)) em uma concentração final mostrada abaixo e a reação foi realizada em temperatura ambiente durante 90 a 120 minutos. Como uma mistura de reação, 5-100 ng/cavidade de HSD-1 recombinante, NADPH a 500 µM e ³H cortisona 10
25 nM (American Radiolabeled Chemicals Inc., 50 Ci/mmol) foram dissolvidos em PBS contendo BSA a 0,1% (Sigma), e a substância de teste foi de 2 µl de uma solução de composto (dissolvida em DMSO). Após a reação, 50 µl de PBS (contendo 0,1% de BSA (Sigma)) contendo 0,2 µg de anticorpo monoclonal de camundongo anticortisol (East Coast Biologics), 500 µg de con-
30 tas de SPA de PVT ligado a anticorpo anticamundongo (Amersham Biosciences) e carbenoxolona a 133 µM (Sigma) foram adicionados à mistura de reação para interromper a reação. Após a conclusão da reação, a mistura

foi incubada em temperatura ambiente durante não menos do que 2 horas, e a radioatividade foi medida com Topcount (Packard). Como o controle, o valor da cavidade adicionada com 2 µl de DMSO em lugar da substância de teste foi usado (0% de inibição) e, como o controle positivo, o valor da cavidade adicionado com carbenoxolona (concentração final 100 µM) em vez da substância de teste foi usado (100% de inibição).

inibição (%) da substância de teste foi calculada de ((valor de controle – valor de substância teste)/(valor de controle – valor de controle positivo)) x 100(%). O valor IC₅₀ foi calculado das taxas de inibição de dois pontos através da inibição de 50%. Os resultados obtidos são mostrados nas seguintes Tabelas 2-1 a Tabelas 2-3.

Tabela 2-1

Ex. Nº	hHSD1(IC ₅₀ (nM))	Ex. Nº	hHSD1(IC ₅₀ (nM))
2	++	41	++
3	++	42	++
4	++	43	++
6	++	44	++
7	++	45	++
8	++	47	++
9	++	48	++
10	++	49	++
11	++	50	++
12	++	51	++
13	++	52	++
14	++	53	++
15	++	54	++
16	++	55	++
17	++	56	++
18	++	57	++
19	++	58	++
20	++	59	++

Ex. N°	hHSD1(IC ₅₀ (nM))	Ex. N°	hHSD1(IC ₅₀ (nM))
21	++	60	++
22	++	61	++
23	++	63	++
24	++	64	++
25	++	65	++
26	++	66	++
27	++	67	++
28	++	68	++
29	++	69	++
30	++	71	++
31	++	72	++
32	++	73	++
33	++	74	++
34	++	75	++
35	++	76	++
36	++	77	++
37	++	78	++
39	++	79	++
40	++	80	++
83	++	130	++
84	++	131	++
85	++	132	++
87	++	133	++
88	++	134	++
89	++	135	++
90	++	136	++
91	++	137	++
93	++	138	++
94	++	139	++
95	++	140	++

Ex. N°	hHSD1(IC ₅₀ (nM))	Ex. N°	hHSD1(IC ₅₀ (nM))
96	++	141	++
97	++	142	++
99	++	145	++
100	++	146	++
103	++	147	++
105	++	148	++
106	++	149	++
107	++	150	++
108	++	151	++
109	++	154	++
110	++	155	++
111	++	156	++
112	++	157	++
113	++	158	++
114	++	165	++
115	++	166	++
116	++	167	++
117	++	168	++
118	++	169	++
119	++	170	++
120	++	171	++
124	++	172	++
125	++	173	++
126	++	174	++
128	++	175	++
129	++	176	++
177	++	185	++
178	++	186	++
179	++	187	++
180	++	189	++

Ex. Nº	hHSD1(IC ₅₀ (nM))	Ex. Nº	hHSD1(IC ₅₀ (nM))
182	++	190	++
183	++	191	++
184	++		

Nas Tabelas acima mencionadas, ++ significa o valor de IC₅₀ de não mais do que 30 nM.

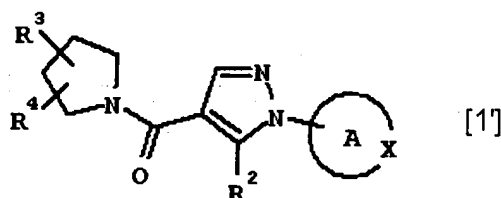
Aplicabilidade Industrial

O composto heterocíclico da presente invenção tem uma ação
5 inibidora de HSD1 superior e é útil como um agente para a profilaxia ou tratamento de doenças metabólicas tais como diabetes, resistência à insulina, complicações diabéticas, obesidade, hiperlipidemia, hipertensão, fígado adiposo e similares.

Este pedido é baseado nos pedidos de patente nºs. 2005-
10 168901, 2006-027097 e 2006-138252 depositados no Japão, e 60/692,039 e 60/772,734 depositados nos Estados Unidos, cujos conteúdos das quais são incorporados aqui em sua totalidade por esta referência.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que é representado pela seguinte fórmula [1']:



5 em que
anel A é

(1) um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, ou

(2) um grupo cicloalquila,

10 o referido anel A é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes R^1 ,

o referido substituinte R^1 é

1) um átomo de hidrogênio,

2) $-CONR^5R^6$ em que R^5 e R^6 são iguais ou diferentes e cada

15 um é

(a) um átomo de hidrogênio,

(b) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo:

20 a) um grupo hidroxila,

b) um átomo de halogênio,

c) um grupo carboxila,

d) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um átomo de halogênio, (ii) grupo hidroxila, e (iii) um grupo C_{1-6} alcóxi), e

25

e) um grupo C_{1-6} alcóxi),

(c) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes grupos C_{1-6} alquila

(o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C₁₋₆ alcóxi)),

(d) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo:

a) um grupo hidroxila,

b) um átomo de halogênio,

c) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) e (2): (1) um átomo de halogênio, e (2) grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)),

d) -NR²⁰R²¹ em que R²⁰ e R²¹ são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C₁₋₆ alquila, ou um grupo -CO-C₁₋₆ alquila, ou R²⁰ e R²¹ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (i) a (iv):

(i) um átomo de halogênio,

(ii) um grupo hidroxila,

(iii) um grupo oxo, e

(iv) um grupo C₁₋₆ alcóxi),

e) um grupo C₁₋₆ alcóxi, e

f) um grupo carboxila),

(e) -S(=O)₂-R⁹ em que R⁹ é um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) e (2): (1) um átomo de halogênio, e (2) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)), ou um grupo C₁₋₆ alquila,

(f) um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):

- 5
 - a) um grupo C_{1-6} alquila ,
 - b) um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, e
 - c) um grupo oxo),
 - (g) um grupo C_{1-6} alcóxi, ou
 - (h) um grupo heterocíclico monocíclico insaturado contendo nitrogênio(o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um
- 10 ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio), ou
 - (i) R^5 e R^6 opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, ou um grupo heterocíclico que é um anel fundido do referido heterociclo e um anel de carbono (ambos os referidos grupos heterocíclicos são opcionalmente substituídos por um ou mais, iguais ou diferentes
- 15 substituintes selecionados dos seguintes a) a i):
 - a) um átomo de halogênio,
 - b) um grupo hidroxila,
 - c) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcio-
- 20 nalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um átomo de halogênio, (ii) um grupo hidroxila, e (iii) um grupo C_{1-6} alcóxi),
 - d) um grupo carboxila,
 - e) um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila,
- 25 f) $-CO-NR^{22}R^{23}$ em que R^{22} e R^{23} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila , ou R^{22} e R^{23} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,
 - g) um grupo oxo,
- 30 h) $-NR^{24}R^{25}$ em que R^{24} e R^{25} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila , ou um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, ou R^{24} e R^{25} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de

nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, e

i) um grupo C_{1-6} alcóxi),

3) $-COOR^{10}$ em que R^{10} é

5 (a) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a d):

a) um grupo hidroxila,

10 b) $-NR^{26}R^{27}$ em que R^{26} e R^{27} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{26} e R^{27} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

c) um grupo C_{1-6} alcóxi, e

d) um grupo arila), ou

15 (b) um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):

a) um grupo C_{1-6} alquila,

b) um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, e

20 c) um grupo oxo),

4) $-COR^{11}$ em que R^{11} é

(a) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a h):

25 a) um átomo de halogênio,

b) um grupo hidroxila,

c) $-NR^{28}R^{29}$ em que R^{28} e R^{29} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila, um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, um grupo $-CO$ -cicloalquila, ou um grupo $-S(=O)_2-C_{1-6}$ alquila, ou R^{28} e R^{29} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

30 d) $-CO-NR^{30}R^{31}$ em que R^{30} e R^{31} são iguais ou diferentes e ca-

da um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C₁₋₆ alquila, ou R³⁰ e R³¹ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

e) um grupo C₁₋₆ alcóxi,

5 f) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um átomo de halogênio, (ii) um grupo hidroxila, (iii) um grupo C₁₋₆ alcóxi, e (iv) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de ha-
10 logênio)),

g) um grupo carboxila, e

h) um grupo arilóxi),

(b) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes se-
15 lecionados dos seguintes a) e b):

a) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) e (2): (1) um átomo de halogênio, e (2) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais,
20 iguais ou diferentes átomos de halogênio)), e

b) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes se-
lecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C₁₋₆ alcóxi)),

25 (c) um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):

a) um grupo C₁₋₆ alquila,

b) um grupo -CO-C₁₋₆ alquila, e

30 c) um grupo oxo),

(d) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos

- seguintes (1) a (3): (1) um átomo de halogênio, (2) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio), e (3) um grupo C_{1-6} alcóxi), ou
- (e) um grupo carboxila,
- 5 5) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (a) a (d):
- (a) um grupo carboxila,
- (b) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes $-CO-NR^{32}R^{33}$ em
- 10 que R^{32} e R^{33} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C_{1-6} alcóxi), ou R^{32} e R^{33}
- 15 opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio),
- (c)- $CO-NR^{34}R^{35}$ em que R^{34} e R^{35} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{34} e R^{35}
- 20 opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, e
- (d) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: a) um átomo de halogênio, e b) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou
- 25 diferentes átomos de halogênio))),
- 6) um grupo cicloalquila,
- 7) $-S(=O)_2-R^{12}$ em que R^{12} é um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio), ou um grupo arila (o referido grupo arila é
- 30 opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: a) um átomo de halogênio, e b) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um

ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)),

8) $-C(=NCN)-R^{13}$ em que R^{13} é um grupo C_{1-6} alquila ,

9) $-C(=NCN)NR^{14}R^{15}$ em que R^{14} e R^{15} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila , ou R^{14} e R^{15} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

10) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (a) a (f):

10 (a) um grupo carboxila,

(b) um átomo de halogênio,

(c) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: a) um grupo hidroxila, b) um átomo de halogênio, e c) um grupo C_{1-6} alcóxi),

(d) $-NR^{38}R^{39}$ em que R^{38} e R^{39} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila , um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, $-CO-NR^{40}R^{41}$ em que R^{40} e R^{41} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila , ou um grupo C_{1-6} alcóxi, ou R^{40} e R^{41} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, ou $-S(=O)_2-R^{42}$ em que R^{42} é um grupo C_{1-6} alquila , ou R^{38} e R^{39} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais grupos oxo),

(e) $-CO-NR^{43}R^{44}$ em que R^{43} e R^{44} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila , ou R^{43} e R^{44} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, e

(f) um grupo $-COO-C_{1-6}$ alquila), ou

11) um grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 5 mem-

bro ou 6 membros (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (a) a (h):

- (a) um grupo carboxila,
- 5 (b) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):
 - a) um átomo de halogênio,
 - b) um grupo hidroxila, e
 - 10 c) um grupo C₁₋₆ alcóxi),
 - (c) um grupo cicloalquila,
 - (d) um átomo de halogênio,
 - (e) -CO-NR⁴⁵R⁴⁶ em que R⁴⁵ e R⁴⁶ são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C₁₋₆ alquila , ou R⁴⁵ e R⁴⁶
15 opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,
 - (f) um grupo -COO-C₁₋₆ alquila,
 - (g) um grupo ciano, e
 - (h) um grupo C₁₋₆ alcóxi);
- 20 -X- é
 - (1) -N(R¹)- em que R¹ é como definido acima, ou
 - (2) -C(R⁷R⁸)- em que R⁷ e R⁸ são iguais ou diferentes e cada
 25 um é
 - 1) um átomo de hidrogênio,
 - 2) -NR¹⁶R¹⁷ em que R¹⁶ e R¹⁷ são iguais ou diferentes e cada
 30 um é um átomo de hidrogênio, um grupo C₁₋₆ alquila , ou -CO-NR³⁶R³⁷ em que R³⁶ e R³⁷ são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C₁₋₆ alquila , ou R³⁶ e R³⁷ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio), ou R¹⁶ e R¹⁷ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

3) $-\text{CONR}^{18}\text{R}^{19}$ em que R^{18} e R^{19} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais grupos carboxila), ou um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (a) um átomo de halogênio, e (b) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)), ou R^{18} e R^{19} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

4) um grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 5 membros ou 6 membros, ou

5) um grupo carboxila;

R^2 é

(1) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: 1) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (a) um grupo hidroxila, e (b) um grupo C_{1-6} alcóxi), e 2) um grupo C_{1-6} alcóxi); e

R^3 e R^4 são iguais ou diferentes e cada um é

(1) um átomo de hidrogênio,

(2) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: 1) um átomo de halogênio, 2) um grupo hidroxila, 3) um grupo C_{1-6} alcóxi, e 4) um grupo $-\text{OCO}-\text{C}_{1-6}$ alquila),

(3) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes 1) a 6):

1) um átomo de halogênio,

2) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes se-

lecionados do seguinte grupo: (a) um átomo de halogênio, (b) um grupo hidroxila, e (c) um grupo C₁₋₆ alcóxi),

3) um grupo C₁₋₆ alcóxi (o referido grupo C₁₋₆ alcóxi é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio),

4) um grupo carboxila,

5) um grupo -COO-C₁₋₆ alquila, e

6) um grupo ciano),

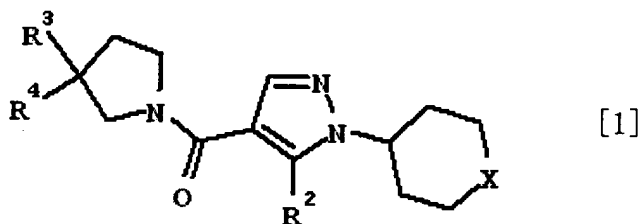
(4) um grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 5 membros ou 6 membros (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: 1) um átomo de halogênio, e 2) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)),

(5) um grupo hidroxila, ou

(6) um grupo C₁₋₆ alcóxi],

ou um sal do mesmo.

2. Composto, caracterizado pelo fato de que é representado pela seguinte fórmula [1]:



em que

-X- é

(1) -N(R¹)- em que R¹ é

1) um átomo de hidrogênio,

2) -CONR⁵R⁶ em que R⁵ e R⁶ são iguais ou diferentes e cada

um é

(a) um átomo de hidrogênio,

(b) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substi-

tuído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo:

- 5
 - a) um grupo hidroxila,
 - b) um átomo de halogênio,
 - c) um grupo carboxila,
 - d) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um átomo de halogênio, (ii) um grupo hidroxila, e (iii) um grupo C₁₋₆ alcóxi), e
- 10
 - e) um grupo C₁₋₆ alcóxi),
 - (c) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes grupos C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um
- 15
 - grupo hidroxila, e (ii) um grupo C₁₋₆ alcóxi)),
 - (d) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo:
- 20
 - a) um grupo hidroxila,
 - b) um átomo de halogênio,
 - c) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) e (2): (1) um átomo de halogênio, e (2) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais,
- 25
 - iguais ou diferentes átomos de halogênio)),
 - d) -NR²⁰R²¹ em que R²⁰ e R²¹ são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C₁₋₆ alquila, ou um grupo -CO-C₁₋₆ alquila, ou R²⁰ e R²¹ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado con-
- 30
 - tendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (i) a (iv):

- (i) um átomo de halogênio,
- (ii) um grupo hidroxila,
- (iii) um grupo oxo, e
- (iv) um grupo C₁₋₆ alcóxi),
- 5 e) um grupo C₁₋₆ alcóxi, e
- f) um grupo carboxila),
- (e) -S(=O)₂-R⁹ em que R⁹ é um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) e (2): (1) um átomo de halogênio, e (2)
- 10 um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)), ou um grupo C₁₋₆ alquila,
- (f) um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou
- 15 mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):
- a) um grupo C₁₋₆ alquila ,
- b) um grupo -CO-C₁₋₆ alquila, e
- c) um grupo oxo),
- (g) um grupo C₁₋₆ alcóxi, ou
- 20 (h) um grupo heterocíclico monocíclico insaturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio),
- or
- (i) R⁵ e R⁶ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de
- 25 nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, ou um grupo heterocíclico que é um anel fundido do referido heterociclo e um anel de carbono (ambos os referidos grupos heterocíclicos são opcionalmente substituídos por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a i):
- 30 a) um átomo de halogênio,
- b) um grupo hidroxila,
- c) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcio-

- nalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um átomo de halogênio, (ii) um grupo hidroxila, e (iii) um grupo C_{1-6} alcóxi),
- d) um grupo carboxila,
- 5 e) um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila,
- f) $-CO-NR^{22}R^{23}$ em que R^{22} e R^{23} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{22} e R^{23} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,
- 10 g) um grupo oxo,
- h) $-NR^{24}R^{25}$ em que R^{24} e R^{25} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila, ou um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, ou R^{24} e R^{25} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, e
- 15 i) um grupo C_{1-6} alcóxi),
- 3) $-COOR^{10}$ em que R^{10} é
- (a) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a d):
- 20 a) um grupo hidroxila,
- b) $-NR^{26}R^{27}$ em que R^{26} e R^{27} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{26} e R^{27} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,
- 25 c) um grupo C_{1-6} alcóxi, e
- d) um grupo arila), ou
- (b) um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):
- 30 a) um grupo C_{1-6} alquila,
- b) um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, e

c) um grupo oxo),

4) $-\text{COR}^{11}$ em que R^{11} é

(a) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes se-

5 lecionados dos seguintes a) a h):

a) um átomo de halogênio,

b) um grupo hidroxila,

c) $-\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$ em que R^{28} e R^{29} são iguais ou diferentes e cada
 10 um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila, um grupo $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ alquila, um grupo $-\text{CO}-\text{cicloalquila}$, ou um grupo $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-6}$ alquila, ou R^{28} e R^{29} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

d) $-\text{CO}-\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$ em que R^{30} e R^{31} são iguais ou diferentes e ca-
 15 da um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{30} e R^{31} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

e) um grupo C_{1-6} alcóxi,

f) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substi-
 20 tuído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um átomo de halogênio, (ii) um grupo hidroxila, (iii) um grupo C_{1-6} alcóxi, e (iv) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de ha-
 logênio)),

g) um grupo carboxila, e

25 h) um grupo arilóxi),

(b) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcio-
 nalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes se-
 lecionados dos seguintes a) e b):

a) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substi-
 30 tuído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) e (2): (1) um átomo de halogênio, e (2) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais,

iguais ou diferentes átomos de halogênio)), e

b) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C_{1-6} alcóxi)),

(c) um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):

a) um grupo C_{1-6} alquila ,

b) um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, e

c) um grupo oxo),

(d) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) a (3): (1) um átomo de halogênio, (2) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio), e (3) um grupo C_{1-6} alcóxi), ou

(e) um grupo carboxila,

f) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (a) a (d):

(a) um grupo carboxila,

(b) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes $-CO-NR^{32}R^{33}$ em que R^{32} e R^{33} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C_{1-6} alcóxi), ou R^{32} e R^{33} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio),

(c) $-CO-NR^{34}R^{35}$ em que R^{34} e R^{35} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila , ou R^{34} e R^{35} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles,

um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, e

(d) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: a) um átomo de halogênio, e b) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio))),

6) um grupo cicloalquila,

7) -S(=O)₂-R¹² em que R¹² é um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio), ou um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: a) um átomo de halogênio, e b) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)),

8) -C(=NCN)-R¹³ em que R¹³ é um grupo C₁₋₆ alquila ,

9) -C(=NCN)NR¹⁴R¹⁵ em que R¹⁴ e R¹⁵ são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C₁₋₆ alquila , ou R¹⁴ e R¹⁵ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

10) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (a) a (f):

(a) um grupo carboxila,

(b) um átomo de halogênio,

(c) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: a) um grupo hidroxila, b) um átomo de halogênio, e c) um grupo C₁₋₆ alcóxi),

(d) -NR³⁸R³⁹ em que R³⁸ e R³⁹ são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C₁₋₆ alquila , um grupo -CO-C₁₋₆ alquila, -CO-NR⁴⁰R⁴¹ em que R⁴⁰ e R⁴¹ são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C₁₋₆ alquila , ou um grupo C₁₋₆ alcóxi, ou

- R^{40} e R^{41} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, ou $-S(=O)_2-R^{42}$ em que R^{42} é um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{38} e R^{39} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles,
- 5 um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais grupos oxo),
- (e) $-CO-NR^{43}R^{44}$ em que R^{43} e R^{44} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{43} e R^{44}
- 10 opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, e
- (f) um grupo $-COO-C_{1-6}$ alquila), ou
- 11) um grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 5 membros ou 6 membros (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (a) a (h):
- 15 (a) um grupo carboxila,
- (b) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):
- 20 a) um átomo de halogênio,
- b) um grupo hidroxila, e
- c) um grupo C_{1-6} alcóxi),
- (c) um grupo cicloalquila,
- 25 (d) um átomo de halogênio,
- (e) $-CO-NR^{45}R^{46}$ em que R^{45} e R^{46} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{45} e R^{46} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,
- 30 (f) um grupo $-COO-C_{1-6}$ alquila,
- (g) um grupo ciano, e
- (h) um grupo C_{1-6} alcóxi)), ou

(2) $-C(R^7R^8)-$ em que R^7 e R^8 são iguais ou diferentes e cada um é

1) um átomo de hidrogênio,

2) $-NR^{16}R^{17}$ em que R^{16} e R^{17} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila, ou $-CO-NR^{36}R^{37}$ em que R^{36} e R^{37} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{36} e R^{37} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, ou R^{16} e R^{17} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

3) $-CONR^{18}R^{19}$ em que R^{18} e R^{19} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais grupos carboxila), ou um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (a) um átomo de halogênio, e (b) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)), ou R^{18} e R^{19} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

4) um grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 5 membros ou 6 membros, ou

5) um grupo carboxila;

R^2 é

(1) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: 1) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (a) um grupo hidroxila, e (b) um grupo C_{1-6} alcóxi), e 2) um grupo C_{1-6} alcóxi); e

R^3 e R^4 são iguais ou diferentes e cada um é

(1) um átomo de hidrogênio,

(2) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: 1) um átomo de halogênio, 2) um grupo hidroxila, 3) um grupo C₁₋₆ alcóxi, e 4) um grupo -OCO-C₁₋₆ alquila),

- 5 (3) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes 1) a 6):

1) um átomo de halogênio,

- 10 2) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (a) um átomo de halogênio, (b) um grupo hidroxila, e (c) um grupo C₁₋₆ alcóxi),

- 15 3) um grupo C₁₋₆ alcóxi (o referido grupo C₁₋₆ alcóxi é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio),

4) um grupo carboxila,

5) um grupo -COO-C₁₋₆ alquila, e

6) um grupo ciano),

- 20 (4) um grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 5 membros ou 6 membros (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: 1) um átomo de halogênio, e 2) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)),

- 25 (5) um grupo hidroxila, ou

(6) um grupo C₁₋₆ alcóxi],

ou um sal do mesmo.

- 30 3. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2, caracterizado pelo fato de que -X- é -C(R⁷R⁸)- em que R⁷ e R⁸ são como definido na reivindicação 1, ou um sal do mesmo.

4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que R⁸ é

1) $-NR^{16}R^{17}$ em que R^{16} e R^{17} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{16} e R^{17} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

5 2) $-CONR^{18}R^{19}$ em que R^{18} e R^{19} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{18} e R^{19} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, ou

 3) um grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 5 membros
10 ou 6 membros,
 ou um sal do mesmo.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que $-X-$ é $-N(R^1)-$ em que R^1 é como definido na reivindicação 1, ou um sal do mesmo.

15 6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2 e 5, caracterizado pelo fato de que R^1 é

1) um átomo de hidrogênio,

2) $-CONR^5R^6$ em que R^5 e R^6 são iguais ou diferentes e cada um é

20 (a) um átomo de hidrogênio,

(b) um grupo arila (o referido grupo arila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo:

a) um grupo hidroxila,

b) um átomo de halogênio,

25 c) um grupo carboxila,

d) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um átomo de halogênio, (ii) um grupo hidroxila, e (iii) um grupo C_{1-6} alcóxi) e

30 e) um grupo C_{1-6} alcóxi),

(c) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes grupos C_{1-6} alqui-

la (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C₁₋₆ alcóxi)),

(d) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo:

a) um grupo hidroxila,

b) um átomo de halogênio,

c) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) e (2): (1) um átomo de halogênio, e (2) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)),

d) -NR²⁰R²¹ em que R²⁰ e R²¹ são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C₁₋₆ alquila, ou um grupo -CO-C₁₋₆ alquila, ou R²⁰ e R²¹ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (i) a (iv):

(i) um átomo de halogênio,

(ii) um grupo hidroxila,

(iii) um grupo oxo, e

(iv) um grupo C₁₋₆ alcóxi),

e) um grupo C₁₋₆ alcóxi, e

f) um grupo carboxila),

(e) -S(=O)₂-R⁹ em que R⁹ é um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) e (2): (1) um átomo de halogênio, e (2) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)), ou um grupo C₁₋₆ alquila, ou

(f) um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):

- 5 a) um grupo C_{1-6} alquila ,
 b) um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, e
 c) um grupo oxo), ou

(g) um grupo heterocíclico monocíclico insaturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio),

10 or

(h) R^5 e R^6 opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a i):

- 15 a) um átomo de halogênio,
 b) um grupo hidroxila,
 c) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C_{1-6} alcóxi),

- 20 d) um grupo carboxila,
 e) um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila,
 f) $-CO-NR^{22}R^{23}$ em que R^{22} e R^{23} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila , ou R^{22} e R^{23} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

- 25 g) um grupo oxo,
 h) $-NR^{24}R^{25}$ em que R^{24} e R^{25} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila , ou um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, ou R^{24} e R^{25} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado con-
- 30

tendo nitrogênio, e

i) um grupo C_{1-6} alcóxi) (contanto que R^5 e R^6 não sejam simultaneamente átomos de hidrogênio),

3) $-COOR^{10}$ em que R^{10} é

5 (a) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a d):

a) um grupo hidroxila,

10 b) $-NR^{26}R^{27}$ em que R^{26} e R^{27} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{26} e R^{27} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

c) um grupo C_{1-6} alcóxi, e

d) um grupo arila), ou

15 (b) um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):

a) um grupo C_{1-6} alquila,

b) um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, e

20 c) um grupo oxo),

4) $-COR^{11}$ em que R^{11} é

(a) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a h):

25 a) um átomo de halogênio,

b) um grupo hidroxila,

c) $-NR^{28}R^{29}$ em que R^{28} e R^{29} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila, um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, um grupo $-CO$ -cicloalquila, ou um grupo $-S(=O)_2-C_{1-6}$ alquila, ou R^{28} e R^{29} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

30 d) $-CO-NR^{30}R^{31}$ em que R^{30} e R^{31} são iguais ou diferentes e ca-

da um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C₁₋₆ alquila , ou R³⁰ e R³¹ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

e) um grupo C₁₋₆ alcóxi,

5 f) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um átomo de halogênio, (ii) um grupo hidroxila, (iii) um grupo C₁₋₆ alcóxi, e (iv) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de ha-
10 logênio)),

g) um grupo carboxila, e

h) um grupo arilóxi),

(b) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes se-
15 lecionados dos seguintes a) e b):

a) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) e (2): (1) um átomo de halogênio, e (2) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais,
20 iguais ou diferentes átomos de halogênio)), e

b) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C₁₋₆ alcóxi)), ou

25 (c) um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):

a) um grupo C₁₋₆ alquila ,

b) um grupo -CO-C₁₋₆ alquila, e

30 c) um grupo oxo),

(d) um grupo arila (o referido grupo arila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) a (3):

(1) um átomo de halogênio, (2) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio), e (3) um grupo C_{1-6} alcóxi), ou

(e) um grupo carboxila,

5 5) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (a) a (d):

(a) um grupo carboxila,

(b) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes $-CO-NR^{32}R^{33}$ em que R^{32} e R^{33} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C_{1-6} alcóxi), ou R^{32} e R^{33} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio),

(c) $-CO-NR^{34}R^{35}$ em que R^{34} e R^{35} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{34} e R^{35} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, e

(d) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: a) um átomo de halogênio, e b) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio))),

6) um grupo cicloalquila,

7) $-S(=O)_2-R^{12}$ em que R^{12} é um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio), ou um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: a) um átomo de halogênio, e b) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um

ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)),

8) $-C(=NCN)-R^{13}$ em que R^{13} é um grupo C_{1-6} alquila ,

9) $-C(=NCN)NR^{14}R^{15}$ em que R^{14} e R^{15} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila , ou R^{14} e R^{15} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

10) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (a) a (f):

(a) um grupo carboxila,

(b) um átomo de halogênio,

(c) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: a) um grupo hidroxila, b) um átomo de halogênio, e c) um grupo C_{1-6} alcóxi),

(d) $-NR^{38}R^{39}$ em que R^{38} e R^{39} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila , um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, $-CO-NR^{40}R^{41}$ em que R^{40} e R^{41} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila , ou um grupo C_{1-6} alcóxi, ou R^{40} e R^{41} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, ou $-S(=O)_2-R^{42}$ em que R^{42} é um grupo C_{1-6} alquila , ou R^{38} e R^{39} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais grupos oxo),

(e) $-CO-NR^{43}R^{44}$ em que R^{43} e R^{44} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila , ou R^{43} e R^{44} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, e

(f) um grupo $-COO-C_{1-6}$ alquila), ou

11) um grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 5 mem-

bro ou 6 membros (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (a) a (h):

- (a) um grupo carboxila,
- 5 (b) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):
- a) um átomo de halogênio,
- b) um grupo hidroxila, e
- 10 c) um grupo C₁₋₆ alcóxi),
- (c) um grupo cicloalquila, e
- (d) um átomo de halogênio,
- (e) -CO-NR⁴⁵R⁴⁶ em que R⁴⁵ e R⁴⁶ são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C₁₋₆ alquila, ou R⁴⁵ e R⁴⁶
- 15 opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,
- (f) um grupo -COO-C₁₋₆ alquila,
- (g) um grupo ciano, e
- (h) um grupo C₁₋₆ alcóxi),
- 20 ou um sal do mesmo.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2 e 5, caracterizado pelo fato de que R¹ é

- 1) -CONR⁵R⁶ em que R⁵ e R⁶ são iguais ou diferentes e cada um é
- 25 (a) um átomo de hidrogênio,
- (b) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo:
- a) um grupo hidroxila,
- 30 b) um átomo de halogênio,
- c) um grupo carboxila,
- d) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcio-

- nalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um átomo de halogênio, (ii) um grupo hidroxila, e (iii) um grupo C₁₋₆ alcóxi), e
- e) um grupo C₁₋₆ alcóxi),
- 5 (c) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes grupos C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C₁₋₆ alcóxi)),
- 10 (d) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo:
- a) um grupo hidroxila,
- b) um átomo de halogênio,
- 15 c) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) e (2): (1) um átomo de halogênio, e (2) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)),
- 20 d) -NR²⁰R²¹ em que R²⁰ e R²¹ são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C₁₋₆ alquila, ou um grupo -CO-C₁₋₆ alquila, ou R²⁰ e R²¹ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído
- 25 por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (i) a (iv):
- (i) um átomo de halogênio,
- (ii) um grupo hidroxila,
- (iii) um grupo oxo, e
- 30 (iv) um grupo C₁₋₆ alcóxi),
- e) um grupo C₁₋₆ alcóxi, e
- f) um grupo carboxila),

- (e) $-S(=O)_2-R^9$ em que R^9 é um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) e (2): (1) um átomo de halogênio, e (2) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)), ou um grupo C_{1-6} alquila, ou
- (f) um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):
- 10 a) um grupo C_{1-6} alquila,
- b) um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, e
- c) um grupo oxo),
- (g) um grupo C_{1-6} alcóxi, ou
- (h) um grupo heterocíclico monocíclico insaturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio), ou
- 15 (i) R^5 e R^6 opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a i):
- 20 a) um átomo de halogênio,
- b) um grupo hidroxila,
- c) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C_{1-6} alcóxi),
- 25 d) um grupo carboxila,
- e) um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila,
- 30 f) $-CO-NR^{22}R^{23}$ em que R^{22} e R^{23} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{22} e R^{23} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles,

um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

g) um grupo oxo,

h) $-NR^{24}R^{25}$ em que R^{24} e R^{25} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila, ou um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, ou R^{24} e R^{25} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, e

i) um grupo C_{1-6} alcóxi) (contanto que R^5 e R^6 não sejam qualquer combinação de substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um átomo de hidrogênio, e (ii) um grupo C_{1-6} alquila não substituído),

2) $-COOR^{10}$ em que R^{10} é

(a) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a d):

a) um grupo hidroxila,

b) $-NR^{26}R^{27}$ em que R^{26} e R^{27} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{26} e R^{27} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

c) um grupo C_{1-6} alcóxi, e

d) um grupo arila), ou

(b) um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):

a) um grupo C_{1-6} alquila,

b) um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, e

c) um grupo oxo),

3) $-COR^{11}$ em que R^{11} é

(a) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a h):

a) um átomo de halogênio,

b) um grupo hidroxila,

c) $-NR^{28}R^{29}$ em que R^{28} e R^{29} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila, um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, um grupo $-CO$ -cicloalquila, ou um grupo $-S(=O)_2-C_{1-6}$ alquila, ou R^{28} e R^{29} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

d) $-CO-NR^{30}R^{31}$ em que R^{30} e R^{31} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{30} e R^{31} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

e) um grupo C_{1-6} alcóxi,

f) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um átomo de halogênio, (ii) um grupo hidroxila, (iii) um grupo C_{1-6} alcóxi, e (iv) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)),

g) um grupo carboxila, e

h) um grupo arilóxi),

(b) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) e b):

a) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) e (2): (1) um átomo de halogênio, e (2) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)), e

b) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C_{1-6} alcóxi)), ou

(c) um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitro-

gênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):

- a) um grupo C_{1-6} alquila ,
- b) um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, e
- 5 c) um grupo oxo),
- (d) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) a (3): (1) um átomo de halogênio, (2) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio), e (3) um grupo C_{1-6} alcóxi), ou
- 10 (e) um grupo carboxila,
- 4) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (a) a (d):
- 15 (a) um grupo carboxila,
- (b) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes $-CO-NR^{32}R^{33}$ em que R^{32} e R^{33} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C_{1-6} alcóxi), ou R^{32} e R^{33} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio),
- 20 (c) $-CO-NR^{34}R^{35}$ em que R^{34} e R^{35} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila , ou R^{34} e R^{35} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, e
- 25 (d) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: a) um átomo de halogênio, e b) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio))),
- 30

5) um grupo cicloalquila,

6) $-S(=O)_2-R^{12}$ em que R^{12} é um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio), ou um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: a) um átomo de halogênio, e b) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)),

7) $-C(=NCN)-R^{13}$ em que R^{13} é um grupo C_{1-6} alquila ,

8) $-C(=NCN)NR^{14}R^{15}$ em que R^{14} e R^{15} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila , ou R^{14} e R^{15} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, ou

9) um grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 5 membros ou 6 membros (o referido grupo heterocíclico é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (a) a (g):

(a) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):

a) um átomo de halogênio,

b) um grupo hidroxila, e

c) um grupo C_{1-6} alcóxi),

(b) um grupo cicloalquila,

(c) um átomo de halogênio,

(d) $-CO-NR^{45}R^{46}$ em que R^{45} e R^{46} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila , ou R^{45} e R^{46} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

(e) um grupo $-COO-C_{1-6}$ alquila,

(f) um grupo ciano, e

(g) um grupo C_{1-6} alcóxi),

ou um sal do mesmo.

8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2 e 5, caracterizado pelo fato de que R^1 é

1) $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ em que R^5 e R^6 são iguais ou diferentes e cada um é

5 (a) um átomo de hidrogênio,
(b) um grupo arila (o referido grupo arila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo:

a) um grupo hidroxila,
b) um átomo de halogênio,
10 c) um grupo carboxila,
d) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um átomo de halogênio, (ii) um grupo hidroxila, e (iii) um grupo C_{1-6} alcóxi), e

15 e) um grupo C_{1-6} alcóxi),
(c) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes grupos C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um
20 grupo hidroxila, e (ii) um grupo C_{1-6} alcóxi)),

(d) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo:

a) um grupo hidroxila,
25 b) um átomo de halogênio,
c) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) e (2): (1) um átomo de halogênio, e (2) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)),
30

d) $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ em que R^{20} e R^{21} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila, ou um grupo $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$

alquila, ou R^{20} e R^{21} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes

5 tes (i) a (iv):

(i) um átomo de halogênio,

(ii) um grupo hidroxila,

(iii) um grupo oxo, e

(iv) um grupo C_{1-6} alcóxi),

10 e) um grupo C_{1-6} alcóxi, e

f) um grupo carboxila),

(e) $-S(=O)_2-R^9$ em que R^9 é um grupo arila (o referido grupo arila

é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) e (2): (1) um átomo de halogênio, e (2)

15 um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)), ou um grupo C_{1-6} alquila, ou

(f) um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):

a) um grupo C_{1-6} alquila, e

b) um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, e

c) um grupo oxo), ou

(g) um grupo heterocíclico monocíclico insaturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)

, ou

(h) R^5 e R^6 opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a i):

30

- a) um átomo de halogênio,
 b) um grupo hidroxila,
 c) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C₁₋₆ alcóxi),
 d) um grupo carboxila,
 e) um grupo -CO-C₁₋₆ alquila,
 f) -CO-NR²²R²³ em que R²² e R²³ são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C₁₋₆ alquila, ou R²² e R²³ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,
 g) um grupo oxo,
 h) -NR²⁴R²⁵ em que R²⁴ e R²⁵ são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C₁₋₆ alquila, ou um grupo -CO-C₁₋₆ alquila, ou R²⁴ e R²⁵ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, e
 i) um grupo C₁₋₆ alcóxi) (contanto que R⁵ e R⁶ não sejam simultaneamente átomos de hidrogênio),
 2) -COOR¹⁰ em que R¹⁰ é
 (a) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a d):
 a) um grupo hidroxila,
 b) -NR²⁶R²⁷ em que R²⁶ e R²⁷ são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C₁₋₆ alquila, ou R²⁶ e R²⁷ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,
 c) um grupo C₁₋₆ alcóxi, e
 d) um grupo arila), ou
 (b) um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitro-

gênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):

- a) um grupo C_{1-6} alquila ,
- b) um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, e
- 5 c) um grupo oxo),
- 3) $-COR^{11}$ em que R^{11} é
 - (a) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a h):
- 10 a) um átomo de halogênio,
- b) um grupo hidroxila,
- c) $-NR^{28}R^{29}$ em que R^{28} e R^{29} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila , um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, um grupo $-CO-cicloalquila$, ou um grupo $-S(=O)_2-C_{1-6}$ alquila, ou R^{28}
- 15 e R^{29} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,
- d) $-CO-NR^{30}R^{31}$ em que R^{30} e R^{31} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila , ou R^{30} e R^{31} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles,
- 20 um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,
- e) um grupo C_{1-6} alcóxi,
- f) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um átomo de halogênio, (ii) um grupo hidroxila, (iii) um grupo C_{1-6} alcóxi, e (iv) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)),
- 25 g) um grupo carboxila, e
- h) um grupo arilóxi),
- 30 (b) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) e b):

a) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) e (2): (1) um átomo de halogênio, e (2) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)), e

b) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C₁₋₆ alcóxi)), ou

(c) um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):

a) um grupo C₁₋₆ alquila ,

b) um grupo -CO-C₁₋₆ alquila, e

c) um grupo oxo),

(d) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) a (3): (1) um átomo de halogênio, (2) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio), e (3) um grupo C₁₋₆ alcóxi), ou

(e) um grupo carboxila,

4) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (a) a (d):

(a) um grupo carboxila,

(b) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes -CO-NR³²R³³ em que R³² e R³³ são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C₁₋₆ alcóxi), ou R³² e R³³ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles,

um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio),

(c) $-\text{CO}-\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ em que R^{34} e R^{35} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{34} e R^{35} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles,

5 um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, e

(d) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: a) um átomo de halogênio, e b) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio))),

10

5) um grupo cicloalquila,

6) $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{12}$ em que R^{12} é um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio), ou um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: a) um átomo de halogênio, e b) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)),

15

7) $-\text{C}(=\text{NCN})-\text{R}^{13}$ em que R^{13} é um grupo C_{1-6} alquila,

20

8) $-\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ em que R^{14} e R^{15} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{14} e R^{15} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, ou

9) um grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 5 membros ou 6 membros (o referido grupo heterocíclico é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (a) a (g):

25

(a) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):

30

a) um átomo de halogênio,

b) um grupo hidroxila, e

c) um grupo C_{1-6} alcóxi),

- (b) um grupo cicloalquila,
 - (c) um átomo de halogênio,
 - (d) $-\text{CO}-\text{NR}^{45}\text{R}^{46}$ em que R^{45} e R^{46} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{45} e R^{46} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,
 - (e) um grupo $-\text{COO}-\text{C}_{1-6}$ alquila,
 - (f) um grupo ciano, e
 - (g) um grupo C_{1-6} alcóxi),
- 10 ou um sal dos mesmos.

9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que R^2 é um grupo ciclopropila ou um grupo 1-metilciclopropila, ou um sal dos mesmos.

10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que R^3 e R^4 são iguais ou diferentes e cada um é

- (1) um átomo de hidrogênio,
- (2) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: 1) um átomo de halogênio, e 2) um grupo $-\text{OCO}-\text{C}_{1-6}$ alquila),
- (3) um grupo arila (o referido grupo arila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes 1) a 5):

1) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (a) um átomo de halogênio, e (b) um grupo hidroxila),

2) um grupo C_{1-6} alcóxi (o referido grupo C_{1-6} alcóxi é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio),

3) um grupo carboxila,

4) um grupo $-\text{COO}-\text{C}_{1-6}$ alquila, e

5) um grupo ciano), ou

(4) um grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 5 membros ou 6 membros (o referido grupo heterocíclico é substituído por um ou

mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: 1) um átomo de halogênio, e 2) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)),

- 5 (contanto que R³ e R⁴ não sejam simultaneamente átomos de hidrogênio), ou um sal dos mesmos.

11. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R¹ é

- 10 1) -CONR⁵R⁶ em que R⁵ e R⁶ são iguais ou diferentes e cada um é

(a) um átomo de hidrogênio,

(b) um grupo arila (o referido grupo arila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo:

- 15 a) um grupo hidroxila,
b) um átomo de halogênio,
c) um grupo carboxila,
d) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um átomo de halogênio, (ii) um grupo hidroxila, e (iii) um grupo C₁₋₆ alcóxi), e
- 20 e) um grupo C₁₋₆ alcóxi),

- (c) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes grupos C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C₁₋₆ alcóxi)),
- 25

(d) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo:

- 30 a) um grupo hidroxila,
b) um átomo de halogênio,
c) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substi-

tuído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) e (2): (1) um átomo de halogênio, e (2) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)),

- 5 d) -NR²⁰R²¹ em que R²⁰ e R²¹ são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C₁₋₆ alquila, ou um grupo -CO-C₁₋₆ alquila, ou R²⁰ e R²¹ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado con-
10 tendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguin-
tes (i) a (iv):

(i) um átomo de halogênio,

(ii) um grupo hidroxila,

(iii) um grupo oxo, e

15 (iv) um grupo C₁₋₆ alcóxi,

e) um grupo C₁₋₆ alcóxi, e

f) um grupo carboxila),

- (e) -S(=O)₂-R⁹ em que R⁹ é um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituin-
20 tes selecionados dos seguintes (1) e (2): (1) um átomo de halogênio, e (2) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substitu-
ído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)), ou um gru-
po C₁₋₆ alquila, ou

- (f) um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitro-
25 gênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):

a) um grupo C₁₋₆ alquila,

b) um grupo -CO-C₁₋₆ alquila, e

c) um grupo oxo),

30 (g) um grupo C₁₋₆ alcóxi, ou

(h) um grupo heterocíclico monocíclico insaturado contendo ni-
trogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um

ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio), ou

- (i) R^5 e R^6 opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a i):

- a) um átomo de halogênio,
 - b) um grupo hidroxila,
 - c) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um átomo de halogênio, (ii) um grupo hidroxila, e (iii) um grupo C_{1-6} alcóxi),
 - d) um grupo carboxila,
 - e) um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila,
 - f) $-CO-NR^{22}R^{23}$ em que R^{22} e R^{23} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{22} e R^{23} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,
 - g) um grupo oxo,
 - h) $-NR^{24}R^{25}$ em que R^{24} e R^{25} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila, ou um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, ou R^{24} e R^{25} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, e
 - i) um grupo C_{1-6} alcóxi) (contanto que R^5 e R^6 não sejam simultaneamente átomos de hidrogênio),
- 2) $-COOR^{10}$ em que R^{10} é
- (a) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a d):
 - a) um grupo hidroxila,
 - b) $-NR^{26}R^{27}$ em que R^{26} e R^{27} são iguais ou diferentes e cada

um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{26} e R^{27} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

c) um grupo C_{1-6} alcóxi, e

5

d) um grupo arila), ou

(b) um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):

a) um grupo C_{1-6} alquila,

10

b) um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, e

c) um grupo oxo),

3) $-COR^{11}$ em que R^{11} é

(a) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a h):

15

a) um átomo de halogênio,

b) um grupo hidroxila,

c) $-NR^{28}R^{29}$ em que R^{28} e R^{29} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila, um grupo $-CO-C_{1-6}$ alquila, um grupo $-CO$ -cicloalquila, ou um grupo $-S(=O)_2-C_{1-6}$ alquila, ou R^{28} e R^{29} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

20

d) $-CO-NR^{30}R^{31}$ em que R^{30} e R^{31} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{30} e R^{31}

25

opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

e) um grupo C_{1-6} alcóxi,

f) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um átomo de halogênio, (ii) um grupo hidroxila, (iii) um grupo C_{1-6} alcóxi, e (iv) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de ha-

30

logênio)),

g) um grupo carboxila, e

h) um grupo arilóxi),

(b) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) e b):

a) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) e (2): (1) um átomo de halogênio, e (2) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)), e

b) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C₁₋₆ alcóxi)), ou

(c) um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):

a) um grupo C₁₋₆ alquila ,

b) um grupo -CO-C₁₋₆ alquila, e

c) um grupo oxo),

(d) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (1) a (3): (1) um átomo de halogênio, (2) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio), e (3) um grupo C₁₋₆ alcóxi), ou

(e) um grupo carboxila,

4) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (a) a (d):

(a) um grupo carboxila,

(b) um grupo cicloalquila (o referido grupo cicloalquila é opcio-

nalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes $-\text{CO}-\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$ em que R^{32} e R^{33} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: (i) um grupo hidroxila, e (ii) um grupo C_{1-6} alcóxi), ou R^{32} e R^{33} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio),

(c) $-\text{CO}-\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ em que R^{34} e R^{35} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{34} e R^{35} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, e

(d) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: a) um átomo de halogênio, e b) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio))),

5) um grupo cicloalquila,

6) $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{12}$ em que R^{12} é um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio), ou um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: a) um átomo de halogênio, e b) um grupo C_{1-6} alquila (o referido grupo C_{1-6} alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes átomos de halogênio)),

7) $-\text{C}(=\text{NCN})-\text{R}^{13}$ em que R^{13} é um grupo C_{1-6} alquila,

8) $-\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ em que R^{14} e R^{15} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{14} e R^{15} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio,

9) um grupo arila (o referido grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (a)a(f):

(a) um grupo carboxila,

(b) um átomo de halogênio,

(c) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados do seguinte grupo: a) um grupo hidroxila, b) um átomo de halogênio, e c) um grupo C₁₋₆ alcóxi),

(d) -NR³⁸R³⁹ em que R³⁸ e R³⁹ são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C₁₋₆ alquila, um grupo -CO-C₁₋₆ alquila, -CO-NR⁴⁰R⁴¹ em que R⁴⁰ e R⁴¹ são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo C₁₋₆ alquila, ou um grupo C₁₋₆ alcóxi, ou R⁴⁰ e R⁴¹ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, ou -S(=O)₂-R⁴² em que R⁴² é um grupo C₁₋₆ alquila), ou R³⁸ e R³⁹ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio (o referido grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais grupos oxo),

(e) -CO-NR⁴³R⁴⁴ em que R⁴³ e R⁴⁴ são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C₁₋₆ alquila, ou R⁴³ e R⁴⁴ opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio, e

(f) um grupo -COO-C₁₋₆ alquila), ou

10) um grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 5 membros ou 6 membros (o referido grupo heterocíclico é substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes (a) a (h):

(a) um grupo carboxila,

(b) um grupo C₁₋₆ alquila (o referido grupo C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes substituintes selecionados dos seguintes a) a c):

a) um átomo de halogênio,

b) um grupo hidroxila, e

c) um grupo C₁₋₆ alcóxi),

- (c) um grupo cicloalquila,
 (d) um átomo de halogênio,
 (e) $-\text{CO}-\text{NR}^{45}\text{R}^{46}$ em que R^{45} e R^{46} são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-6} alquila, ou R^{45} e R^{46} opcionalmente formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ligado a eles, um grupo heterocíclico monocíclico saturado contendo nitrogênio),
 (f) um grupo $-\text{COO}-\text{C}_{1-6}$ alquila,
 (g) um grupo ciano, e
 (h) um grupo C_{1-6} alcóxi),
 ou um sal dos mesmos.
12. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que é selecionado do seguinte:
- (1) 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-3-(piridin-3-il)pirrolidina,
 (2) cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
 (3) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-fluorofenilcarbamoil)]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(piridin-3-il)pirrolidina,
 (4) 1-[1-(1-carbamoilpiperidin-4-il)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
 (5) 1-{1-[1-(2-carboxifenilcarbamoil)]piperidin-4-il}-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
 (6) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-hidroximetilfenilcarbamoil)]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
 (7) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(1-hidroximetilciclopropilcarbamoil)]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
 (8) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-hidroxietilcarbamoil)]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
 (9) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-hidróxi-1,1-dimetiletilcarbamoil)]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
 (10) 1-{1-[1-(2-acetilaminoetilcarbamoil)]piperidin-4-il}-5-

- ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
 (11) cloridrato de 1-{1-[1-(2-aminoetilcarbamoil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
 (12) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(1,1-dioxotiomorfolina-4-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
 5 (13) cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-dimetilaminoetilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
 10 (14) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
 (15) 1-{1-[1-(azetidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
 (16) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(3-hidroxipirrolidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
 15 (17) cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-piperidin-1-il-etilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
 (18) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
 20 (19) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(3,3-difluoropirrolidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
 25 (20) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(3-hidroxiazetidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
 (21) 1-(5-ciclopropil-1-{1-[(R)-3-hidroxipirrolidina-1-carbonil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
 30 (22) 1-(5-ciclopropil-1-{1-[(S)-3-hidroxipirrolidina-1-carbonil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

- (23) 1-(5-ciclopropil-1-{1-[(S)-2-hidróxi-1-metiletilcarbamoil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 5 (24) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-hidroximetilpiperidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (25) 1-{1-[1-(4-carboxipiperidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 10 (26) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(3-oxopiperazina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (27) 1-(5-ciclopropil-1-{1-[(S)-2-hidroximetilpirrolidina-1-carbonil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 15 (28) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(3-hidroximetilazetidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (29) cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-metilpiperazina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 20 (30) cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-isopropilpiperazina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (31) 1-{1-[1-(4-acetilpiperazina-1-carbonil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 25 (32) 1-(5-ciclopropil-1-{1-[(R)-3-hidroxipiperidina-1-carbonil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (33) 1-{1-[1-(4-carbamoilpiperidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 30 (34) 1-{1-[1-(3-carbamoilazetidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (35) Cloridrato de 1-{1-[1-(4-aminopiperidina-1-

carbonil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(36) Cloridrato de 1-{1-[1-(3-aminopirrolidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(37) Cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(piperidin-4-il-carbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(38) Cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-dimetilaminopiperidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(39) 1-{1-[1-(4-acetilaminopiperidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(40) 1-{1-[1-(3-acetilaminopirrolidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(41) Cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(3-dimetilaminopirrolidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(42) Cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(1-metilpiperidin-4-il-carbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(43) 1-{1-[1-(1-acetilpiperidin-4-il-carbamoil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(44) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-oxopiperidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(45) 1-{1-[1-(3-acetilaminoazetidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(46) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(3-oxopirrolidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(47) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(48) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidina-1-

carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(49) 1-(5-ciclopropil-1-{1-[(S)-1-hidroximetil-2-metilpropilcarbamoil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(50) 1-(1-{1-[(S)-1-benzil-2-hidroxietilcarbamoil]piperidin-4-il}-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(51) 1-(5-ciclopropil-1-{1-[(S)-2-hidróxi-1-feniletilcarbamoil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(52) 1-(5-ciclopropil-1-{1-[(S)-1-hidroximetil-3-metilbutilcarbamoil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(53) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-hidroxifenilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(54) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(1-hidroximetilciclopentilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(55) 1-[1-(1-benzenossulfonilaminocarbonil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(56) 1-[5-ciclopropil-1-(1-metanossulfonilaminocarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(57) 1-[5-ciclopropil-1-(1-metoxicarbonilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(58) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-hidroxietoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(59) Cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-dimetilaminoetoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(60) Cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-piperidin-1-il-etoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

- (61) Cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(piperidin-4-il-oxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 5 (62) Cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(1-metilpiperidin-4-il-oxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (63) 1-{1-[1-(1-acetilpiperidin-4-il-oxicarbonil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 10 (64) 1-[1-(1-ciclopropanocarbonilpiperidin-4-il)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (65) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 15 (66) 1-(5-ciclopropil-1-{1-[1-(4-fluorofenil)ciclopropanocarbonil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (67) Cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-dimetilaminoacetil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 20 (68) 1-{1-[1-(2-acetilaminoacetil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (69) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(1-metilciclopropanocarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (70) 1-{1-[1-(2-acetilamino-2-metilpropionil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 25 (71) 1-(1-{1-[(S)-2-acetilaminopropionil]piperidin-4-il}-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (72) 1-(1-{1-[(S)-2-acetilamino-3-metilbutiril]piperidin-4-il}-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (73) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(3,3,3-trifluoropropionil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 30 (74) 1-(5-ciclopropil-1-{1-[(S)-5-oxopirrolidina-2-carbonil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-

trifluorometilfenil))pirrolidina,

(75) 1-{1-[1-(3-acetilaminopropionil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil))pirrolidina,

(76) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(3-hidróxi-2,2-dimetilpropionil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil))pirrolidina,

(77) Cloridrato de 1-{1-[1-(2-aminoacetil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil))pirrolidina,

(78) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(1-hidroximetilciclopropanocarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil))pirrolidina,

(79) Cloridrato de 1-{1-[1-(2-amino-2-metilpropionil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil))pirrolidina,

(80) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-hidroxibutiril)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil))pirrolidina,

(81) Cloridrato de 1-(5-ciclopropil-1-{1-[(S)-pirrolidina-2-carbonil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil))pirrolidina,

(82) Cloridrato de 1-(5-ciclopropil-1-{1-[(S)-1-metilpirrolidina-2-carbonil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil))pirrolidina,

(83) Cloridrato de 1-{1-[1-(3-aminopropionil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil))pirrolidina,

(84) Cloridrato de 1-(1-{1-[(S)-2-amino-3-metilbutiril]piperidin-4-il}-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil))pirrolidina,

(85) Cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-metilaminoacetil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil))pirrolidina,

(86) Cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(piperidina-4-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil))pirrolidina,

(87) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-isobutirilaminoacetil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil))pirrolidina,

- (88) 1-{1-[1-(2-ciclopropanocarbonilaminoacetil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (89) 1-(1-{1-[1-(S)-1-acetilpirrolidina-2-carbonil]piperidin-4-il}-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 5 (90) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-metanossulfonilaminoacetil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (91) 1-{1-[1-(1-acetilpiperidina-4-carbonil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (92) Cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(1-metilpiperidina-4-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 10 (93) 1-{1-[1-(3-carbamoilpropionil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (94) Cloridrato de 1-[1-(1-carbamoilmetilpiperidin-4-il)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 15 (95) Cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(1-metilcarbamoilmetilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (96) Cloridrato de 1-[1-[1-(1-carbamoil-1-metiletil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 20 (97) Cloridrato de 1-{1-[1-(2-carbamoiletil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (98) Cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(1-ciclopropilmetilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 25 (99) Cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (100) Cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(1-dimetilcarbamoilmetilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 30 (101) Cloridrato de 1-[1-(1-carboximetilpiperidin-4-il)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (102) Cloridrato de 1-[1-(1-carboxietilpiperidin-4-il)-5-ciclopropil-

- 1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
 (103) Cloridrato de 1-{1-[1-(1-carbamoiletil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
 (104) Cloridrato de 1-{1-[1-(2-carbóxi-2-metilpropil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
 5 (105) Cloridrato de 1-{1-[1-(2-carbamoil-2-metilpropil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
 (106) Cloridrato de 1-{1-[1-(1-carbamoilciclopropilmetil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
 10 (107) Cloridrato de 1-(5-ciclopropil-1-{1-[1-(2-hidroxietilcarbamoil)ciclopropilmetil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
 (108) 1-[5-ciclopropil-1-(1-trifluorometanossulfonilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
 15 (109) 1-(5-ciclopropil-1-[1-(2,2,2-trifluoroetanossulfonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
 (110) 1-{1-[1-(1-cianoiminoetil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
 20 (111) 1-(1-{1-[cianoimino(metilamino)metil]piperidin-4-il}-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
 (112) 1-{1-[1-(N-cianocarbamimidoil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
 (113) Ácido 4-(4-{5-ciclopropil-4-[3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina-1-carbonil]pirazol-1-il}piperidin-1-il)benzoico,
 25 (114) Ácido 3-(4-{5-ciclopropil-4-[3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina-1-carbonil]pirazol-1-il}piperidin-1-il)benzoico,
 (115) Ácido 5-(4-{5-ciclopropil-4-[3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina-1-carbonil]pirazol-1-il}piperidin-1-il)tiofeno-2-carboxílico,
 30 (116) Ácido 2-(4-{5-ciclopropil-4-[3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina-1-carbonil]pirazol-1-il}piperidin-1-il)tiazol-4-

carboxílico,

(117) Cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

5 (118) Cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(5-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(119) Cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(5-hidroximetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

10 (120) Cloridrato de 1-{5-ciclopropil-1-[1-(5-trifluorometil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(121) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-fluorofenilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(R)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(122) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(1-metilciclopropilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(R)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(123) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(1-isopropilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(R)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

20 (124) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-fluorofenilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(125) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(1-isopropilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

25 (126) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(1-metilciclopropilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,

(127) Cloridrato de (-)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroximetil-1-{5-(1-metilciclopropil)-1-[1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}pirrolidina,

(128) Cloridrato de (+)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroximetil-1-{5-(1-metilciclopropil)-1-[1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}pirrolidina,

(129) Cloridrato de 1-[5-ciclopropil-1-(1-pirazin-2-il-piperidin-4-il)-

- 1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (130) 1-[1-(trans-4-carbamoilciclo-hexil)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (131) 1-[5-ciclopropil-1-(trans-4-ureidociclo-hexil)-1H-pirazol-4-carbonil]-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- 5 (132) 1-{5-ciclopropil-1-[trans-4-(1H-tetrazol-5-il)ciclo-hexil]-1H-pirazol-4-carbonil}-[(S)-3-(2-trifluorometilfenil)]pirrolidina,
- (133) 1-{5-(1-metilciclopropil)-1-[1-(4-trifluorometilfenilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(piridin-3-il)pirrolidina,
- 10 (134) 1-{1-[1-(2-fluorofenilcarbamoil)piperidin-4-il]-5-(1-metoxiciclopropil)-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina,
- (135) 1-{1-[1-(2-fluorofenilcarbamoil)piperidin-4-il]-5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-4-carbonil}-3-fenil-3-trifluorometil-pirrolidina,
- 15 (136) 3-(2-clorofenil)-1-{5-ciclopropil-1-[1-(2,4-difluorofenilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}pirrolidina,
- (137) 3-(2-cloropiridin-3-il)-1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-fluorofenilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}pirrolidina,
- (138) 1-{1-[1-(2-fluorofenilcarbamoil)piperidin-4-il]-5-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(piridin-3-il)pirrolidina,
- 20 (139) 1-{5-ciclo-hexil-1-[1-(2-fluorofenilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(piridin-3-il)pirrolidina,
- (140) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-fluorofenilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(2-trifluorometoxifenil)pirrolidina,
- 25 (141) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-trifluorometilfenilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina,
- (142) 1-(5-ciclopropil-1-{1-[(S)-1-carbóxi-2-metil-propil)metilcarbamoil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina,
- 30 (143) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-fluorofenilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-3-metóxi-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina,

- (144) 1-{1-[1-(2-fluorofenilcarbamoil)piperidin-4-il]-5-(1-hidroximetilciclopropil)-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina,
- 5 (145) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(tiazol-2-ilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina,
- (146) 1-{1-[1-(isopropoxycarbamoil)piperidin-4-il]-5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina,
- (147) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-fluorobenzilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina,
- 10 (148) 1-{1-[1-(2,3-di-hidroindol-1-carbonil)piperidin-4-il]-5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(piridin-3-il)pirrolidina,
- (149) 1-{1-[1-(2,3-di-hidro[1,4]oxazina-4-carbonil)piperidin-4-il]-5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(piridin-3-il)pirrolidina,
- (150) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2,6-dicloropiridin-3-ilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina,
- 15 (151) 1-{5-(1-metilciclopropil)-1-[1-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepina-1-carbonil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(piridin-3-il)pirrolidina,
- 20 (152) 4-(4-{5-ciclopropil-4-[3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina-1-carbonil]pirazol-1-il)piperidin-1-il)benzoato de etila,
- (153) 1-[1-(1-benziloxycarbonil-piperidin-4-il)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-3-(piridin-3-il)pirrolidina,
- (154) 1-{1-[1-(3-carbóxi-3-metil-butiril)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina,
- 25 (155) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-fenoxiacetil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(piridin-3-il)pirrolidina,
- (156) 1-{1-[1-(3-clorobenzoil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(piridin-3-il)pirrolidina,
- 30 (157) 1-{1-[1-(2-clorobenzoil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(piridin-3-il)pirrolidina,
- (158) 1-[5-ciclopropil-1-(1-oxalilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-

- carbonil]-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina,
- (159) 1-{1-[1-(4-clorobenzoil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(piridin-3-il)pirrolidina,
- (160) 1-(5-ciclopropil-1-{1-[2-(4-fluorofenil)acetil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-3-(piridin-3-il)pirrolidina,
- 5 (161) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(3-trifluorometilbenzoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(piridin-3-il)pirrolidina,
- (162) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(3-metoxibenzoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(piridin-3-il)pirrolidina,
- 10 (163) Cloridrato de 1-{1-[1-(4-fluorobenzil)piperidin-4-il]-5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina,
- (164) 1-[1-(1-benzenossulfonil-piperidin-4-il)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-3-(piridin-3-il)pirrolidina,
- (165) 1-{1-[1-(4-carbamoilfenil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina,
- 15 (166) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-hidroximetilfenil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina,
- (167) 1-{1-[1-(5-carbamoil-piridin-2-il)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina,
- 20 (168) 1-{1-[1-(4-aminofenil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina,
- (169) 1-(5-ciclopropil-1-{1-[4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)fenil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina,
- (170) 1-(5-ciclopropil-1-{1-[4-(3-metoxiureido)fenil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carbonil)-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina,
- 25 (171) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(4-metanossulfonilaminofenil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina,
- (172) 1-[1-(1-etoxicarbamoilpiperidin-4-il)-5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-4-carbonil]-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina,
- 30 (173) 1-[1-(5-cloropiridin-2-il)azetidin-3-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina,

- (174) 1-{1-[1-(5-cloro-piridin-2-il)piperidin-4-il]-5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-4-carbonil}-3-metoximetil-3-fenilpirrolidina,
- (175) 1-{1-[1-(5-ciano-piridin-2-il)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina,
- 5 (176) Cloridrato de 3-(2-acetoxietil)-3-(4-fluorofenil)-1-{5-(1-metilciclopropil)-1-[1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}pirrolidina,
- (177) Cloridrato de {(3S*,4R*)-3-metil-1-{5-(1-metilciclopropil)-1-[1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}-4-fenilpirrolidina,
- 10 (178) 6-(4-{5-ciclopropil-4-[3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina-1-carbonil]pirazol-1-il}piperidin-1-il)nicotinato de metila,
- (179) 2-{1-[5-(1-metilciclopropil)-1-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]pirrolidin-3-il}benzoato de metila,
- (180) Cloridrato de 3-(2-hidroximetilfenil)-1-{5-(1-metilciclopropil)-1-[1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}pirrolidina,
- 15 (181) 1-[5-ciclopropil-1-(1-piridin-2-il-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-3-hidróxi-3-(piridin-3-il)pirrolidina,
- (182) 1-{1-[1-(4-acetilaminofenil)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina,
- 20 (183) 4-(4-{5-ciclopropil-4-[3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina-1-carbonil]pirazol-1-il}piperidin-1-il)-3-fluorobenzoato de sódio,
- (184) 3-(2-cianofenil)-1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-fluorofenilcarbamoil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}pirrolidina,
- 25 (185) Cloridrato de 3-hidroximetil-1-{1-[1-(4-metoxipirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-4-carbonil}-3-fenilpirrolidina,
- (186) Cloridrato de 3-(3,5-difluorofenil)-3-hidroximetil-1-{5-(1-metilciclopropil)-1-[1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonil}pirrolidina,
- 30 (187) 1-{1-[1-(3-cloro-piridin-2-il)piperidin-4-il]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(piridin-3-il)pirrolidina,
- (188) 1-{5-ciclopropil-1-[1-(2-fluorofenilcarbamoil)piperidin-4-il]-

1H-pirazol-4-carbonil}-3-(tiazol-2-il)pirrolidina,

(189) Ácido (S)-2-[(trans-4-{5-ciclopropil-4-[3-(2-trifluorometilfenil)-pirrolidina-1-carbonil]-pirazol-1-il}-ciclo-hexanocarbonil)-metil-amino]-3-metilbutírico,

5 (190) 1-{5-(1-metilciclopropil)-1-[trans-4-(2-fluorofenilcarbamoil)ciclo-hexil]-1H-pirazol-4-carbonil}-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina, e

(191) Ácido cis-4-{5-(1-metilciclopropil)-4-[3-(2-trifluorometilfenil)-pirrolidina-1-carbonil]-pirazol-1-il}-ciclo-hexanocarboxílico..

10 13. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12 ou um sal do mesmo.

14. Inibidor de 11bHSD1, caracterizado pelo fato de que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12 ou um sal do mesmo.

15 15. Agente para o tratamento ou profilaxia de uma patologia envolvendo glicocorticoide, caracterizado pelo fato de que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12 ou um sal do mesmo.

20 16. Agente de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que a patologia envolvendo glicocorticoide é:

(1) uma doença metabólica incluindo diabetes, resistência à insulina, complicações diabéticas, obesidade, hiperlipidemia, hipertensão ou fígado adiposo,

25 (2) a síndrome metabólica,

(3) um evento vascular fatal incluindo infarto cardíaco ou apoplexia cerebral,

(4) hiperorexia,

(5) uma doença neurodisfuncional incluindo disgnosia, doenças neurodegenerativas, distúrbios emocionais, esquizofrenia ou estimulação de apetite,

(6) uma doença associada com função imune diminuída,

(7) glaucoma, ou

(8) osteoporose.

5 17. Método de inibir 11 β HSD1, caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma quantidade farmacologicamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12 ou um sal do mesmo.

10 18. Método de tratar ou prevenir uma patologia envolvendo glicocorticoide, caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma quantidade farmacologicamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12 ou um sal do mesmo.

19. Método de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que a patologia envolvendo glicocorticoide é:

15 (1) uma doença metabólica incluindo diabetes, resistência à insulina, complicações diabéticas, obesidade, hiperlipidemia, hipertensão ou fígado adiposo,

(2) a síndrome metabólica,

(3) um evento vascular fatal incluindo infarto cardíaco ou apoplexia cerebral,

(4) hiperorexia,

20 (5) uma doença neurodisfuncional incluindo disgnosia, doenças neurodegenerativas, distúrbios emocionais, esquizofrenia ou estimulação de apetite,

(6) uma doença associada com função imune diminuída,

(7) glaucoma, ou

25 (8) osteoporose.

20. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para a produção de um inibidor de 11 β HSD1.

30 21. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para a produção de um agente para o tratamento ou profilaxia de uma patologia envolvendo glicocorticoide.

22. Uso de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que a patologia envolvendo glicocorticoide é:

5 (1) uma doença metabólica incluindo diabetes, resistência à insulina, complicações diabéticas, obesidade, hiperlipidemia, hipertensão ou fígado adiposo,

(2) a síndrome metabólica,

(3) um evento vascular fatal incluindo infarto cardíaco ou apoplexia cerebral,

(4) hiperorexia,

10 (5) uma doença neurodisfuncional incluindo disgnosia, doenças neurodegenerativas, distúrbios emocionais, esquizofrenia ou estimulação de apetite,

(6) uma doença associada com função imune diminuída,

(7) glaucoma, ou

15 (8) osteoporose.

23. Embalagem comercial, caracterizada pelo fato de que compreende um assunto escrito estabelecendo que a composição farmacêutica, como definida na reivindicação 13, pode ou deve ser usada para o tratamento ou profilaxia de uma doença selecionada de:

20 (1) uma doença metabólica incluindo diabetes, resistência à insulina, complicações diabéticas, obesidade, hiperlipidemia, hipertensão ou fígado adiposo,

(2) a síndrome metabólica,

25 (3) um evento vascular fatal incluindo infarto cardíaco ou apoplexia cerebral,

(4) hiperorexia,

(5) uma doença neurodisfuncional incluindo disgnosia, doenças neurodegenerativas, distúrbios emocionais, esquizofrenia ou estimulação de apetite,

30 (6) uma doença associada com função imune diminuída,

(7) glaucoma, ou

(8) osteoporose.

24. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que é usada em combinação com 1 a 3 agentes selecionados dos seguintes (1) a (5):

- 5 (1) um agente para o tratamento ou profilaxia de hiperlipidemia,
 (2) um agente para o tratamento ou profilaxia de obesidade,
 (3) um agente para o tratamento ou profilaxia de diabetes,
 (4) um agente para o tratamento ou profilaxia de complicações
 diabéticas,
 (5) um agente para o tratamento ou profilaxia de hipertensão.

10 25. Inibidor de 11 β HSD1 de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que é usado em combinação com 1 a 3 agentes selecionados dos seguintes (1) a (5):

- (1) um agente para o tratamento ou profilaxia de hiperlipidemia,
 (2) um agente para o tratamento ou profilaxia de obesidade,
15 (3) um agente para o tratamento ou profilaxia de diabetes,
 (4) um agente para o tratamento ou profilaxia de complicações
 diabéticas,
 (5) um agente para o tratamento ou profilaxia de hipertensão.

20 26. Agente de acordo com a reivindicação 15 ou 16, caracterizado pelo fato de que deve ser usado em combinação com 1 a 3 agentes selecionados dos seguintes (1) a (5):

- (1) um agente para o tratamento ou profilaxia de hiperlipidemia,
 (2) um agente para o tratamento ou profilaxia de obesidade,
 (3) um agente para o tratamento ou profilaxia de diabetes,
25 (4) um agente para o tratamento ou profilaxia de complicações
 diabéticas,
 (5) um agente para o tratamento ou profilaxia de hipertensão.

30 27. Método de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que também compreende administrar 1 a 3 agentes selecionados dos seguintes (1) a (5):

- (1) um agente para o tratamento ou profilaxia de hiperlipidemia,
 (2) um agente para o tratamento ou profilaxia de obesidade,

- (3) um agente para o tratamento ou profilaxia de diabetes,
(4) um agente para o tratamento ou profilaxia de complicações diabéticas,
(5) um agente para o tratamento ou profilaxia de hipertensão.
- 5 28. Agente farmacêutico, caracterizado pelo fato de que compreende 1 a 3 agentes selecionados dos seguintes (1) a (5) e um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12 ou um sal do mesmo em combinação :
- 10 (1) um agente para o tratamento ou profilaxia de hiperlipidemia,
(2) um agente para o tratamento ou profilaxia de obesidade,
(3) um agente para o tratamento ou profilaxia de diabetes,
(4) um agente para o tratamento ou profilaxia de complicações diabéticas,
(5) um agente para o tratamento ou profilaxia de hipertensão.
- 15 29. Método de tratar ou prevenir a patologia envolvendo glicocorticoide de acordo com a reivindicação 18 ou 19, caracterizado pelo fato de que também compreende administrar 1 a 3 agentes selecionados dos seguintes (1) a (5):
- 20 (1) um agente para o tratamento ou profilaxia de hiperlipidemia,
(2) um agente para o tratamento ou profilaxia de obesidade,
(3) um agente para o tratamento ou profilaxia de diabetes,
(4) um agente para o tratamento ou profilaxia de complicações diabéticas,
(5) um agente para o tratamento ou profilaxia de hipertensão.
- 25 30. Uso de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que deve ser combinado com o uso de 1 a 3 agentes selecionados dos seguintes (1) a (5):
- 30 (1) um agente para o tratamento ou profilaxia de hiperlipidemia,
(2) um agente para o tratamento ou profilaxia de obesidade,
(3) um agente para o tratamento ou profilaxia de diabetes,
(4) um agente para o tratamento ou profilaxia de complicações diabéticas,

(5) um agente para o tratamento ou profilaxia de hipertensão.

31. Uso de acordo com a reivindicação 21 ou 22, caracterizado pelo fato de que deve ser combinado com o uso de 1 a 3 agentes selecionados dos seguintes (1) a (5):

5 (1) um agente para o tratamento ou profilaxia de hiperlipidemia,
 (2) um agente para o tratamento ou profilaxia de obesidade,
 (3) um agente para o tratamento ou profilaxia de diabetes,
 (4) um agente para o tratamento ou profilaxia de complicações
 diabéticas,

10 (5) um agente para o tratamento ou profilaxia de hipertensão.

32. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que é usada para impedir o nível de glicocorticoide sanguíneo de aumentar usando em combinação com um agente farmacêutico elevando o nível de Glicocorticoide sanguíneo.

15 33. Inibidor de 11 β HSD1 de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que é usado para impedir o nível de glicocorticoide sanguíneo de aumentar usando em combinação com um agente farmacêutico que eleva o nível de Glicocorticoide sanguíneo.

20 34. Método de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que também compreende administrar um agente farmacêutico que eleva o nível de Glicocorticoide sanguíneo.

25 35. Uso de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que é para impedir o nível de Glicocorticoide sanguíneo de aumentar usando em combinação com um agente farmacêutico que eleva o nível de Glicocorticoide sanguíneo.

36. Método para impedir o nível de Glicocorticoide sanguíneo de aumentar, caracterizado pelo fato de que compreende administrar um agente farmacêutico que eleva o nível de glicocorticoide sanguíneo e o inibidor de 11 β HSD1 como definido na reivindicação 14.

30 37. Composto, caracterizado pelo fato de que é 2-[(S)-2-nitro-1-(2-trifluorometilfenil)etil]malonato de dimetila.

38. Composto, caracterizado pelo fato de que é (S)-2-oxo-4-(2-

trifluorometilfenil)pirrolidina-3-carboxilato de metila.

39. Composto, caracterizado pelo fato de que é (S)-4-(2-trifluorometilfenil)pirrolidin-2-ona.

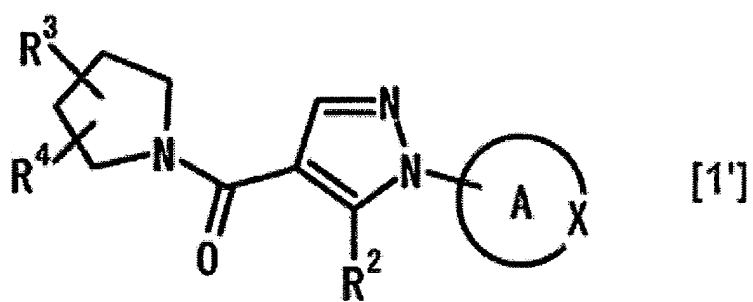
40. Composto, caracterizado pelo fato de que é (S)-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina ou um sal do mesmo.

41. Método para produzir 2-[(S)-2-nitro-1-(2-trifluorometilfenil)etil]malonato de dimetila, caracterizado pelo fato de que compreende uma etapa para reagir 1-((E)-2-nitrovinil)-2-trifluorometilbenzeno com malonato de dimetila na presença de 1-(3,5-bis-trifluorometilfenil)-3-((1S,2S)-2-dimetilaminociclo-hexil)-tiouréia.

42. Método para produzir (S)-2-oxo-4-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina-3-carboxilato de metila, caracterizado pelo fato de que compreende uma etapa para redução e fechamento de anel de 2-[(S)-2-nitro-1-(2-trifluorometilfenil)etil]malonato de dimetila.

43. Método para produzir (S)-4-(2-trifluorometilfenil)pirrolidin-2-ona, caracterizado pelo fato de que compreende uma etapa para hidrólise e descarboxilação de (S)-2-oxo-4-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina-3-carboxilato de metila.

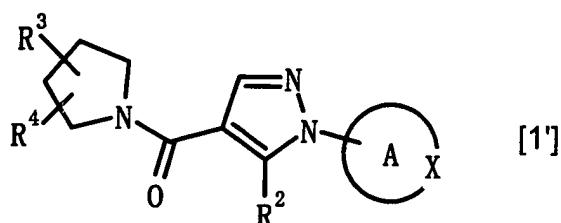
44. Método para produzir um sal de (S)-3-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina, caracterizado pelo fato de que compreende uma etapa para reduzir (S)-4-(2-trifluorometilfenil)pirrolidin-2-ona e uma etapa para tratar o composto resultante com um ácido para formar um sal.



RESUMO

Patente de Invenção: "COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS, INIBIDOR DE 11bHSD1, AGENTE FARMACÊUTICO, USO DOS REFERIDOS COMPOSTOS, EMBALAGEM COMERCIAL E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA".

A presente invenção fornece um composto representado pela seguinte fórmula [1'] ou um sal do mesmo:



em que o anel A, R², R³, R⁴ e X são como definido na descrição, e um agente para o tratamento ou profilaxia de uma patologia envolvendo glicocorticoide, ou um inibidor de 11bHSD1, contendo o composto ou um sal do mesmo.