

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

(21) **PI 0620386-8 A2**

\*BRPI0620386A2\*

(22) Data de Depósito: 18/12/2006  
(43) **Data da Publicação: 20/12/2011**  
(RPI 2137)

**(51) Int.Cl.:**  
**A61P 3/04**  
**A61P 3/10**  
**A61K 45/06**

**(54) Título:** COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO A COMBINAÇÃO DE UM ANTAGONISTA DE H<sub>3</sub>/AGONISTA INVERSO E UM SUPRESSOR DE APETITE E USO DA REFERIDA COMPOSIÇÃO

**(30) Prioridade Unionista:** 21/12/2005 US 60/752,323

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

**(72) Inventor(es):** Enrico P. Veltri, Jean E. Lachowicz, Joyce J. Hwa, Kevin D. McCormick, Margaret Van Heek, Michael P. Graziano, Michael Y. Berlin, Robert G. Aslanian, Timothy J. Kowalski

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

**(86) Pedido Internacional:** PCT US2006048223 de 18/12/2006

**(87) Publicação Internacional:** WO 2007/075555de 05/07/2007

**(57) Resumo:** COMPOSIÇÃO COMPREENDO A COMBINAÇÃO DE UM ANTAGONISTA DE H<sub>3</sub>/AGONISTA INVERSO E UM SUPRESSOR DE APETITE E USO DA REFERIDA COMPOSIÇÃO. A presente invenção refere-se a composições farmacêuticas compreendendo combinações terapêuticas compreendendo: um ou mais antagonistas de H<sub>3</sub>/agonistas inversos; um ou mais supressores de apetite selecionados do grupo que consiste em antagonistas de CB<sub>1</sub>/agonistas inversos, sibutramina, fentermina e topiramato; e opcionalmente um ou mais inibidores de HMG-CoA reductase. A invenção também refere-se a medicamentos e kits compreendendo as composições farmacêuticas da presente invenção, e métodos de tratar obesidade, distúrbios relacionados a obesidade e diabetes usando as composições farmacêuticas da presente invenção.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÃO COMPREENDO A COMBINAÇÃO DE UM ANTAGONISTA DE H<sub>3</sub>/AGONISTA INVERSO E UM SUPRESSOR DE APETITE E USO DA REFERIDA COMPOSIÇÃO**".

5 CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se às composições farmacêuticas compreendendo combinações terapêuticas compreendendo: um ou mais antagonistas de H<sub>3</sub>/agonistas inversos; um ou mais supressores de apetite selecionados do grupo que consiste em antagonistas de CB<sub>1</sub>/agonistas inversos, sibutramina, fentermina e topiramato; e opcionalmente um ou mais inibidores de HMG-CoA reductase. A invenção também refere-se aos medicamentos e kits compreendendo as composições farmacêuticas da presente invenção, e métodos de tratar obesidade, distúrbios relacionados à obesidade e diabetes usando as composições farmacêuticas da presente invenção.

15 ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Os receptores de histamina, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub> e H<sub>4</sub> foram caracterizados por seu comportamento farmacológico. Os receptores de H<sub>1</sub> são aqueles que medeiam a resposta antagonizada por anti-histaminas convencionais. Receptores de H<sub>1</sub> estão presentes, por exemplo, no íleo, na pele, e no músculo liso bronquial de seres humanos e similares mamíferos. As respostas mediadas por receptor de H<sub>2</sub> mais proeminentes são a secreção de ácido gástrico em mamíferos e os efeitos cronotrópicos em átrios mamíferos isolados. Os receptores de H<sub>4</sub> são expressos primariamente em eosinófilos e mastócitos e foram mostrados estar envolvidos na quimiotaxia de ambos os tipos de célula.

25 Na periferia, sítios de receptor de H<sub>3</sub> são encontrados em nervos simpáticos onde eles modulam a neurotransmissão do simpático e atenuam uma variedade de respostas de órgãos de terminação sob controle do sistema nervoso simpático. Especificamente, ativação de receptor de H<sub>3</sub> através de histamina atenua o fluxo de norepinefrina para vasos de resistência e capacidade, causando vasodilatação. Além disso, em roedores, receptores de H<sub>3</sub> periféricos são expressos em tecido adiposo marrom, sugerindo que eles  
30 possam estar envolvidos na regulação de termogênese.

Receptores de H<sub>3</sub> estão também presentes no CNS. Expressão de receptor de H<sub>3</sub> é observada em córtex cerebral, formação hipocampal, hipotálamo e outras partes do cérebro humano e animal. Receptores de H<sub>3</sub> são expressados em neurônios histaminérgicos onde eles funcionam como autorreceptores e, em neurônios envolvidos em outros sistemas neurotransmissores onde eles funcionam como heterorreceptores. Em ambos os casos, ativação de receptor de H<sub>3</sub> resulta em inibição pré-sináptica de liberação de neurotransmissor. No caso particular de neurônios histaminérgicos, receptores de H<sub>3</sub> foram implicados na regulação de tom de histamina hipotálamica, que por sua vez foi associado à modulação de sono, processos alimentares e cognitivos no cérebro humano (vide, por exemplo, Leurs *et al.*, *Nature Reviews, Drug Discovery*, 4, (2005), 107).

É também conhecido e foi descrito na literatura que histamina está envolvida na regulação de processos cognitivos e de memória no cérebro humano (vide, por exemplo, *Life Sciences*, 72, (2002), 409-414). Por conseguinte, modulação indireta da função cerebral histaminérgica através dos receptores de H<sub>3</sub> centrais pode ser um meio para modular estes processos. Classes diferentes de ligantes de receptor de H<sub>3</sub> foram descritas e seu uso para doenças neurológicas e psiquiátricas foi sugerido (vide, por exemplo, Publicação de Patente US N° 20040224953, Publicação Internacional N° WO2004089373, Publicação Internacional N° WO2004101546). Antagonistas de receptor de H<sub>3</sub> podem ser úteis em tratar várias condições neuropsiquiátricas onde déficits cognitivos são uma parte integrante da doença, especificamente ADHD, esquizofrenia e doença de Alzheimer.

Antagonistas de receptor de H<sub>3</sub> de imidazol são bem-conhecidos na técnica. Mais recentemente, antagonistas de receptor de H<sub>3</sub> de não-imidazol foram revelados nas patentes US 6.720.328 e 6.849.621, e nas Publicações Publicadas de Pedido US 2004/0097483, 2004/0048843 e 2004/0019099.

US 5.869.479 revela composições para o tratamento dos sintomas de rinite alérgica usando uma combinação de pelo menos um antagonista de receptor de H<sub>1</sub> de histamina e pelo menos um antagonista de recep-

tor de H<sub>3</sub> de histamina.

WO 95/14007 revela os antagonistas de receptor de H<sub>3</sub> do tipo imidazol.

WO 99/24405 revela ligantes de receptor de H<sub>3</sub> do tipo imidazol.

5 US 5.869.479 revela composições para o tratamento dos sintomas de rinite alérgica usando uma combinação de pelo menos um antagonista de receptor de H<sub>1</sub> de histamina e pelo menos um antagonista de receptor de H<sub>3</sub> de histamina.

10 Inibidores de HMG-CoA reductase, por exemplo, estatinas tais como lovastatina, sinvastatina, pravastatina, atorvastatina, fluvastatina, e resuvastatina, tardam a progressão das lesões ateroscleróticas nas artérias coronárias e carótida. Sinvastatina, atorvastatina e pravastatina foram também mostradas reduzir o risco de eventos de cardiopatia coronariana em  
15 pacientes com hipercolesterolemia e/ou cardiopatia coronariana aterosclerótica (CHD).

Sinvastatina é mundialmente comercializada, e vendida nos EUA sob o nome comercial ZOCOR®. Métodos para fazer a mesma são descritos nas Patentes U.S N° 4.444.784; 4.916.239; 4.820.850; entre outras publicações de patente e de literatura.

20 O receptor de CB<sub>1</sub> é um dos receptores neuromoduladores mais abundantes no cérebro, e é expresso em níveis altos no hipocampo, córtex, cerebelo, e gânglios basais (por exemplo, Wilson *et al.*, Science, 2002, vol. 296, 678-682). Antagonistas de receptor de CB<sub>1</sub> seletivos, por exemplo derivados de pirazol tais como rimonabanto, podem ser usados para tratar várias condições, tais como obesidade e síndrome metabólica (por exemplo,  
25 Bensaïd *et al.*, Molecular Pharmacology, 2003 vol. 63, N° 4, páginas 908-914; Trillou *et al.*, Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2002 vol. 284, R345-R353; Kirkham, Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2002 vol. 284, R343-R344; Sanofi-Aventis Publication, Bear Stearns Conference, Nova Iorque, 14 de setembro de 2004; Nicole Cranois e Jean-Marc Podvin, Sanofi-Synthelabo, resultados de relato de boletim de imprensa dos  
30 resultados de RIO-LIPIDS AND STRATUS-US Study, American College of

Cardiology Annual Meeting, Nova Orleans, 9 de março de 2004;), distúrbios neuroinflamatórios (por exemplo, Adam, *et al.*, *Expert Opin. Ther. Patents*, 2002, vol. 12, Nº 10, 1475-1489), distúrbios cognitivos, psicose, vício, distúrbios gastrointestinais (por exemplo, Lange *et al.*, *J. Med. Chem.* 2004, vol. 47, 627-643) e condições cardiovasculares (por exemplo, Porter *et al.*, *Pharmacology and Therapeutics*, 2001 vol. 90, 45-60).

Recentemente, foi mostrado que tratamento de sujeitos com antagonistas de receptor de CB<sub>1</sub> (por exemplo, rimonabanto) pode aumentar os níveis de colesterol de lipoproteína de densidade alta (HDL-C) no soro, diminuir os níveis de triglicerídeo e diminuir a circunferência da cintura em pacientes (Publicação de Sanofi-Aventis, Bear Stearns Conference, Nova Iorque, 14 de setembro de 2004, páginas 19-24).

Sibutramina foi mostrada reduzir aporte alimentício (por exemplo, Halford *et al.*, *British Journal of Pharmacology* 1994, 114: Proc Suppl (387P); Stricker-Krongrad *et al.*, *International Journal of Obesity* 1995, 19: Suppl 2 (145)) e aumentar consumo de oxigênio e temperatura central do corpo (Connoley *et al.*, *British Journal of Pharmacology* 1994, 114:Proc Suppl (388P)).

Fentermina é um supressor de apetite usado para tratar obesidade (por exemplo, D. Craddock, *Drugs* 1976; 11:378).

WO 2004/110368 descreve terapias de combinação para o tratamento de hipertensão compreendendo a combinação de um agente antiobesidade e um agente anti-hipertensivo.

WO 2005/000217 descreve terapias de combinação para o tratamento de dislipidemia compreendendo a administração de uma combinação de um agente antiobesidade e um agente antidislipidêmico.

WO 2004/110375 descreve terapias de combinação para o tratamento de diabetes compreendendo a administração de uma combinação de um agente antiobesidade e um agente antidiabético.

US 2004/0122033 descreve terapias de combinação para o tratamento de obesidade compreendendo a administração de uma combinação de um supressor de apetite e/ou intensificadores de taxa metabólica e/ou

inibidores de absorção de nutrientes. US 2004/0229844 descreve terapias de combinação para tratar aterosclerose compreendendo a administração de uma combinação de ácido nicotínico ou outro agonista de receptor de ácido nicotínico e um antagonista de receptor de DP.

5                   Porém, nenhuma das patentes, pedidos de patente publicados ou artigos acima expressamente descrevem a combinação de um antagonista de H<sub>3</sub>/agonista inverso com um supressor de apetite selecionado do grupo que consiste em um antagonista de CB<sub>1</sub> (por exemplo, rimonabanto), sibutramina, fentermina e topiramato.

10                   U.S. 6.437.147, 6.756.384, e 2003/0135056 descrevem combinações de compostos heterocíclicos de imidazo que ligam ao receptor de H<sub>3</sub> com agentes antiobesidade ou agentes reguladores de apetite, incluindo sibutramina, fentermina, topiramato, lovastatina, pravastatina, e sinvastatina. Porém, os compostos da U.S. 6.437.147, 6.756.384, e 2003/0135056 que  
15 ligam ao receptor de H<sub>3</sub> são diferentes dos antagonistas de H<sub>3</sub>/agonistas inversos das Fórmulas (I)-(VI) da presente invenção.

                  U.S. 6.673.829 e 2003/0130253 descrevem combinações de derivados de aminoazetidina, pirrolidina, e de piperidina que ligam ao receptor de H<sub>3</sub> com agentes antiobesidade ou agentes reguladores de apetite, incluindo sibutramina, fentermina, topiramato, lovastatina, pravastatina, e sinvastatina. Porém, os compostos da U.S. 6.673.829 e 2003/0130253 que  
20 ligam ao receptor de H<sub>3</sub> são diferentes dos antagonistas de H<sub>3</sub>/agonistas inversos das Fórmulas (I)-(VI) da presente invenção.

                  U.S. 6.417.218 e 2002/0058659 descrevem combinações de compostos de imidazol que ligam ao receptor de H<sub>3</sub> com agentes antiobesidade ou agentes reguladores de apetite, incluindo sibutramina, fentermina, topiramato, lovastatina, pravastatina, e sinvastatina. Porém, os compostos da U.S. 6.417.218 e 2002/0058659 que ligam ao receptor de H<sub>3</sub> são diferentes dos antagonistas de H<sub>3</sub>/agonistas inversos das Fórmulas (I)-(VI) da presente invenção.  
25  
30

                  U.S. 2004/0248938 e 2003/0186963 descrevem combinações de piperidinas substituídas que ligam ao receptor de H<sub>3</sub> com agentes antiobesi-

dade ou agentes reguladores de apetite, incluindo sibutramina, fentermina, topiramato, lovastatina, pravastatina, e sinvastatina. Porém, os compostos da U.S. 2004/0248938 e 2003/0186963 que ligam ao receptor de H<sub>3</sub> são diferentes dos antagonistas de H<sub>3</sub>/agonistas inversos das Fórmulas (I)-(VI) da presente invenção.

### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Em uma modalidade, a presente invenção é direcionada a uma composição compreendendo um ou mais supressores de apetite selecionados do grupo que consiste em antagonistas de CB<sub>1</sub>/agonistas inversos (por exemplo, rimonabanto), sibutramina, fentermina, e topiramato, em combinação com um ou mais intensificadores de taxa metabólica compreendendo um antagonista de H<sub>3</sub>/agonista inverso das Fórmulas (I)-(VIII) (como definidas aqui).

Em outra modalidade, a presente invenção é direcionada a uma composição farmacêutica compreendendo um ou mais supressores de apetite selecionados do grupo que consiste em antagonistas de CB<sub>1</sub>/agonistas inversos (por exemplo, rimonabanto), sibutramina, fentermina, e topiramato, em combinação com um ou mais intensificadores de taxa metabólica compreendendo um antagonista de H<sub>3</sub>/agonista inverso das Fórmulas (I)-(VIII) (como definidas aqui), e pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável.

Em outra modalidade, a presente invenção é direcionada a uma composição farmacêutica compreendendo um ou mais supressores de apetite selecionados do grupo que consiste em antagonistas de CB<sub>1</sub>/agonistas inversos (por exemplo, rimonabanto), sibutramina, fentermina, e topiramato, em combinação com um ou mais intensificadores de taxa metabólica compreendendo um antagonista de H<sub>3</sub>/agonista inverso, e um ou mais inibidores de HMG-CoA reductase.

Em outra modalidade, a presente invenção é direcionada a um método de tratar obesidade ou um distúrbio relacionado a obesidade. O método compreende administrar ao paciente uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo um ou mais supressores de apetite seleciona-

dos do grupo que consiste em antagonistas de CB<sub>1</sub>/agonistas inversos (por exemplo, rimonabanto), sibutramina, fentermina, e topiramato, em combinação com um ou mais intensificadores de taxa metabólica compreendendo um antagonista de H<sub>3</sub>/agonista inverso das Fórmulas (I)-(VIII) (como definidas aqui).

Em outra modalidade, a presente invenção é direcionada a um método de tratar obesidade ou um distúrbio relacionado a obesidade. O método compreende administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um ou mais supressores de apetite selecionados do grupo que consiste em antagonistas de CB<sub>1</sub>/agonistas inversos (por exemplo, rimonabanto), sibutramina, fentermina, e topiramato, em combinação com um ou mais intensificadores de taxa metabólica compreendendo um antagonista de H<sub>3</sub>/inverso, e um ou mais inibidores de HMG-CoA reductase.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Como usado acima, e ao longo desta descrição, os termos a seguir, a menos que do contrário indicado, devem ser entendidos para ter os significados a seguir:

Um "paciente" é um mamífero humano ou não-humano. Em uma modalidade, um paciente é um humano. Em outra modalidade, um paciente é um mamífero não-humano, incluindo, mas não limitado a, um macaco, cachorro, babuíno, reso, camundongo, rato, cavalo, gato ou coelho. Em outra modalidade, um paciente é um animal de companhia, incluindo mas não limitado a um cachorro, gato, coelho, cavalo ou furão. Em uma modalidade, um paciente é um cachorro. Em outra modalidade, um paciente é um gato.

"Alquila" significa um grupo hidrocarboneto alifático que pode ser reto ou ramificado e compreendendo cerca de 1 a cerca de 20 átomos de carbono na cadeia. Os grupos alquila podem conter cerca de 1 a cerca de 12 átomos de carbono na cadeia, e em outra modalidade, os grupos alquila podem conter cerca de 1 a cerca de 6 átomos de carbono na cadeia. Ramificado significa que um ou mais grupos alquila inferior tais como metila, etila ou propila, estão ligado a uma cadeia de alquila linear. "Alquila inferior" significa um grupo tendo cerca de 1 a cerca de 6 átomos de carbono na cadeia que

pode ser reta ou ramificada. O termo "alquila substituída" significa que o grupo alquila pode ser substituído por um ou mais substituintes que podem ser os mesmos ou diferentes, cada substituinte sendo independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, alquila, arila, cicloalquila, ciano, hidróxi, alcóxi, alquiltio, amino, -NH(alquila), -NH(cicloalquila), -N(alquila)<sub>2</sub>, carbóxi e -C(O)O-alquila. Exemplos não-limitativos de grupos alquila adequados incluem metila, etila, n-propila, isopropila e t-butila.

"Alquilenos" significa um grupo difuncional obtido por remoção de um átomo de hidrogênio de um grupo alquila que é definido acima. Exemplos não-limitativos de alquilenos incluem metileno (isto é, -CH<sub>2</sub>-), etileno (isto é, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- ou -CH(CH<sub>3</sub>)-), propileno (isto é, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, ou -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-), butileno (isto é, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-, etc.). "Alquilenos inferiores" significa um grupo tendo cerca de 1 a cerca de 6 átomos de carbono na cadeia que pode ser reta ou ramificada.

"Alquenilas" significa um grupo hidrocarboneto contendo pelo menos uma ligação dupla de carbono-carbono e que pode ser reto ou ramificado e compreendendo cerca de 2 a cerca de 15 átomos de carbono na cadeia. Grupos alquenilas podem ter cerca de 2 a cerca de 12 átomos de carbono na cadeia; e em outra modalidade, cerca de 2 a cerca de 6 átomos de carbono na cadeia. Ramificado significa que um ou mais grupos alquila inferiores tais como metila, etila ou propila, estão ligados a uma cadeia de alquenila linear. "Alquenilas inferiores" significa cerca de 2 a cerca de 6 átomos de carbono na cadeia que pode estar reta ou ramificada. O termo "alquenila substituída" significa que o grupo alquenila pode ser substituído por um ou mais substituintes que podem ser os mesmos ou diferentes, cada substituinte sendo independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, alquila, arila, cicloalquila, ciano, alcóxi, e -S(alquila). Exemplos não-limitativos de grupos alquenilas adequados incluem etenila, propenila (isto é, alila), n-butenila, 3-metilbut-2-enila, n-pentenila, octenila e decenila.

"Alquilenos" significa um grupo difuncional obtido por remoção de um hidrogênio de um grupo alquenila que é acima definido. Exemplos

não-limitativos de alquenileno incluem  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ , e  $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ .

"Alquinila" significa um grupo hidrocarboneto contendo pelo menos uma ligação tripla de carbono-carbono e que pode ser reto ou ramificado e compreendendo cerca de 2 a cerca de 15 átomos de carbono na cadeia. Grupos alquinila podem ter cerca de 2 a cerca de 12 átomos de carbono na cadeia, e em outra modalidade, cerca de 2 a cerca de 4 átomos de carbono na cadeia. Ramificado significa que um ou mais grupos alquila inferior tais como metila, etila ou propila, estão ligados a uma cadeia de alquinila linear.

"Alquinila inferior" significa cerca de 2 a cerca de 6 átomos de carbono na cadeia que pode ser reta ou ramificada. Exemplos não-limitativos de grupos alquinila adequados incluem etinila, propinila, 2-butinila e 3-metilbutinila. O termo "alquinila substituída" significa que o grupo alquinila pode ser substituído por um ou mais substituintes que podem ser os mesmos ou diferentes, cada substituinte sendo independentemente selecionado do grupo que consiste em alquila, arila e cicloalquila.

"Alquinileno" significa um grupo difuncional obtido por remoção de um hidrogênio de um grupo alquinila que é acima definido. Exemplos não-limitativos de alquenileno incluem  $-\text{C}\equiv\text{C}-$  e  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$ .

"Arila" significa um sistema de anel aromático monocíclico ou multicíclico compreendendo cerca de 6 a cerca de 14 átomos de carbono, em outra modalidade, cerca de 6 a cerca de 10 átomos de carbono. O grupo arila pode ser opcionalmente substituído com um ou mais "substituintes do sistema de anel" que podem ser os mesmos ou diferentes, e são como definidos aqui. Exemplos não-limitativos de grupos arila adequados incluem fenila e naftila.

"Heteroarila" significa um sistema de anel aromático monocíclico ou multicíclico compreendendo cerca de 5 a cerca de 14 átomos no anel, e em outra modalidade, cerca de 5 a cerca de 10 átomos no anel em que um ou mais dos átomos do anel são um elemento diferente de carbono, por exemplo nitrogênio, oxigênio ou enxofre, sozinho ou em combinação. Heteroarilas podem conter cerca de 5 a cerca de 6 átomos no anel. A "heteroarila"

pode ser opcionalmente substituída por um ou mais "substituintes do sistema de anel" que podem ser os mesmos ou diferentes, e são como definidos aqui. O prefixo aza, oxa ou tia antes do nome-raiz de heteroarila significa que pelo menos um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre respectivamente, está presente como um átomo do anel. Um átomo de nitrogênio de uma heteroarila pode ser opcionalmente oxidado com o N-óxido correspondente. Exemplos não-limitativos de heteroarilas adequadas incluem piridila, pirazinila, furanila, tienila, pirimidinila, piridona (incluindo piridonas N-substituídas), isoxazolila, isotiazolila, oxazolila, tiazolila, pirazolila, furazanila, pirrolila, pirazolila, triazolila, 1,2,4-tiadiazolila, pirazinila, piridazinila, quinoxalinila, ftalazinila, oxindolila, imidazo[1,2-a]piridinila, imidazo[2,1-b]tiazolila, benzofurazanila, indolila, azaindolila, benzimidazolila, benzotienila, quinolinila, imidazolila, tienopiridila, quinazolinila, tienopirimidinila, pirrolopiridila, imidazopiridila, isoquinolinila, benzoazaindolila, 1,2,4-triazinila, benzotiazolila e similares. O termo "heteroarila" também refere-se às metades de heteroarila parcialmente saturadas tais como, por exemplo, tetra-hidroisoquinolila, tetra-hidroquinolila, indazolila, e similares em que haja pelo menos um anel aromático.

"Alquileno-arila" (ou aril-alkileno-) significa um grupo em que a arila e alquileno são como previamente descritos. A ligação à metade de origem é através do alquileno. A metade de alquileno pode ser ligada a uma ou mais metades de arila. Alquileno-arilas podem compreender um grupo alquileno inferior. Exemplos não-limitativos de grupos alquileno-arilas adequados incluem benzila, 2-fenetila, 2,2-difeniletileno e naftalenilmetila.

"Alquilarila" significa um grupo alquil-arila em que a alquila e arila são como previamente descritas. Alquilarilas podem compreender um grupo alquila inferior. Exemplos não-limitativos de grupos alquilarilas adequados incluem tolila e xilila. A ligação à metade de origem é através da arila.

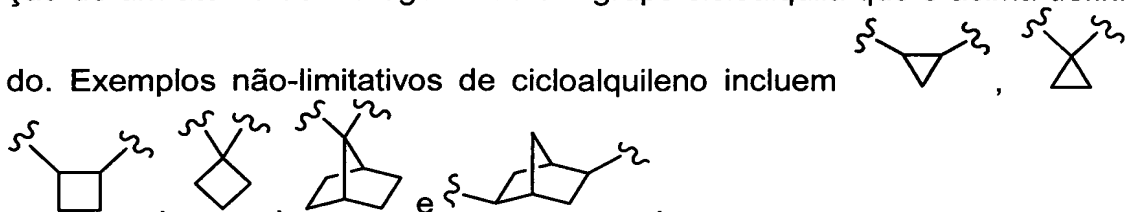
"Alquil-heteroarila" significa um grupo alquil-heteroarila em que a alquila e heteroarila são como previamente descritas. Alquil-heteroarilas podem compreender um grupo alquila inferior. Um exemplo não-limitativo de um grupo alquil-heteroarila adequado inclui 2-metilpiridina. A ligação à meta-

de de origem é através do heteroarila.

"Cicloalquila" significa um sistema de anel não-aromático mono ou multicíclico compreendendo cerca de 3 a cerca de 10 átomos de carbono, e em outra modalidade, cerca de 5 a cerca de 10 átomos de carbono. Anéis de cicloalquila podem conter cerca de 5 a cerca de 7 átomos no anel. A cicloalquila pode ser opcionalmente substituída com um ou mais "substituintes do sistema de anel" que podem ser os mesmos ou diferentes, e são como definidos acima. Exemplos não-limitativos de cicloalquilas monocíclicas adequadas incluem ciclopropila, ciclopentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila e similares. Exemplos não-limitativos de cicloalquilas multicíclicas adequadas incluem 1-decalinila, norbornila, adamantila e similares, como também espécies parcialmente saturadas tais como, por exemplo, indanila, tetra-hidronaftila e similares.

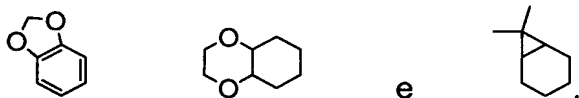
"Cicloalquenila" significa um sistema de anel de insaturado, não-aromático, mono ou multicíclico tendo pelo menos 1 ligação dupla de carbono-carbono, e compreendendo cerca de 3 a cerca de 10 átomos de carbono, em uma outra modalidade, cerca de 5 a cerca de 10 átomos de carbono. Anéis de cicloalquenila podem conter cerca de 5 a cerca de 7 átomos no anel. A cicloalquenila pode ser opcionalmente substituída com um ou mais "substituintes do sistema de anel" que podem ser os mesmos ou diferentes, e são como definidos acima. Exemplos não-limitativos de cicloalquenilas monocíclicas adequadas incluem ciclopropenila, ciclopentenila, ciclo-hexenila, ciclo-heptenila e similares. Exemplos não-limitativos de cicloalquilas multicíclicas adequadas incluem norbornenila, adamantenila e similares.

"Cicloalquilenio" significa um grupo difuncional obtido por remoção de um átomo de hidrogênio de um grupo cicloalquila que é acima definido. Exemplos não-limitativos de cicloalquilenio incluem



"Halogênio" ou "halo" significa flúor, cloro, bromo, ou iodo. Preferidos são flúor, cloro e bromo.

"Substituinte do sistema de anel" significa um substituinte ligado a um sistema de anel aromático ou não-aromático que, por exemplo, substitui um hidrogênio disponível no sistema de anel. Substituintes do sistema de anel podem ser os mesmos ou diferentes, cada sendo independentemente selecionado do grupo que consiste em alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, alquilenio-arila, alquilarila, alquilenio-heteroarila, heteroaril-alquilenio-, heteroaril-alquinileno-, alquil-heteroarila, hidróxi, hidroxialquila, alcóxi, arilóxi, aril-alcóxi-, acila, aroíla, halo, nitro, ciano, carbóxi, alcoxycarbonila, ariloxycarbonila, aril-alcoxycarbonila, alquilsulfonila, arilsulfonila, heteroarilsulfonila, alquiltio, ariltio, heteroariltio, aril-alquiltio, heteroaril-alquiltio, cicloalquila, heterociclila,  $-C(=N-CN)-NH_2$ ,  $-C(=NH)-NH_2$ ,  $-C(=NH)-NH(\text{alquila})$ ,  $Y^1Y^2N-$ ,  $Y^1Y^2N\text{-alquil-}$ ,  $Y^1Y^2NC(O)-$ ,  $Y^1Y^2NSO_2-$  e  $-SO_2NY^1Y^2$ , em que  $Y^1$  e  $Y^2$  podem ser os mesmos ou diferentes e são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, alquila, arila, cicloalquila, e aril-alquilenio-. "Substituinte do sistema de anel" podem também significar uma metade simples que simultaneamente substitui dois hidrogênios disponíveis em dois átomos de carbono adjacentes (um H em cada carbono) em um sistema de anel. Exemplos de tal metade são metilenodióxi, etilenodióxi,  $-C(CH_3)_2-$  e similares que formam metades tais como, por exemplo:



"Heterociclila" ou "heterocíclico" significam um sistema de anel de monocíclico ou multicíclico compreendendo cerca de 3 a cerca de 10 átomos no anel, preferivelmente cerca de 5 a cerca de 10 átomos no anel em que um ou mais dos átomos no sistema de anel é um elemento diferente de carbono, por exemplo nitrogênio, oxigênio ou enxofre, sozinho ou em combinação. Não há nenhum átomo de oxigênio e/ou de enxofre adjacente presentes no sistema de anel. Heterociclilas pode ser completamente saturadas, parcialmente insaturadas, ou aromáticas. Heterociclilas aromáticas são denominadas "heteroarila", como definidas acima. Heterociclilas preferidas contêm cerca de 5 a cerca de 6 átomos no anel. O prefixo aza, oxa ou tia

antes do nome-raiz heterociclila significa que pelo menos um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre está respectivamente presente como um átomo do anel. Qualquer -NH em um anel de heterociclila pode existir protegido tal como, por exemplo, como um grupo -N(Boc), -N(CBn), -N(Tos) e similares; tais proteções são também consideradas parte desta invenção. A heterociclila pode ser opcionalmente substituída por um ou mais "substituintes do sistema de anel" que podem ser os mesmos ou diferentes, e são como definidos aqui. O átomo de nitrogênio ou enxofre da heterociclila pode ser opcionalmente oxidado com o N-óxido, S-óxido ou S,S-dióxido correspondente.

5

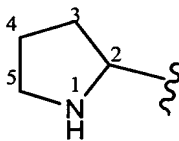
10 Exemplos não-limitativos dos anéis de heterociclila monocíclicos adequados incluem heterociclilas saturadas, por exemplo piperidila, pirrolidinila, piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, tiazolidinila, 1,4-dioxanila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidrotiofenila, lactamas, lactonas, e similares. Exemplos não-limitativos de anéis de heterociclila monocíclicos parcialmente insaturados incluem, por

15

Deveria ser observado que em sistemas de anel contendo heteroátomo desta invenção, não há nenhum grupo hidroxila nos átomos de carbono adjacentes a um N, O ou S, como também não há nenhum grupo N ou S em carbono adjacente a outro heteroátomo. Desse modo, por exemplo, no

20

anel:



não há nenhum -OH ligado diretamente aos carbonos marcados 2 e 5.

"Alquinilalquila" significa um grupo alquinil-alquila em que a alquinila e alquila são como previamente descritas. Alquinilalquilas podem conter um grupo alquinila inferior e alquila inferior. A ligação à metade de

25

origem é através da alquila. Exemplos não-limitativos de grupos alquinilalquila adequados incluem propargilmetila.

"Heteroarilalquila" significa um grupo heteroaril-alquila em que a heteroarila e alquila são como previamente descritas. Heteroaralquilas podem conter um grupo alquila inferior. Exemplos não-limitativos de grupos

30

aralquila adequados incluem piridilmetila, e quinolin-3-ilmetila. A ligação à

metade de origem é através da alquila.

"Hidroxialquila" significa um grupo HO-alquila em que alquila é como previamente definida. Hidroxialquilas pode conter alquila inferior. Exemplos não-limitativos de grupos hidroxialquila adequados incluem hidroximetila e 2-hidroxietila.

"Acila" significa um grupo H-C(O)-, alquil-C(O)- ou cicloalquil-C(O)-, em que os vários grupos são como previamente descritos. A ligação à metade de origem é através da carbonila. Acilas podem conter uma alquila inferior. Exemplos não-limitativos de grupos acila adequados incluem formila, acetila e propanoíla.

"Aroíla" significa um grupo aril-C(O)- em que o grupo arila é como previamente descrito. A ligação à metade de origem é através da carbonila. Exemplos não-limitativos de grupos adequados incluem benzoíla e 1-naftoíla.

"Alcóxi" significa um grupo alquil-O- em que o grupo alquila é como previamente descrito. Exemplos não-limitativos de grupos alcóxi adequados incluem metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi e n-butóxi. A ligação à metade de origem é através do oxigênio de éter.

"Arilóxi" significa um grupo aril-O- em que o grupo arila é como previamente descrito. Exemplos não-limitativos de grupos arilóxi adequados incluem fenóxi e naftóxi. A ligação à metade de origem é através do oxigênio de éter.

"Aril-alquilóxi" (ou arilalcóxi) significa um grupo aril-alquil-O- em que o grupo aril-alquila é como previamente descrito. Exemplos não-limitativos de grupos aril-alquilóxi adequados incluem benzilóxi e 1- ou 2-naftalenometóxi. A ligação à metade de origem é através do oxigênio de éter.

"Alquiltio" significa um grupo alquil-S- em que o grupo alquila é como previamente descrito. Exemplos não-limitativos de grupos alquiltio adequados incluem metiltio e etiltio. A ligação à metade de origem é através do enxofre.

"Arlitio" significa um grupo aril-S- em que o grupo arila é como

previamente descrito. Exemplos não-limitativos de grupos ariltio adequados incluem feniltio e naftiltio. A ligação à metade de origem é através do enxofre.

"Aril-alquiltio" (ou arilalquiltio) significa um grupo aril-alquil-S- em que o grupo aril-alquila é como previamente descrito. Exemplo não-limitativo de um grupo aril-alquiltio adequado é benziltio. A ligação à metade de origem é através do enxofre.

"Alcoxicarbonila" significa um grupo alquil-O-C(O)-. Exemplos não-limitativos de grupos alcoxicarbonila adequados incluem metoxicarbonila e etoxicarbonila. A ligação à metade de origem é através da carbonila.

"Ariloxicarbonila" significa um grupo aril-O-C(O)-. Exemplos não-limitativos de grupos ariloxicarbonila adequados incluem fenoxicarbonila e naftoxicarbonila. A ligação à metade de origem é através da carbonila.

"Arilalcoxicarbonila" significa um grupo aril-alquil-O-C(O)-. Exemplo não-limitativo de um grupo aralcoxicarbonila adequado é benziloxicarbonila. A ligação à metade de origem é através da carbonila.

"Alquilsulfonila" significa um grupo alquil-S(O<sub>2</sub>)-. Grupos preferidos são aqueles em que o grupo alquila é alquila inferior. A ligação à metade de origem é através da sulfonila.

"Ariilsulfonila" significa um grupo aril-S(O<sub>2</sub>)-. A ligação à metade de origem é através da sulfonila.

O termo "substituído" significa que um ou mais hidrogênios no átomo designado são substituídos com uma seleção do grupo indicado, contanto que a valência normal do átomo designado sob as circunstâncias existentes não seja excedida, e que a substituição resulte em um composto estável. Combinações de substituintes e/ou variáveis são permissíveis apenas se tais combinações resultarem em compostos estáveis. Por "composto estável" ou "estrutura estável" é significado um composto que é suficientemente robusto para sobreviver ao isolamento a um grau útil de pureza de uma mistura de reação, e formulação em um agente terapêutico eficaz.

O termo "opcionalmente substituído" significa substituição opcional com os grupos, radicais ou metades especificados. Uma metade opcio-

nalmente substituída pode ser insubstituída ou substituída com um ou mais substituintes.

O termo "purificado", "em forma purificada" ou "em forma isolada e purificada" para um composto refere-se ao estado físico do dito composto após ser isolado de um processo sintético ou fonte natural ou combinação dos mesmos. Desse modo, o termo "purificado", "em forma purificada" ou "em forma isolada e purificada" para um composto refere-se ao estado físico do dito composto após ter sido obtido de um processo de purificação ou processos descritos aqui ou bem-conhecidos ao versado na técnica, em pureza suficiente para ser caracterizável por técnicas analíticas padrão aqui descritas ou bem-conhecidas ao versado na técnica.

O termo "intensificador de taxa metabólica" refere-se aos compostos que melhoram o gasto de energia.

Deve também ser observado que qualquer carbono como também heteroátomo com valências insatisfeitas no texto, esquemas, exemplos e Tabelas aqui é assumido ter o número suficiente de átomo(s) de hidrogênio para satisfazer as valências.

Quando um grupo funcional em um composto for denominado "protegido", significa que o grupo está em forma modificada para impedir reações colaterais indesejadas no sítio protegido quando o composto for submetido a uma reação. Grupos de proteção adequados serão reconhecidos por aqueles versados técnica como também em referência aos livros de ensino padrões tais como, por exemplo, T. W. Greene *et al*, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1991), Wiley, Nova Iorque.

Quando qualquer variável (por exemplo, arila, heterociclo, R<sup>1</sup>, etc.) ocorrerem mais de uma vez em qualquer constituinte ou na fórmula I, sua definição em cada ocorrência é independente de sua definição a toda outra ocorrência.

Como aqui usado, o termo "composição" é intencionado abranger um produto compreendendo os componentes especificados nas quantidades especificadas, como também qualquer produto que resulta, direta ou indiretamente, da combinação dos componentes especificados nas quanti-

dades especificadas.

Profármacos e solvatos dos compostos da invenção são também contemplados aqui. Um debate de profármacos é fornecido em T. Higuchi e V. Stella, T. Higuchi e V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 5 14 of the A.C.S. Symposium Series, e em *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press. O termo "profármaco" significa um composto (por exemplo, um precursor de fármaco) que é transformado *in vivo* para render um composto da Fórmula (I) ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente 10 aceitáveis do composto. A transformação pode ocorrer através de vários mecanismos (por exemplo, através de processos metabólicos ou químicos), tais como, por exemplo, através de hidrólise em sangue. Um debate do uso de profármacos é fornecido por T. Higuchi e W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 da A.C.S. Symposium Series, e em *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association e Pergamon Press, 1987. 15

Por exemplo, se o supressor de apetite, intensificador de taxa metabólica, ou inibidor de HMG-CoA reductase contiverem um grupo funcional de ácido carboxílico, um profármaco pode compreender o éster formado 20 pela substituição do átomo de hidrogênio do grupo ácido com um grupo tais como, por exemplo, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquila, (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)alcanoiloximetila, 1-(alcanoilóxi)etila tendo de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoilóxi)etila tendo de 5 a 10 átomos de carbono, alcóxicarboniloximetila tendo de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcóxicarbonilóxi)etila tendo de 4 a 7 átomos de 25 carbono, 1-metil-1-(alcóxicarbonilóxi)etila tendo de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcóxicarbonil)aminometila tendo de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcóxicarbonil)amino)etila tendo de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidila, 4-crotonolactonila, gama-butirolacton-4-ila, di-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alquilamino(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alquila (tal como β-dimetilaminoetila), carbamoil-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alquila, N,N-di(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alquilcarbamoil-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alquila e piperidino-, pirrolidino- ou morfolino(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alquila, e similares. 30

Similarmente, se o supressor de apetite, intensificador de taxa

metabólica, ou inibidor de HMG-CoA reductase contém um grupo funcional álcool, um profármaco pode ser formado pela substituição do átomo de hidrogênio do grupo álcool com um grupo tal como, por exemplo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoiloximetila, 1-((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoilóxi)etila, 1-metil-1-((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoilóxi)etila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxycarboniloximetila, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxycarbonilaminometila, succinoíla, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoíla,  $\alpha$ -amino(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcanila, arilacila e  $\alpha$ -aminoacila, ou  $\alpha$ -aminoacil- $\alpha$ -aminoacila onde cada grupo  $\alpha$ -aminoacila é independentemente selecionado dos L-aminoácidos de ocorrência natural, P(O)(OH)<sub>2</sub>, -P(O)(O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila)<sub>2</sub> ou glicosila (o radical resultante da remoção de um grupo hidroxila da forma de hemiacetal de um carboidrato), e similares.

Se o supressor de apetite, intensificador de taxa metabólica, ou inibidor de HMG-CoA reductase incorporarem um grupo funcional amina, um profármaco pode ser formado pela substituição de um átomo de hidrogênio no grupo amina com um grupo tal como, por exemplo, R-carbonila, RO-carbonila, NRR'-carbonila onde R e R' são cada independentemente (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquila, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cicloalquila, benzila, ou R-carbonila é um  $\alpha$ -aminoacila natural ou  $\alpha$ -aminoacila natural, -C(OH)C(O)OY<sup>1</sup> em que Y<sup>1</sup> é H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila ou benzila, -C(OY<sup>2</sup>)Y<sup>3</sup> em que Y<sup>2</sup> é (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquila e Y<sup>3</sup> é (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, carbóxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, amino(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquila ou mono-N- ou di-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilaminoalquila, -C(Y<sup>4</sup>)Y<sup>5</sup> em que Y<sup>4</sup> é H ou metila e Y<sup>5</sup> é mono-N- ou di-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilamino morfolino, piperidin-1-ila ou pirrolidin-1-ila, e similares.

Um ou mais compostos da invenção podem existir em forma não-solvatada como também solvatada com solventes farmacologicamente aceitáveis tais como água, etanol, e similares, e é intencionado que a invenção abranja tanto as formas solvatadas quanto as não-solvatadas. "Solvato" significa uma associação física de um composto desta invenção com uma ou mais moléculas de solvente. Esta associação física envolve graus variados de ligação iônica e covalente, incluindo ligação de hidrogênio. Em certas circunstâncias o solvato será capaz de isolamento, por exemplo quando uma ou mais moléculas de solvente forem incorporadas na estrutura cristalina do

sólido cristalino. "Solvato" abrange fase de solução e solvatos isoláveis. Exemplos não-limitativos de solvatos adequados incluem etanolatos, metanolatos, e similares. "Hidrato" é um solvato em que a molécula de solvente é H<sub>2</sub>O.

5 Um ou mais compostos da invenção podem opcionalmente ser convertidos em um solvato. Preparação de solvatos é em geral conhecida. Desse modo, por exemplo, M. Caira *et al*, *J. Pharmaceutical Sci.*, 93(3), 601-611 (2004) descreve a preparação dos solvatos do fluconazol antifúngico em acetato de etila como também de água. Preparações similares de solvatos,  
10 hemissolvato, hidratos e similares são descritas por E. C. van Tonder *et al*, *AAPS PharmSciTech.*, 5(1), artigo 12 (2004); e A. L. Bingham *et al*, *Chem. Commun.*, 603-604 (2001). Um processo típico, não-limitativo, envolve dissolver o composto inventivo em quantidades desejadas do solvente desejado (orgânico ou água ou misturas dos mesmos) para uma temperatura mais alta que à ambiente, e esfriar a solução para uma taxa suficiente para formar cristais que são então isolados através de métodos-padrão. Técnicas analíticas tais como, por exemplo espectroscopia I. R., mostram a presença do solvente (ou água) nos cristais como um solvato (ou hidrato).  
15

O termo "obesidade" como aqui usado, refere-se a um paciente  
20 sendo preponderante e tendo um índice de massa corporal (IMC) de 25 ou mais. Em uma modalidade, um paciente obeso tem um IMC de 25 ou mais. Em outra modalidade, um paciente obeso tem um IMC de 25 a 30. Em outra modalidade, um paciente obeso tem um IMC maior que 30. Em ainda outra modalidade, um paciente obeso tem um IMC maior que 40.

25 O termo "distúrbio relacionado à obesidade" como aqui usado refere-se a qualquer distúrbio resultante de um paciente tendo um IMC de 25 ou maior. Exemplos não-limitativos de um distúrbio relacionado à obesidade incluem edema, brevidade de respiração, apneia do sono, distúrbios de pele e pressão alta.

30 "Quantidade eficaz" ou "quantidade terapeuticamente eficaz" são significadas descrever uma quantidade de composto ou uma composição da presente invenção eficaz em inibir as doenças ou condições observadas a-

baixo, e desse modo produzindo o efeito terapêutico, melhorador, inibidor ou preventivo desejado.

O supressor de apetite, intensificador de taxa metabólica, ou inibidor de HMG-CoA reductase da presente invenção podem formar sais que estão também dentro do escopo desta invenção. Referência ao supressor de apetite ou intensificador de taxa metabólica da presente invenção aqui é entendida incluir referência aos sais dos mesmos, a menos que do contrário indicado. O termo "sal(is)", como empregado aqui, denota sais acídicos formados com ácidos inorgânicos e/ou orgânicos, como também sais básicos formados com bases inorgânicas e/ou orgânicas. Além disso, quando o supressor de apetite, intensificador de taxa metabólica, ou inibidor de HMG-CoA reductase da presente invenção contiverem uma metade básica, tal como, mas não limitada a uma piridina ou imidazol, e uma metade acídica, tal como, mas não limitada a um ácido carboxílico, zwitteríons ("sais internos") podem ser formados e incluídos dentro do termo "sal(is)" como aqui usado. Sais farmacologicamente aceitáveis (isto é, não-tóxicos, fisiologicamente aceitáveis) são preferidos, embora outros sais sejam também úteis. Sais podem ser formados do supressor de apetite, intensificador de taxa metabólica, ou inibidor de HMG-CoA reductase da presente invenção, por exemplo, reagindo o supressor de apetite, intensificador de taxa metabólica, inibidor de HMG-CoA reductase da presente invenção com uma quantidade de ácido ou base, tal como uma quantidade equivalente, em um meio tal como um em que o sal precipita-se ou em um meio aquoso seguido por liofilização.

Sais de adição de ácido exemplares incluem acetatos, ascorbatos, benzoatos, benzenossulfonatos, bissulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, fumaratos, cloridratos, bromidratos, iodidratos, lactatos, maleatos, metanossulfonatos, naftalenossulfonatos, nitrato, oxalatos, fosfatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, tartaratos, tiocianatos, toluenossulfonatos (também conhecidos como tosilatos) e similares. Adicionalmente, ácidos que são em geral considerados adequados para a formação de sais farmacologicamente úteis dos compostos farmacêuticos

básicos são debatidos, por exemplo, por P. Stahl et al, Camille G. (eds.) P. Stahl et al, Camille G. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.* (2002) Zurique: Wiley-VCH; S. Berge et al, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson et al, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, Nova Iorque; e em *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. em seu sítio de rede). Estas revelações são incorporadas aqui por referência.

Sais básicos exemplares incluem sais de amônio, sais de metal alcalino tais como sais de sódio, lítio, e potássio, sais de metal alcalino-terroso tais como sais de cálcio e magnésio, sais com bases orgânicas (por exemplo, aminas orgânicas) tais como diciclo-hexilaminas, t-butil aminas, e sais com aminoácidos tais como arginina, lisina e similares. Grupos básicos contendo nitrogênio podem ser quaternizados com agentes tais como hale-

tos de alquila inferior (por exemplo cloretos, brometos e iodetos de metila, etila e butila), sulfatos de dialquila (por exemplo sulfatos de dimetila, dietila, e dibutila), haletos de cadeia longa (por exemplo cloretos, brometos e iodetos de decila, laurila e estearila), haletos de aralquila (por exemplo brometos de benzila e fenetila), e similares.

Todos tais sais de ácido e sais de base são intencionados ser sais farmacologicamente aceitáveis dentro do escopo da invenção e todos sais de ácido e de base são considerados equivalentes às formas livres dos compostos correspondentes para propósitos da invenção.

Ésteres farmacologicamente aceitáveis do supressor de apetite, intensificador de taxa metabólica, ou inibidor de HMG-CoA reductase da presente invenção incluem os grupos a seguir: (1) ésteres de ácido carboxílico obtidos por esterificação dos grupos hidróxi em que a metade de não-carbonila da porção de ácido carboxílico do agrupamento de éster é selecionada de alquila de cadeia reta ou ramificada (por exemplo, acetila, n-propila, t-butila, ou n-butila), alcóxialquila (por exemplo, metoximetila), aralquila (por exemplo, benzila), ariloxialquila (por exemplo, fenoximetila), arila (por exemplo, fenila opcionalmente substituída com, por exemplo, halogênio, (C<sub>1</sub>-

C<sub>4</sub>)alquila, ou (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcóxi ou amino); (2) ésteres de sulfonato, tais como alquil- ou aralquilsulfonila (por exemplo, metanossulfonila); (3) ésteres de aminoácido (por exemplo, L-valila ou L-isoleucila); (4) ésteres de fosfonato e (5) ésteres de mono-, di- ou trifosfato. Os ésteres de fosfato podem ser tam-  
5 bém estereificados, por exemplo, por um (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>) álcool ou derivado reativo do mesmo, ou por um glicerol de 2,3-di-(C<sub>6</sub>-C<sub>24</sub>)acila.

O supressor de apetite, intensificador de taxa metabólica, ou inibidor de HMG-CoA reductase da presente invenção podem conter centros assimétricos ou quirais, e, portanto, existem em formas estereoisoméricas  
10 diferentes. É intencionado que todas formas estereoisoméricas do supressor de apetite, intensificador de taxa metabólica, ou inibidor de HMG-CoA reductase da presente invenção como também misturas dos mesmos, incluindo misturas racêmicas, (e incluindo aqueles dos sais, solvatos, ésteres e pro-  
15 fármacos dos compostos como também os sais, solvatos e ésteres dos profármacos) fazem parte da presente invenção. Além disso, a presente invenção abrange todos isômeros geométricos e posicionais, como também formas enantioméricas (que podem existir até mesmo na ausência de carbonos  
20 assimétricos), formas rotaméricas, atropisômeros (por exemplo, biarilas substituídas), e formas diastereoméricas. Por exemplo, se o supressor de apetite, intensificador de taxa metabólica, ou inibidor de HMG-CoA reductase da presente invenção incorporarem uma ligação dupla ou um anel fundido,  
25 ambas as formas cis e trans, como também misturas, são abrangidas dentro do escopo da invenção.

Estereoisômeros individuais dos compostos da invenção podem,  
25 por exemplo, ser substancialmente livres de similares isômeros, ou podem ser misturados, por exemplo, como racematos ou com todos outros estereoisômeros, ou outros selecionados. Os centros quirais da presente invenção podem ter a configuração S ou R como definida pelas Recomendações de  
30 IUPAC 1974. O uso dos termos "sal", "solvato", "éster", "profármaco" e similares, é intencionado aplicar-se igualmente ao sal, solvato, éster e profármaco de enantiômeros, estereoisômeros, rotâmeros, tautômeros, isômeros posicionais, racematos ou profármacos dos compostos inventivos.

Misturas diastereoméricas podem ser separadas em seus diastereômeros individuais em base de suas diferenças físico-químicas por métodos bem-conhecidos àqueles versados na técnica, tais como, por exemplo, através de cromatografia e/ou cristalização fracionária. Enantiômeros podem ser separados convertendo a mistura enantiomérica em uma mistura diastereomérica através de reação com um composto opticamente ativo apropriado (por exemplo, auxiliar quiral tal como um álcool quiral ou cloreto de ácido de Mosher), separando os diastereômeros e convertendo (por exemplo, hidrolisando) os diastereômeros individuais para enantiômeros puros correspondentes. Enantiômeros podem também ser separados pelo uso de uma coluna de HPLC de quiral.

A presente invenção também abrange compostos isotopicamente marcados da presente invenção que são idênticos àqueles recitados aqui, mas para o fato que um ou mais átomos são substituídos por um átomo tendo uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa usualmente encontrado na natureza. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados nos compostos da invenção incluem isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, fósforo, flúor e cloro, tais como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ , e  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente.

Certos compostos isotopicamente marcados da presente invenção (por exemplo, aqueles marcados com  $^3\text{H}$  e  $^{14}\text{C}$ ) são úteis nos ensaios de distribuição de tecido de composto e/ou de substrato. Isótopos tratados com trítio (isto é,  $^3\text{H}$ ) e carbono-14 (isto é,  $^{14}\text{C}$ ) são particularmente preferidos por sua facilidade de preparação e detectabilidade. Também, substituição com isótopos mais pesados tais como deutério (isto é,  $^2\text{H}$ ) pode fornecer certas vantagens terapêuticas resultantes de maior estabilidade metabólica (por exemplo, meia-vida *in vivo* aumentada ou requerimentos de dosagem reduzidos) e conseqüentemente pode ser preferido em algumas circunstâncias. Compostos isotopicamente marcados da presente invenção podem em geral ser preparados seguindo procedimentos análogos àqueles revelados nos Esquemas e/ou nos Exemplos aqui abaixo, substituindo um reagente isoto-

picamente marcado apropriado por um reagente não-isotopicamente marcado.

Formas polimórficas do supressor de apetite, intensificador de taxa metabólica, ou inibidor de HMG-CoA reductase da presente invenção, e dos sais, solvatos, ésteres e profármacos do supressor de apetite ou intensificador de taxa metabólica da presente invenção, são intencionadas ser incluídas na presente invenção.

O termo "composição farmacêutica" é também intencionado abranger tanto composição de volume como unidades de dosagem individuais compreendidas de mais que um (por exemplo, dois) agente farmacêuticamente ativos tais como, por exemplo, um composto da presente invenção e um agente adicional selecionado das listas dos agentes adicionais descritos aqui, juntamente com quaisquer excipientes farmacêuticamente inativos. A composição de volume e cada unidade de dosagem individual podem conter quantidades fixas dos supra citados "mais que um agente farmacêuticamente ativo". A composição de volume é material que ainda não foi formado em unidades de dosagem individuais. Uma unidade de dosagem ilustrativa é uma unidade de dosagem oral tal como comprimidos, pílulas e similares. Similarmente, o método aqui descrito de tratar um paciente administrando uma composição farmacêutica da presente invenção é também intencionado abranger a administração da composição de volume e unidades de dosagem individuais supracitadas.

Os compostos da presente invenção, ou sais, solvatos, ou ésteres farmacêuticamente aceitáveis do mesmo são úteis em tratar obesidade ou distúrbios relacionados à obesidade.

O supressor de apetite, intensificador de taxa metabólica, ou inibidor de HMG-CoA reductase da presente invenção, ou sais, solvatos, ou ésteres farmacêuticamente aceitáveis do mesmo, podem ser administrados em qualquer forma adequada, por exemplo, sozinhos, ou em combinação com um veículo, excipiente ou diluente farmacêuticamente aceitáveis em uma composição farmacêutica, de acordo com a prática farmacêutica padrão. Os compostos da presente invenção, ou sais, solvatos, ou ésteres far-

maceuticamente aceitáveis do mesmo, podem ser administrados oral ou parenteralmente, incluindo rotas de administração intravenosas, intramusculares, interperitoneais, subcutâneas, retais ou tópicas.

5 Composições farmacêuticas compreendendo o supressor de apetite ou intensificador de taxa metabólica da presente invenção, ou um sal, solvato, éster, ou tautômero farmacêuticamente aceitáveis do mesmo podem ser em uma forma adequada para administração oral, por exemplo, como comprimidos, trociscos, cápsulas, pastilhas, suspensões aquosas ou oleosas, pós dispersáveis ou grânulos, emulsões, xaropes, ou elixires. Composi-  
10 ções orais podem ser preparadas por qualquer método farmacêutico convencional, e pode também conter agentes adoçantes, agentes aromatizantes, agentes de coloração, e agentes conservantes.

A quantidade do supressor de apetite ou intensificador de taxa metabólica da presente invenção, ou um sal, solvato, éster, ou tautômero  
15 farmacêuticamente aceitáveis do mesmo, administrado a um paciente pode ser determinada por um médico com base na idade, peso, e resposta do paciente, como também pela severidade da condição tratada. Por exemplo, a quantidade do supressor de apetite ou intensificador de taxa metabólica da presente invenção, ou um sal, solvato, éster, ou tautômero farmacêutica-  
20 mente aceitáveis do mesmo, administrado ao paciente pode variar de cerca de 0,1 mg/kg do peso do corpo por dia a cerca de 60 mg/kg/d, preferivelmente cerca de 0,5 mg/kg/d a cerca de 40 mg/kg/d.

Exemplos não-limitativos de compostos inibidores de HMG CoA reductase úteis em combinação com os agonistas de receptor de ácido nicotínico da presente invenção são lovastatina (por exemplo MEVACOR (que  
25 está disponível de Merck & Co.), sinvastatina (por exemplo ZOCOR (que está disponível de Merck & Co.), pravastatina (por exemplo PRAVACHOL (que está disponível de Bristol Meiers Squibb), atorvastatina (por exemplo LIPITOR® que está disponível de Pfizer), atorvastatina, fluvastatina (para  
30 exemplos LESCOL® que está disponível de Novartis), cerivastatina, CI-981, rivastatina (7-(4-fluorofenil)-2,6-di-isopropil-5-metoximetilpiridin-3-il)-3,5-dihidróxi-6-heptanoato de sódio), rosuvastatina de cálcio (CRESTOR® de As-

traZeneca Pharmaceuticals), pitavastatina (tal como NK-104 de Negma Kowa de Japão).

Os receptores de H<sub>3</sub> foram implicados na regulação de termogênese em roedores e comportamento alimentar em humanos. Vários antagonistas de receptor de H<sub>3</sub>/agonistas inversos foram revelados como úteis para modular função histaminérgica, e assim podem ser úteis em tratar obesidade e condições relacionadas à obesidade. Antagonistas de receptor de H<sub>3</sub>/agonistas inversos foram revelados em U.S. 2002/183309, 2002/177589, 2002/111340, 2004/0122033, 2003/0186963, 2003/0130253, 2004/0248938, 2002/0058659, 2003/0135056, 2003/134835, 2003/153548, 2004/0019099, 2004/0097483, 2004/0048843, 2004/087573, 2004/092521, 2004/214856, 2004/248899, 2004/224953, 2004/224952, 2005/222151, 2005/222129, 2005/182045, 2005/171181, 6.620.839, 6.515.013, 6.559.140, 6.316.475, 6.166.060, 6.448.282, 6.008.240, 5.652.258, 6.417.218, 6.673.829, 6.756.384, 6.437.147, 6.720.328, 5.869.479, 6.849.621, 6.908.929, 6.908.926, 6.906.060, 6.884.809, 6.884.803, 6.878.736, 6.638.967, 6.610.721, 6.528.522, 6.518.287, 6.506.756, 6.489.337, 6.436.939, 6.448.282, 6.407.132, 6.355.665, 6.248.765, 6.133.291, 6.103.735, 6.080.871, 5.932.596, 5.929.089, 5.837.718, 5.821.259, 5.807.872, 5.639.775, 5.708.171, 5.578.616, 5.990.147, 6.906.081, WO 95/14007, WO 99/24405 (cada um destes é aqui incorporado por referência).

Em uma modalidade, a presente invenção é direcionada às composições compreendendo um ou mais intensificadores de taxa metabólica que são um antagonista de receptor de H<sub>3</sub>/agonista inverso descritos genericamente (isto é, um composto de acordo com a Fórmula (I)-(VIII) como descrita aqui) ou especificamente exemplificada em U.S. 6.720.328, 6.849.621, 2004/0019099, 2004/0097483, 2004/0048843, ou 2005/0113383 (cada um destes é aqui incorporado por referência); e um ou mais supressores de apetite selecionados do grupo que consiste em um antagonista de CB<sub>1</sub> (por exemplo, rimonabanto), fentermina, sibutramina, e topiramato.

Em outra modalidade, a presente invenção é direcionada às composições compreendendo um ou mais antagonistas de receptor de

H<sub>3</sub>/agonista inverso; um ou mais supressores de apetite selecionados do grupo que consiste em um antagonista de CB<sub>1</sub> (por exemplo, rimonabanto), fentermina, sibutramina, e topiramato; e um ou mais inibidores de HMG-CoA reductase.

5            Em outra modalidade, a presente invenção é direcionada às composições compreendendo um ou mais antagonistas de receptor de H<sub>3</sub>/agonistas inversos e um ou mais agentes antidiabéticos. As composições são úteis para tratar ou impedir diabetes.

10            Há duas formas principais de diabetes: diabetes do tipo I (também referida como diabetes insulino-dependente ou IDDM) e diabetes do tipo II (também referida como diabetes não-insulino-dependente ou NIDDM). Em uma modalidade, as composições são úteis para tratar diabetes do tipo I. Em outra modalidade, as composições são úteis para tratar diabetes do tipo II.

15            Exemplos de agentes antidiabéticos úteis nos métodos presentes para tratar diabetes incluem sulfonilureias, sensibilizadores de insulina (tais como agonistas de PPAR, inibidores de DPPIV, inibidores de PTP-1B e ativadores de glucocinase), inibidores de  $\alpha$ -glucosidase, secretagogues de insulina, compostos de redução de produção de glicose hepática, agentes antiobesidade, agentes anti-hipertensivos, meglitinidas, insulina e composições contendo insulina.

20

          Em uma modalidade, o agente antidiabético é um sensibilizador de insulina ou uma sulfonilureia.

25            Exemplos não-limitativos de sulfonilureias incluem glipizida, tolbutamida, gliburida, glimepirida, clorpropamida, aceto-hexamida, gliamilida, gliclazida, glibenclamida e tolazamida. Sensibilizadores de insulina incluem agonistas de PPAR- $\gamma$  descritos em detalhes acima, preferivelmente troglitazona, rosiglitazona, pioglitazona e englitazona; biguanidinas tais como metformina e fenformina; inibidores de DPPIV tais como sitagliptina, saxagliptina, denagliptina e vildagliptina; inibidores de PTP-1B; e ativadores de glucocinase. Inibidores de  $\alpha$ -glucosidase que podem ser úteis em tratar diabetes

30

do tipo II incluem miglitol, acarbose, e voglibose. Fármacos de redução de

produção de glicose hepática incluem Glucofage e Glucofage XR. Secretagogues de insulina incluem sulfonilureia e fármacos de não-sulfonilureia tais como GLP-1, exendina, GIP, secretina, glipizida, clorpropamida, nateglinida, meglitinida, glibenclamida, repaglinida e glimepirida. Insulina inclui todas as  
5 formulações de insulina, incluindo formas de ação longa e de ação curta de insulina.

Exemplos não-limitativos de agentes antiobesidade úteis nos métodos presentes para tratar diabetes incluem antagonistas de  $CB_1$  ou agonistas inversos tais como rimonabanto, antagonistas de neuropeptídeo Y,  
10 agonistas de MCR4, antagonistas de receptor de MCH, antagonistas de receptor de  $H_3$  ou agonistas de inverso de histamina, leptina, supressores de apetite tais como sibutramina, e inibidores de lipase tais como xenical.

Exemplos não-limitativos de agentes anti-hipertensivos úteis nos métodos presentes para tratar diabetes incluem  $\beta$ -bloqueadores e bloqueadores de canal de cálcio (por exemplo diltiazem, verapamila, nifedipina, amlolidina, e mibefradila), inibidores de ACE (por exemplo captoprila, lisinopril, enalapril, espirapril, ceranopril, zefenopril, fosinopril, cilazopril, e quinapril), antagonistas de receptor de A-1 (por exemplo losartan, irbesartan, e valsartan), inibidores de renina e antagonistas de receptor de endotelina (por exemplo sitaxsentan).  
15  
20

Exemplos não-limitativos de meglitinidas úteis nos métodos presentes para tratar diabetes incluem repaglinida e nateglinida.

Exemplos não-limitativos de sensibilizadores de insulina incluem biguanidas, tais como metformina e tiazolidinodionas.

25 Em uma modalidade, o sensibilizador de insulina é uma tiazolidinodiona.

Exemplos não-limitativos de agentes antidiabéticos que reduzem ou bloqueiam o desarranjo de amidos e certos açúcares e são adequado para o uso nas composições e métodos da presente invenção incluem inibidores de alfa-glucosidase e certos peptídeos para aumentar a produção de  
30 insulina. Inibidores de alfa-glucosidase ajudam o corpo a diminuir o açúcar no sangue tardando a digestão de carboidratos ingeridos, assim resultando

em uma elevação menor na concentração de glicose do sangue seguindo as refeições. Exemplos não-limitativos de inibidores alfa-glucosidase adequados incluem acarbose; miglitol; camiglibose; certas poliaminas como reveladas em WO 01/47528 (incorporado aqui por referência); voglibose. E-

5 Exemplos não-limitativos de peptídeos adequados para aumentar a produção de insulina incluindo amlintida (CAS Reg. Nº 122384-88-7 de Amilina; pramlintida, exendina, certos compostos tendo atividade agonística de peptídeo-1 semelhante a Glucagon (GLP-1) como revelados em WO 00/07617 (incorporado aqui por referência).

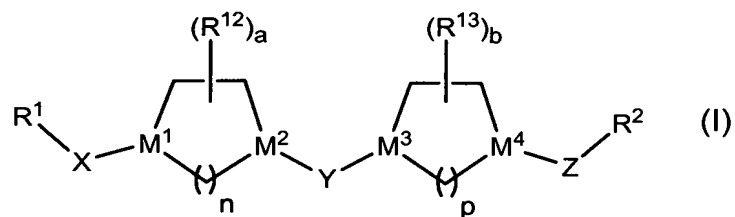
10 Exemplos não-limitativos de insulina e composições contendo insulina oralmente administráveis incluem AL-401 de AutoImmune, e as composições reveladas nas patentes U.S. Nos. 4.579.730; 4.849.405; 4.963.526; 5.642.868; 5.763.396; 5.824.638; 5.843.866; 6.153.632; 6.191.105; e Publicação Internacional Nº WO 85/05029, cada uma destas é  
15 incorporada aqui por referência.

Em outra modalidade, as composições compreendendo um ou mais antagonista de receptor de  $H_3$ /agonista inverso e um ou mais agentes antidiabéticos são úteis para tratar ou impedir obesidade ou um distúrbio relacionado à obesidade.

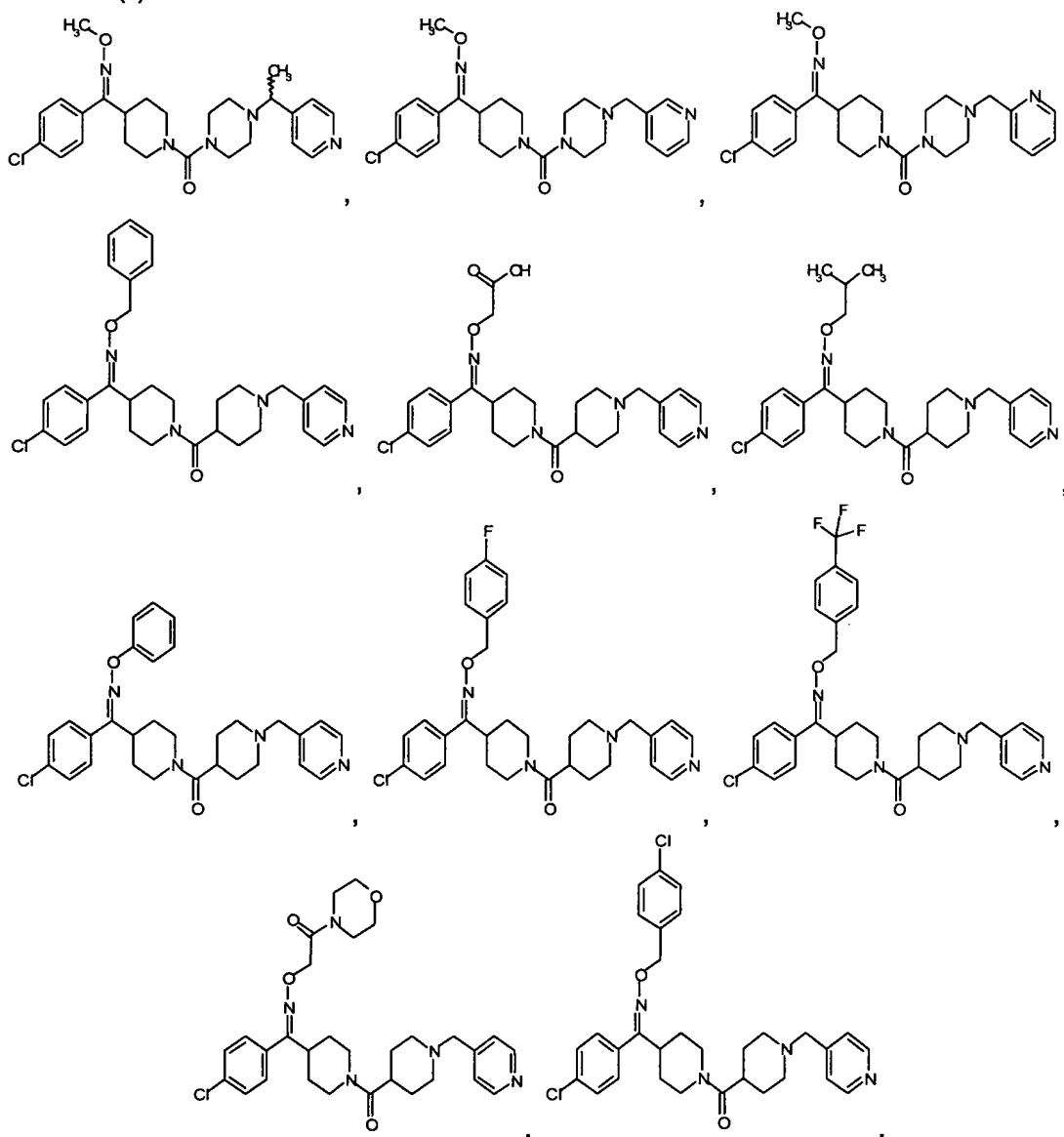
20 Agentes antidiabéticos úteis nos métodos presentes para tratar obesidade ou um distúrbio relacionado à obesidade incluem, mas não são limitados aos agentes antidiabéticos listados aqui acima.

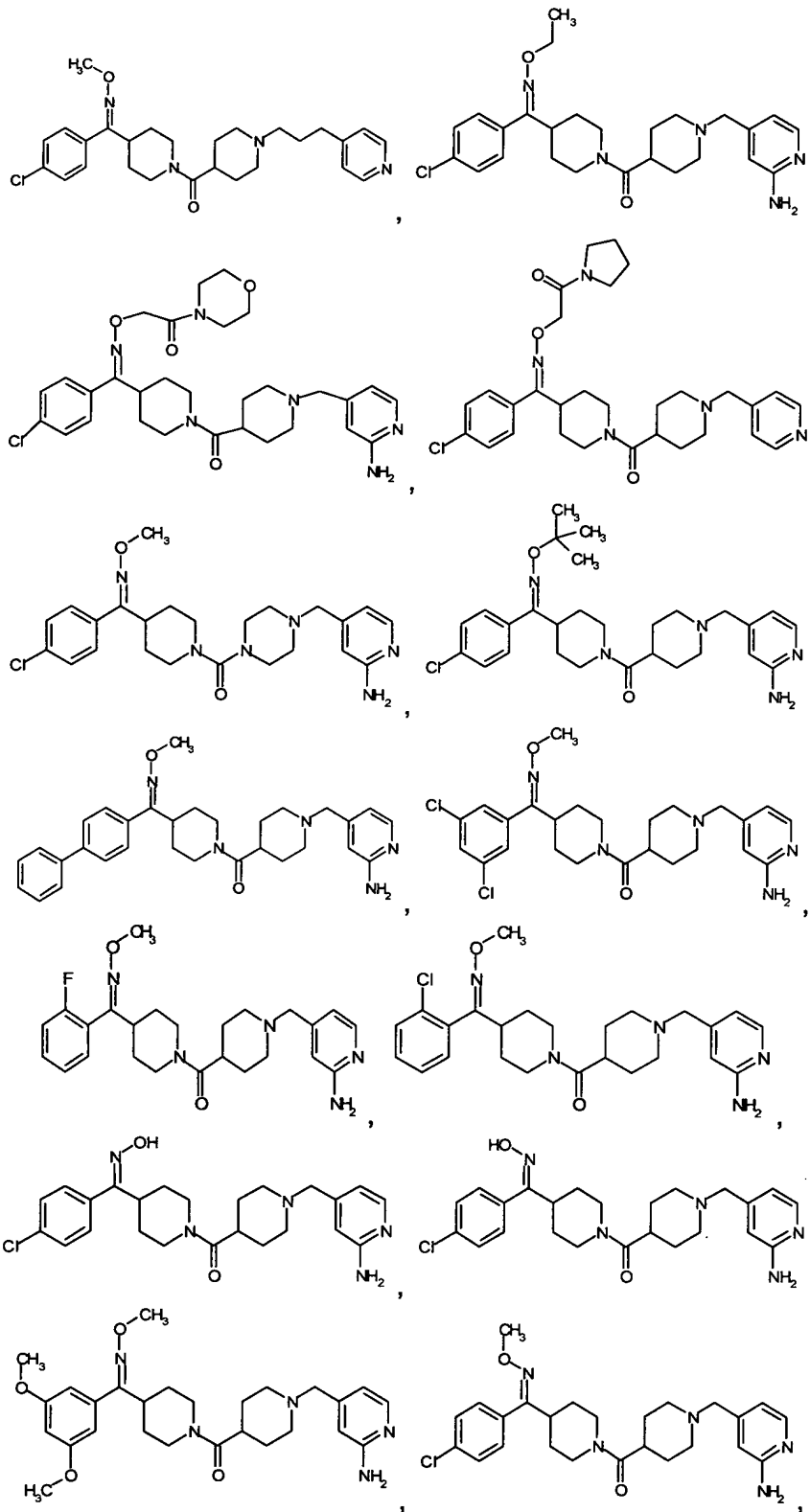
Nas terapias de combinação da presente invenção, o um ou mais antagonistas de receptor de  $H_3$ /agonistas inversos e o um ou mais agentes terapêuticos adicionais podem ser administrados simultaneamente  
25 (ao mesmo tempo, em uma forma de dosagem simples ou em formas de dosagem separadas) ou sequencialmente (primeiro uma e depois o outro, etc... durante um certo tempo) em qualquer ordem.

Em uma modalidade, os antagonistas de  $H_3$ /agonistas inversos  
30 da presente invenção podem ter uma estrutura de acordo com a Fórmula (I):

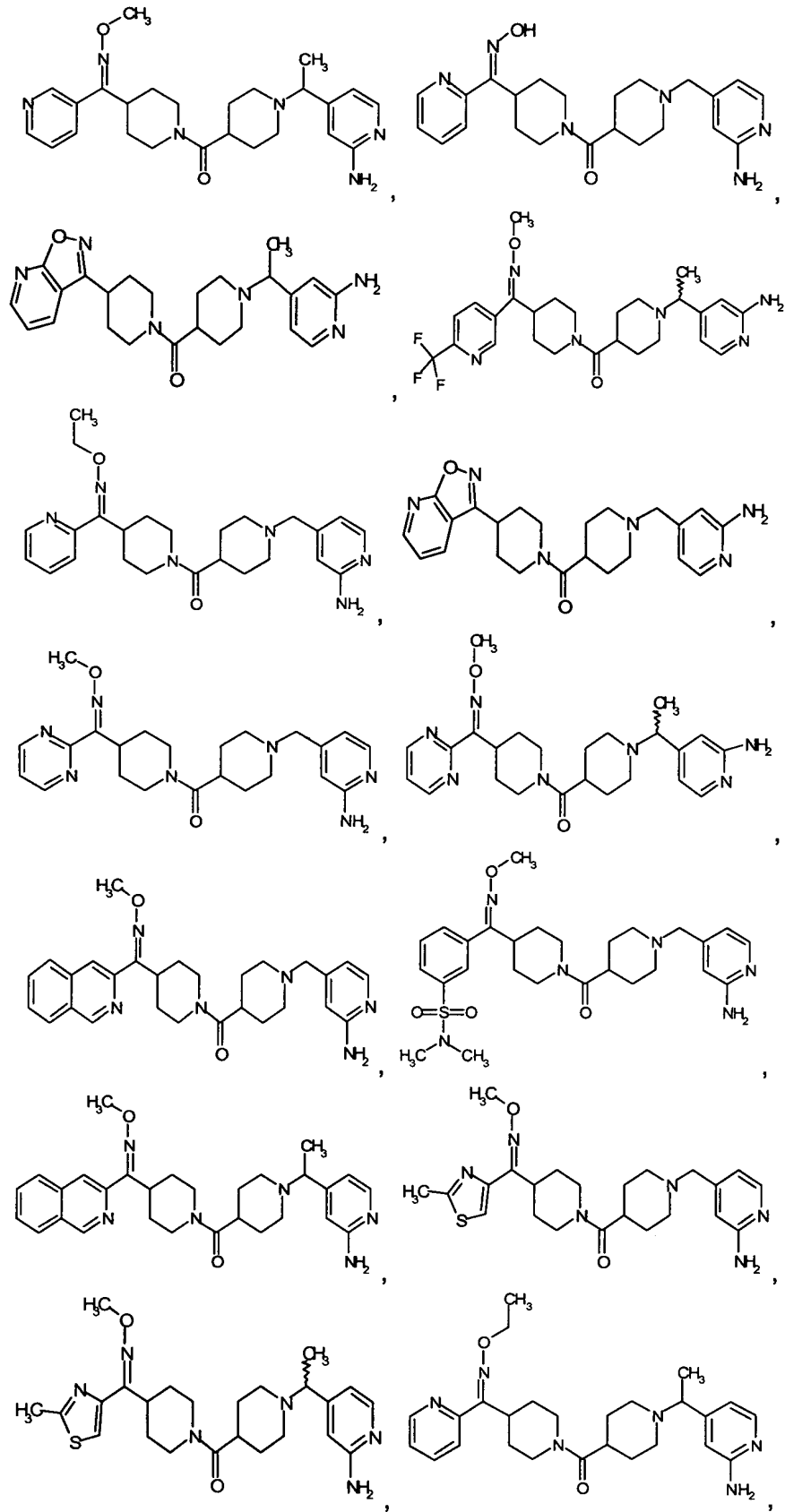


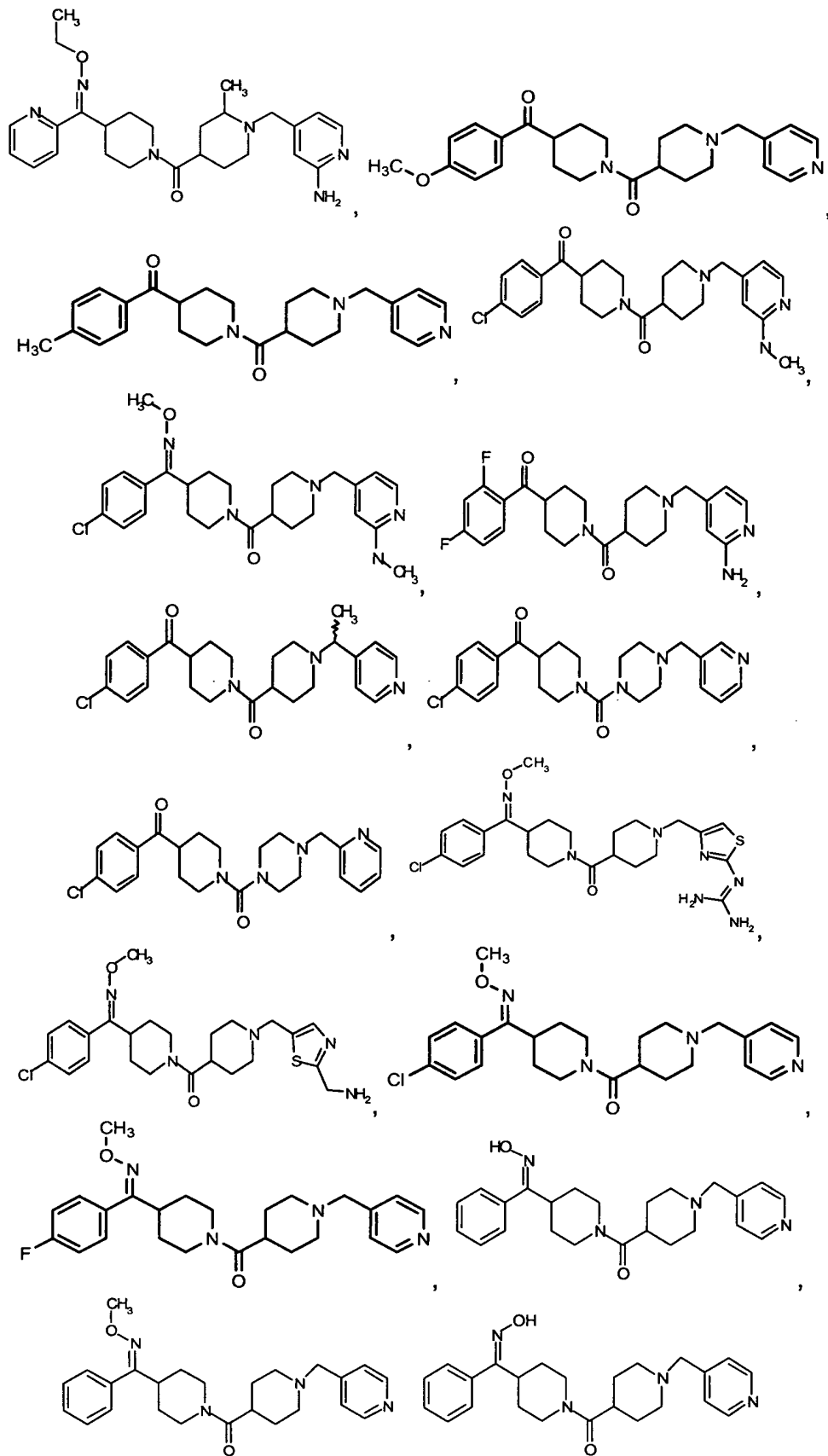
como descritos na patente U.S. Nº 6.720.328 que é aqui incorporada por referência em sua totalidade. Exemplos não-limitativos de compostos da Fórmula (I) incluem:



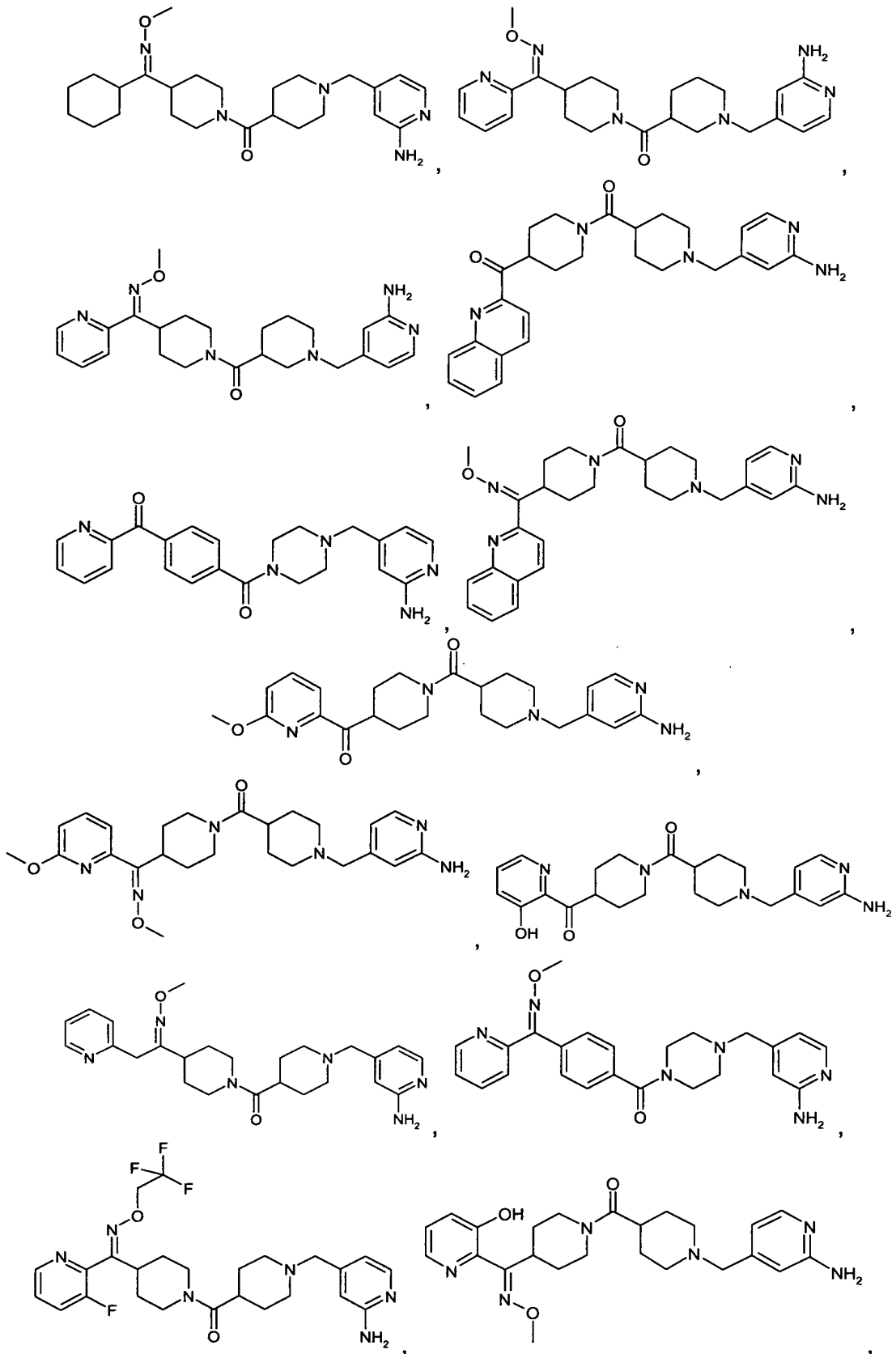


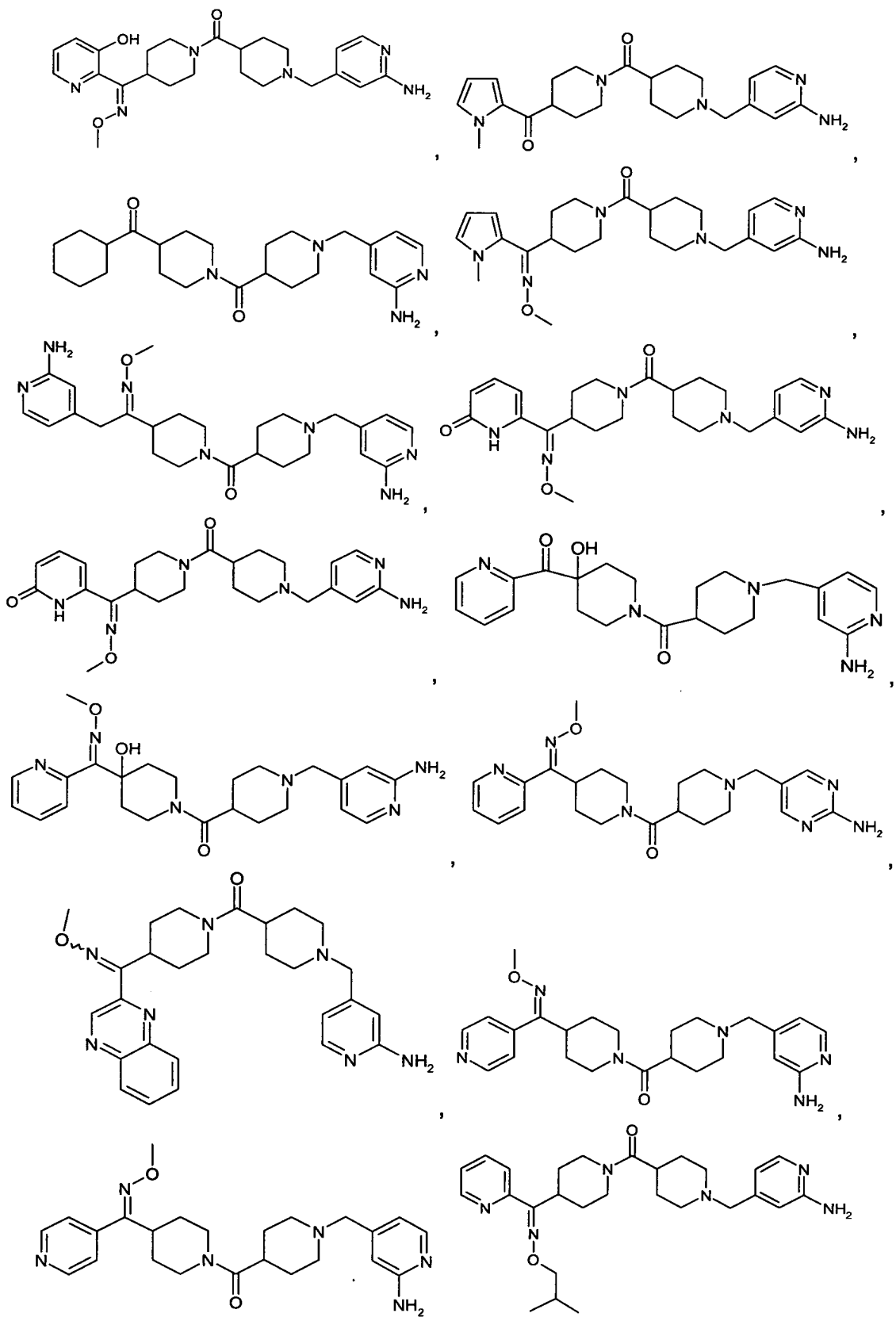


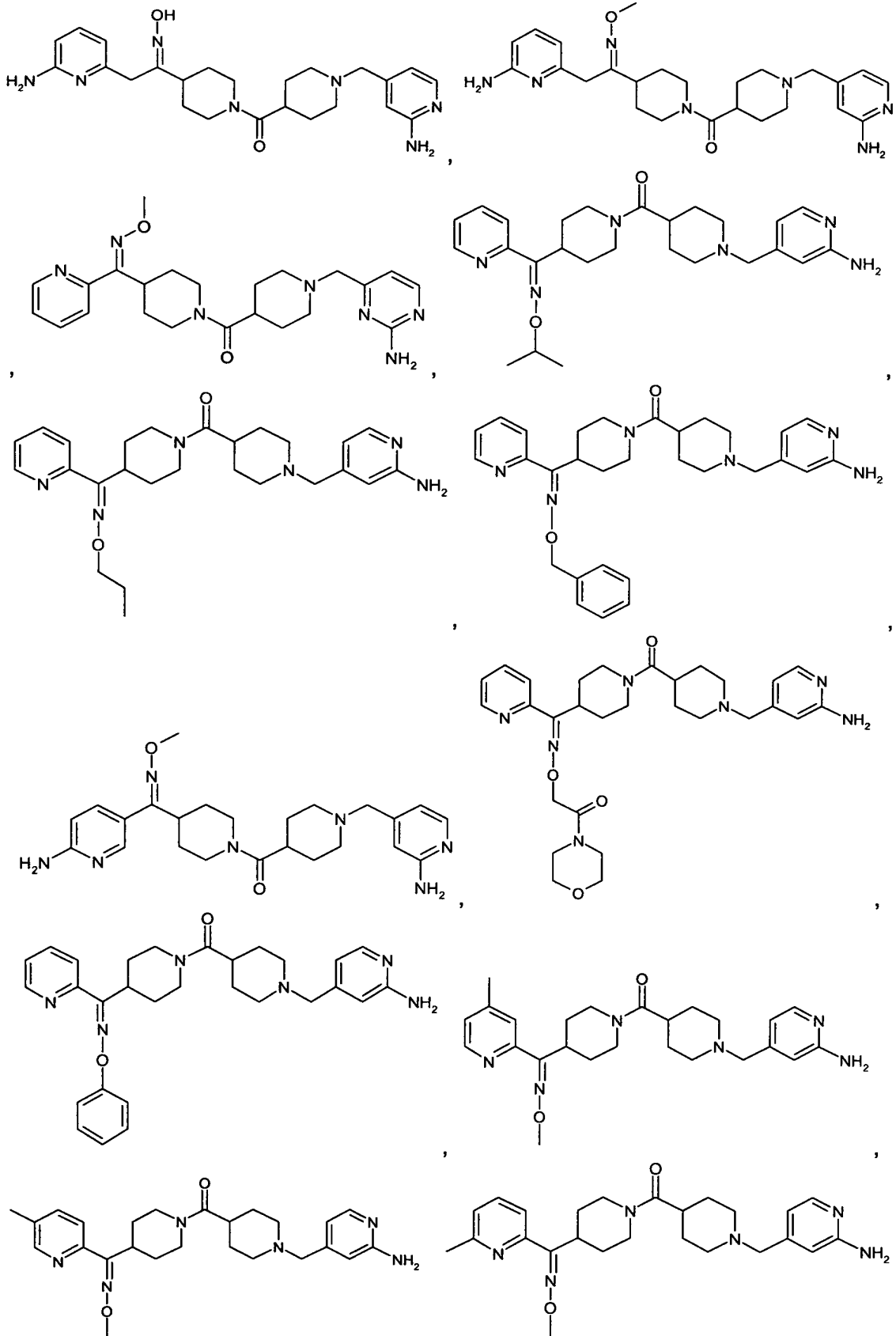


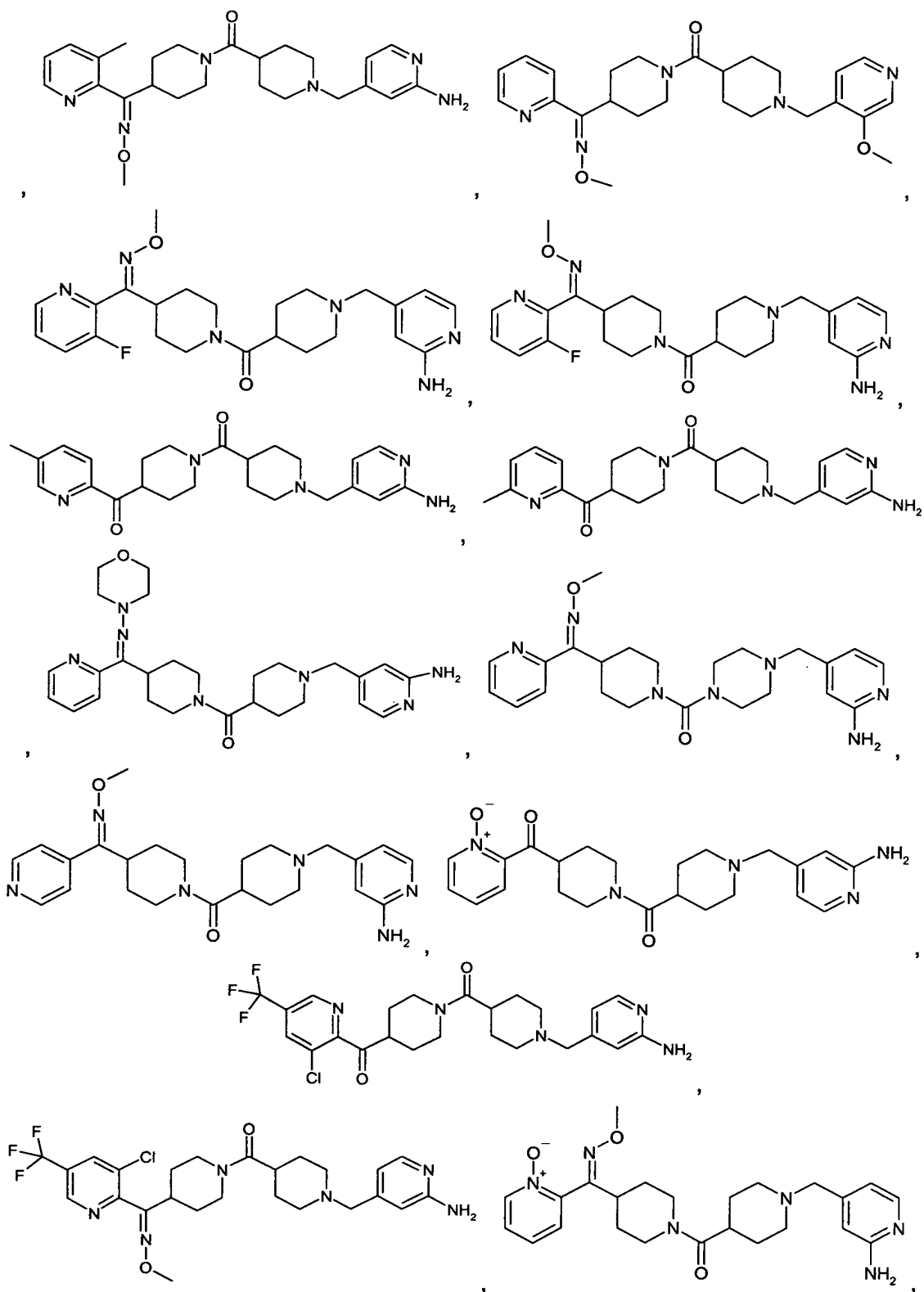


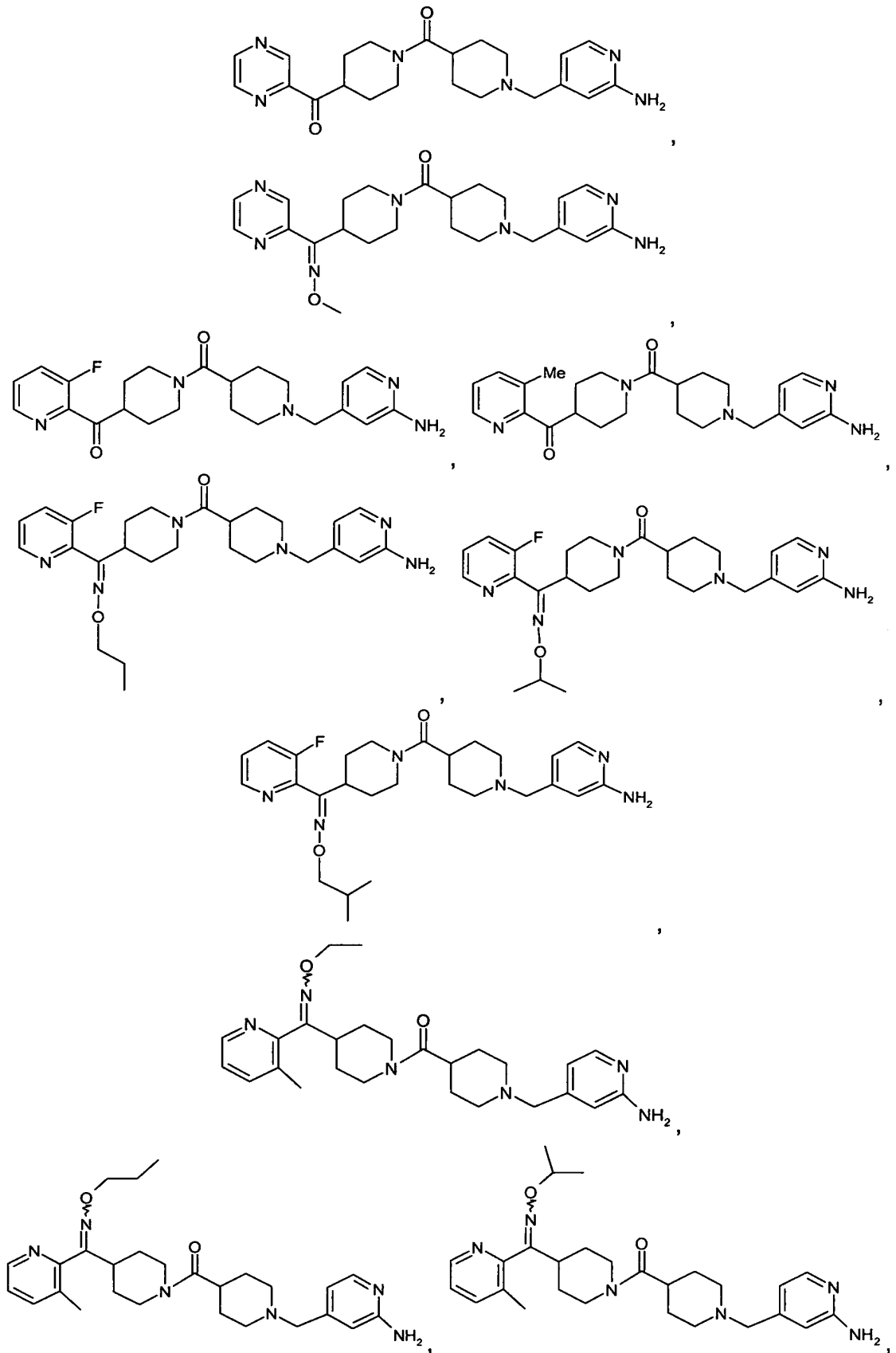


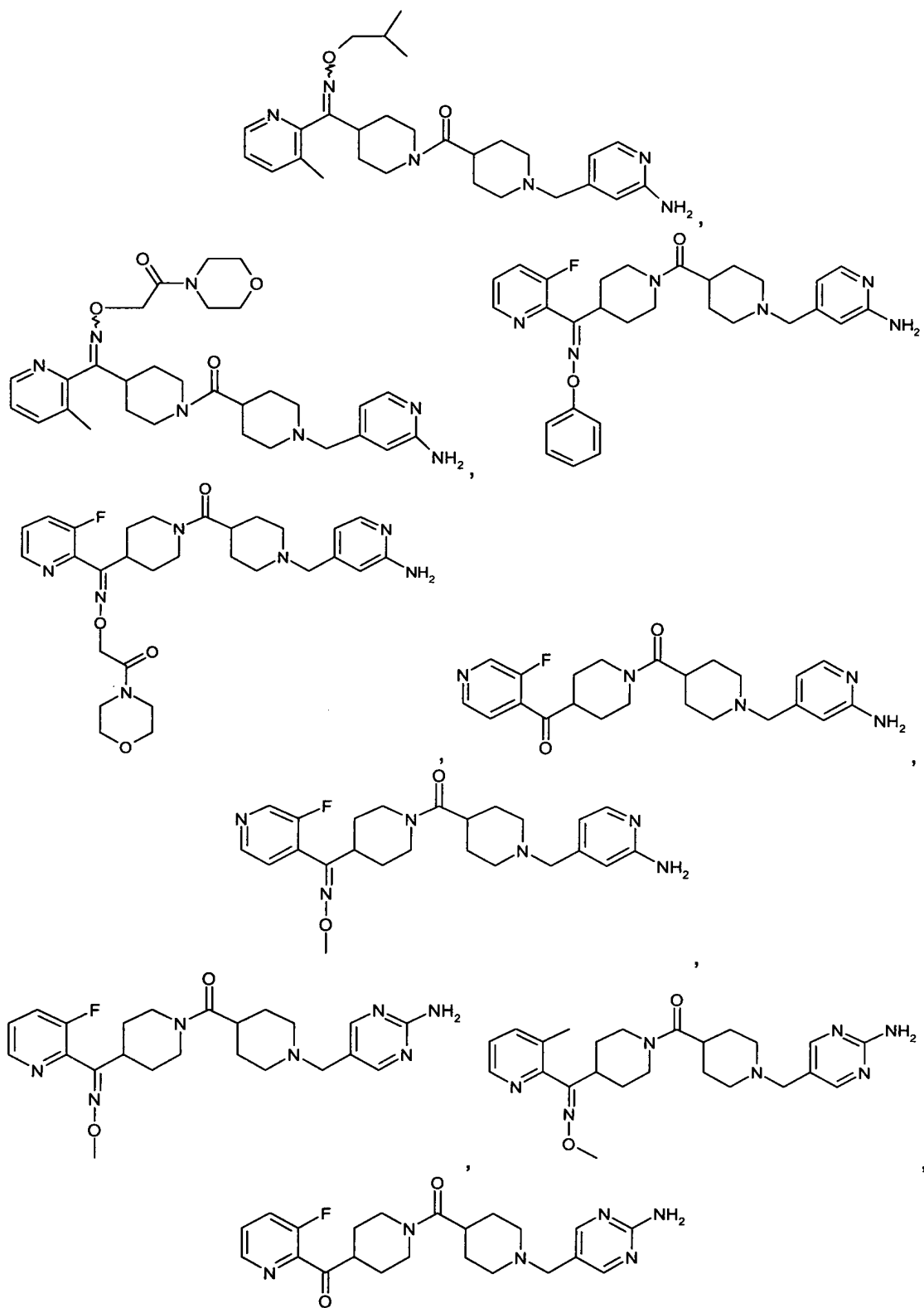


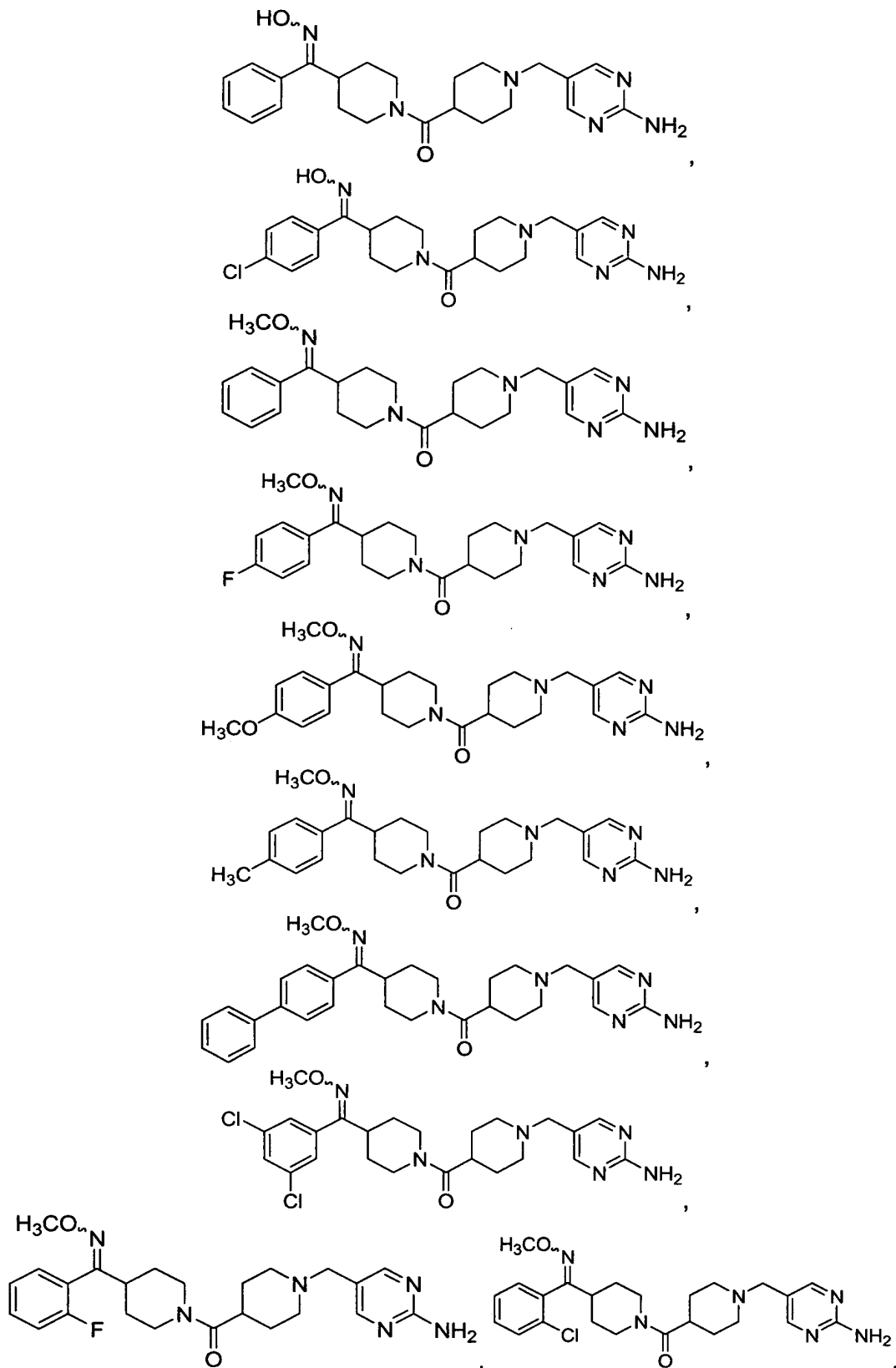


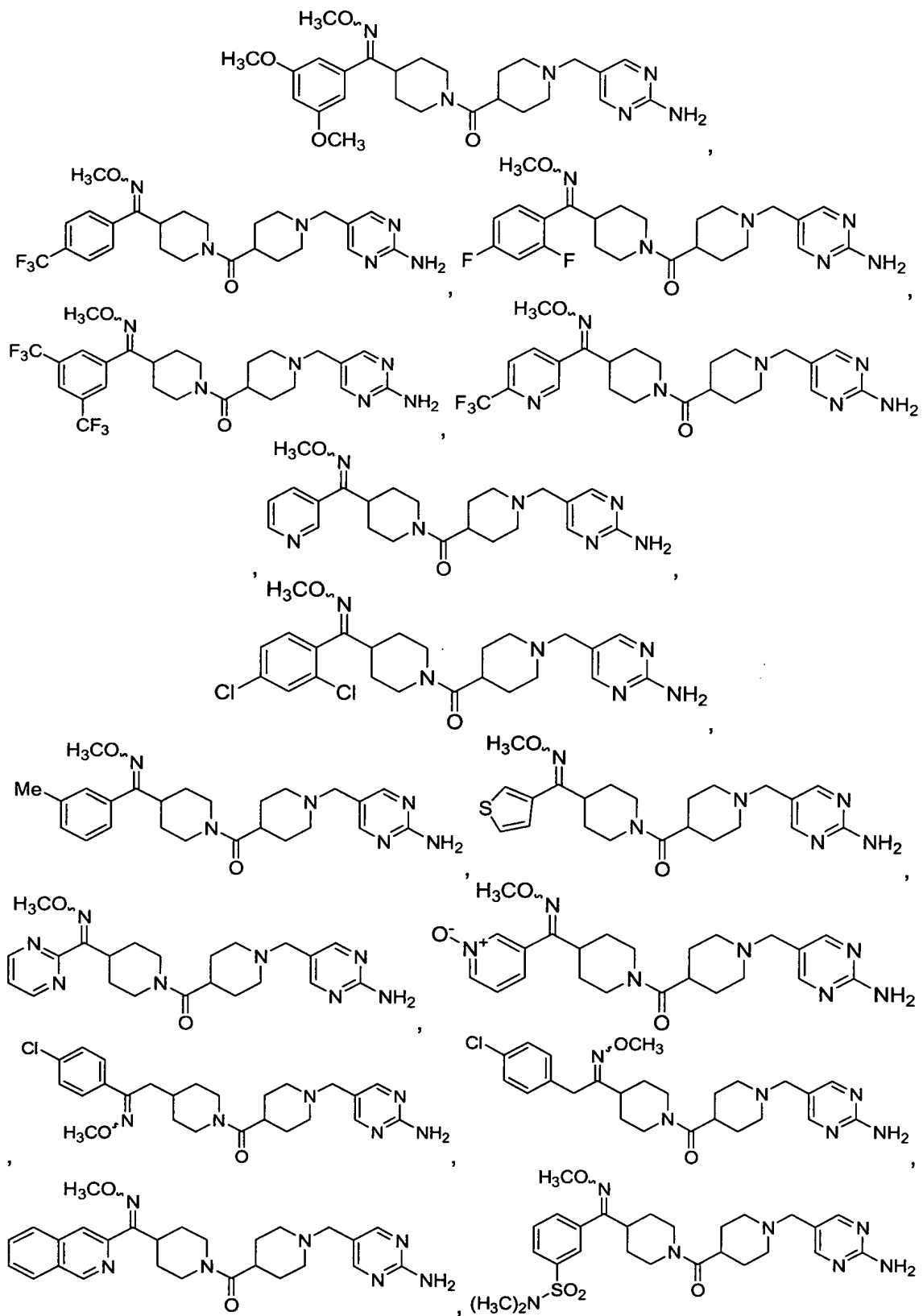


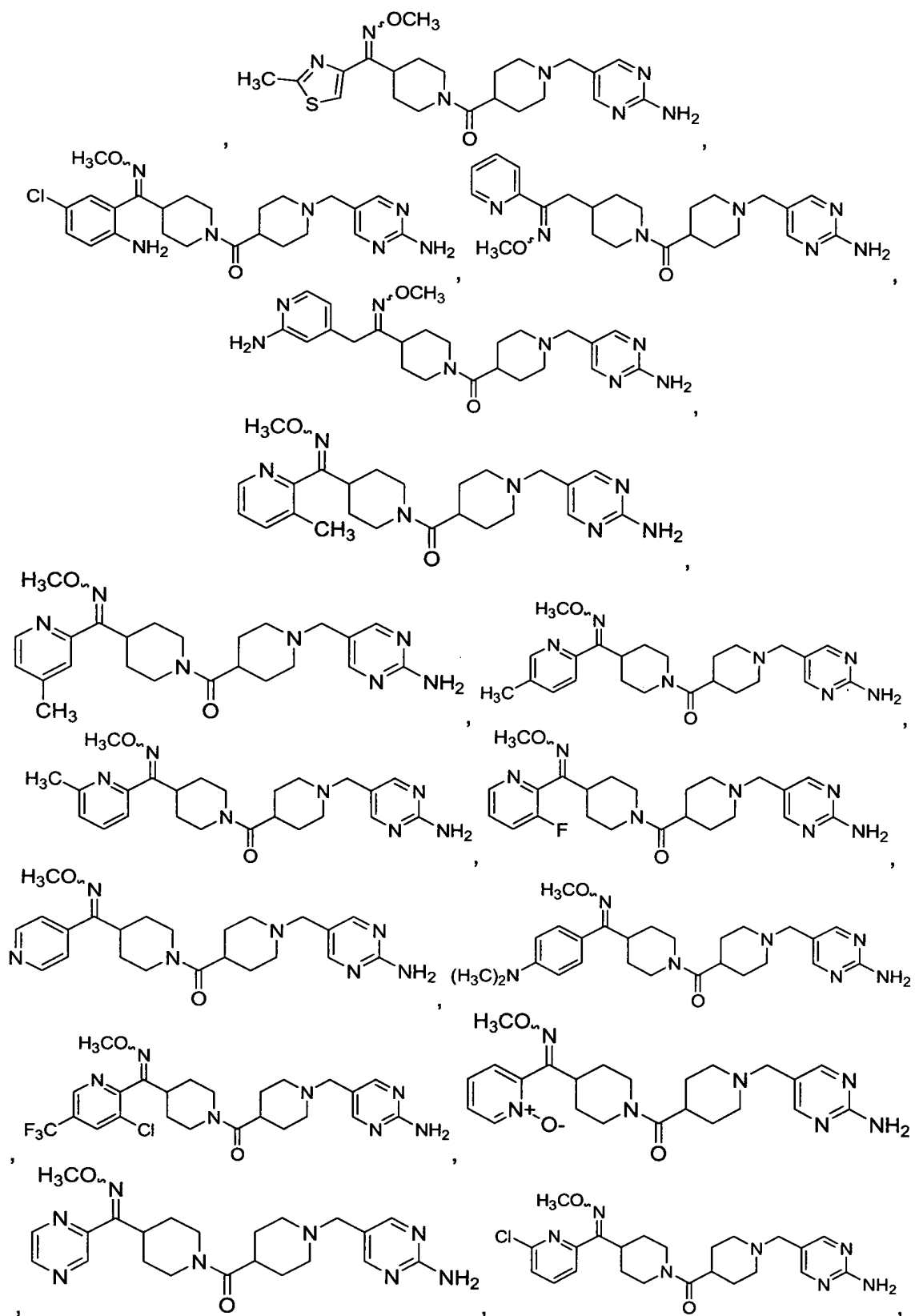


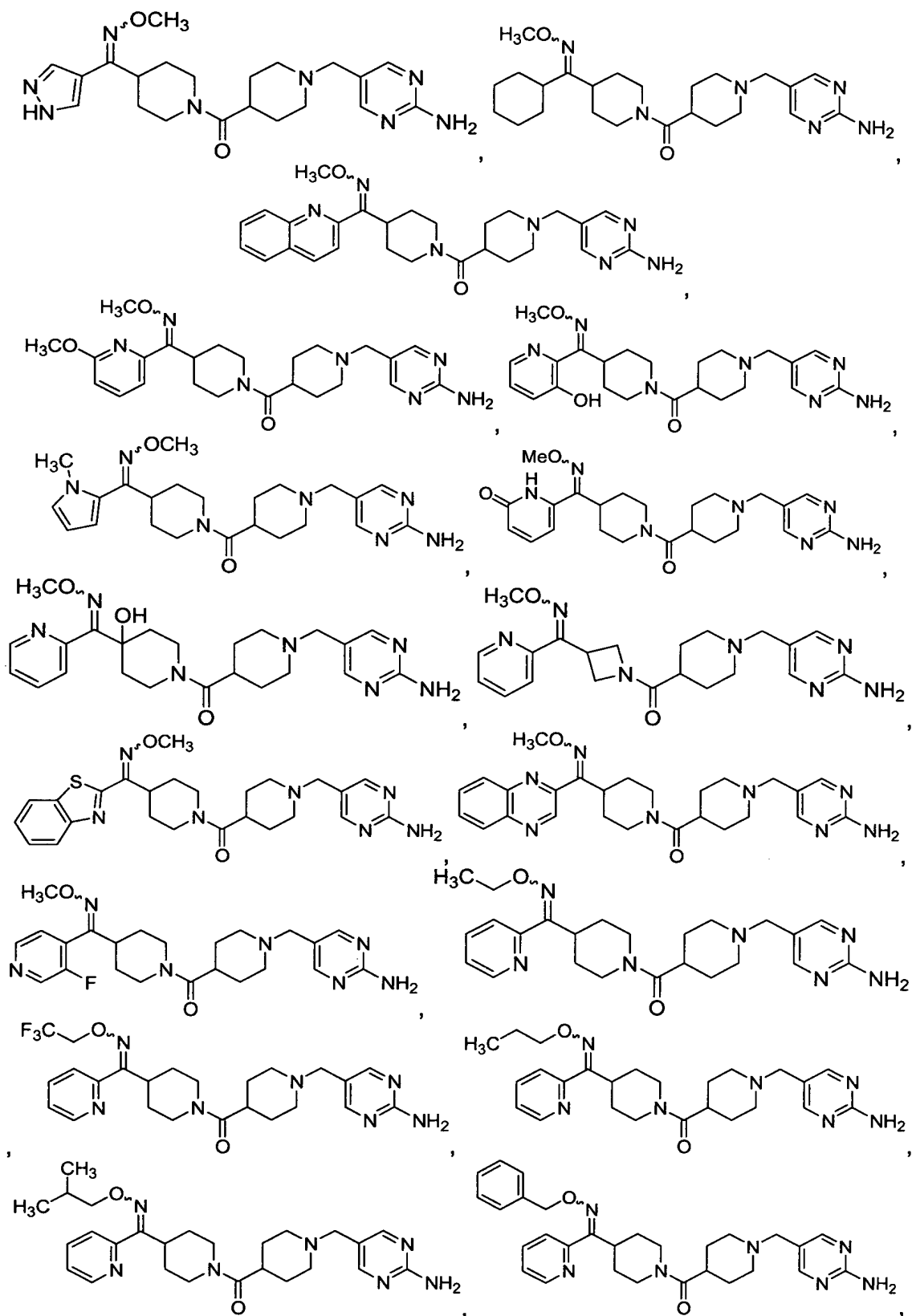


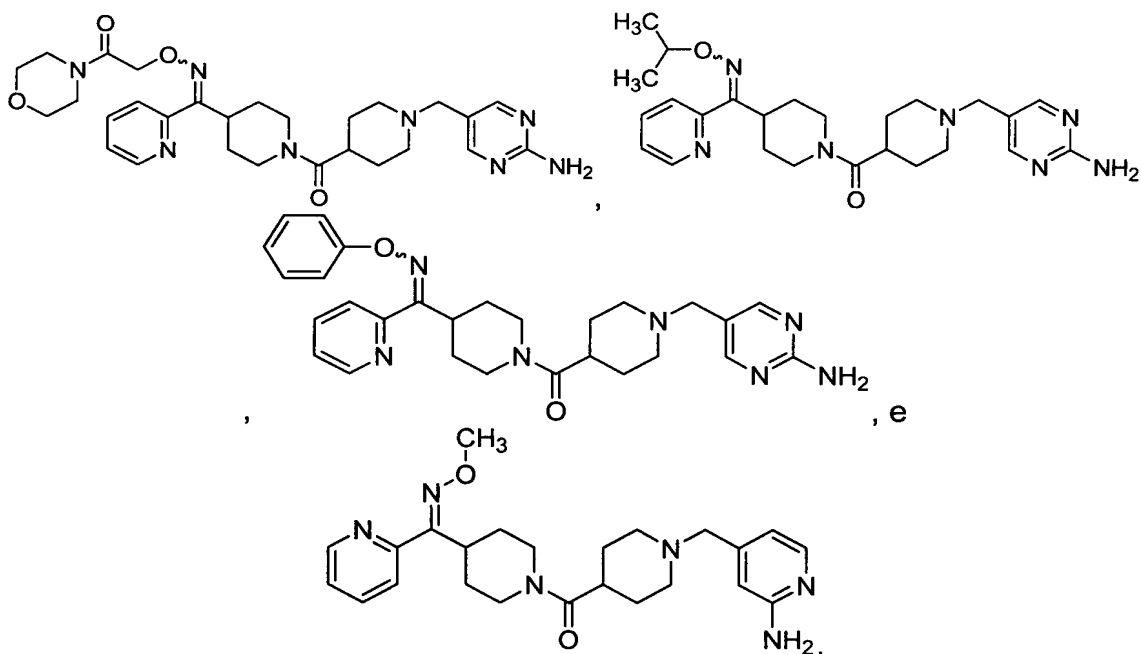




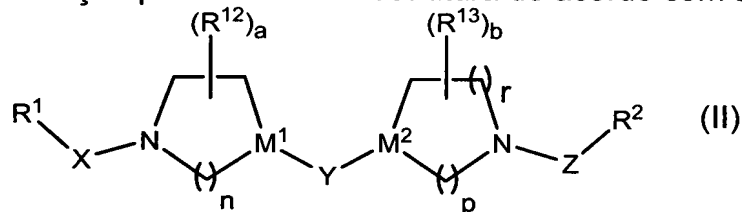




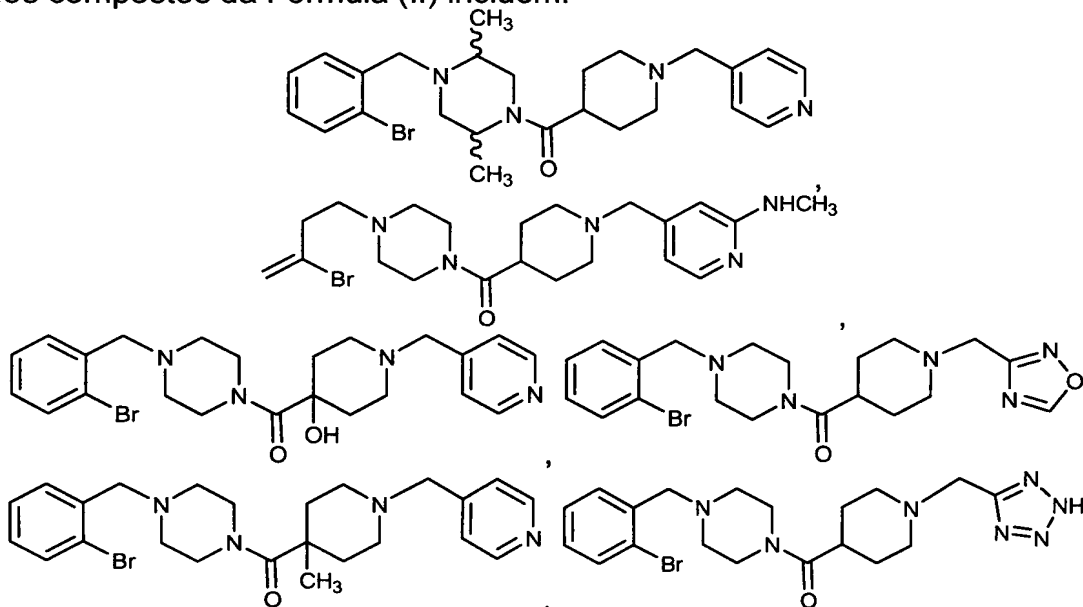


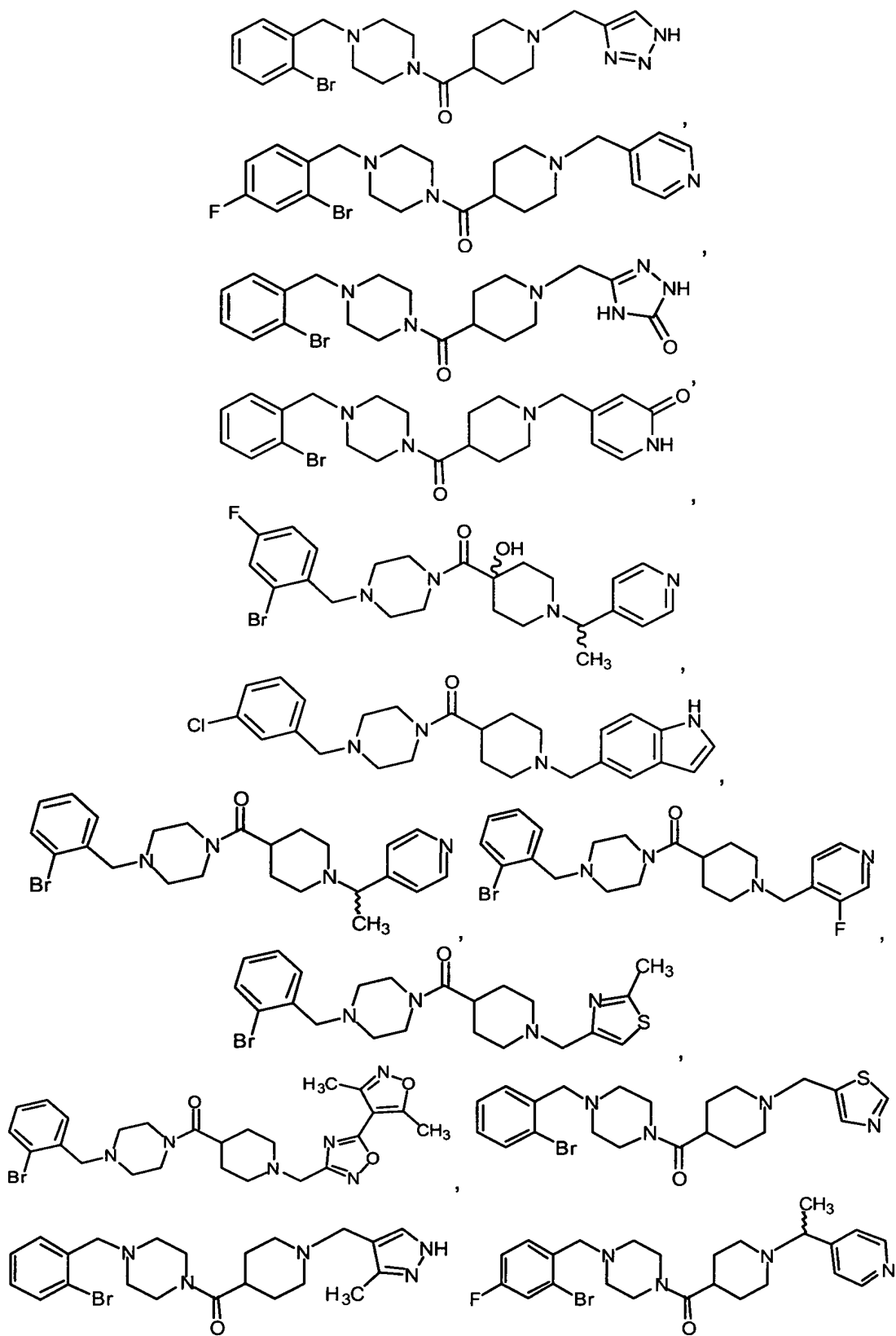


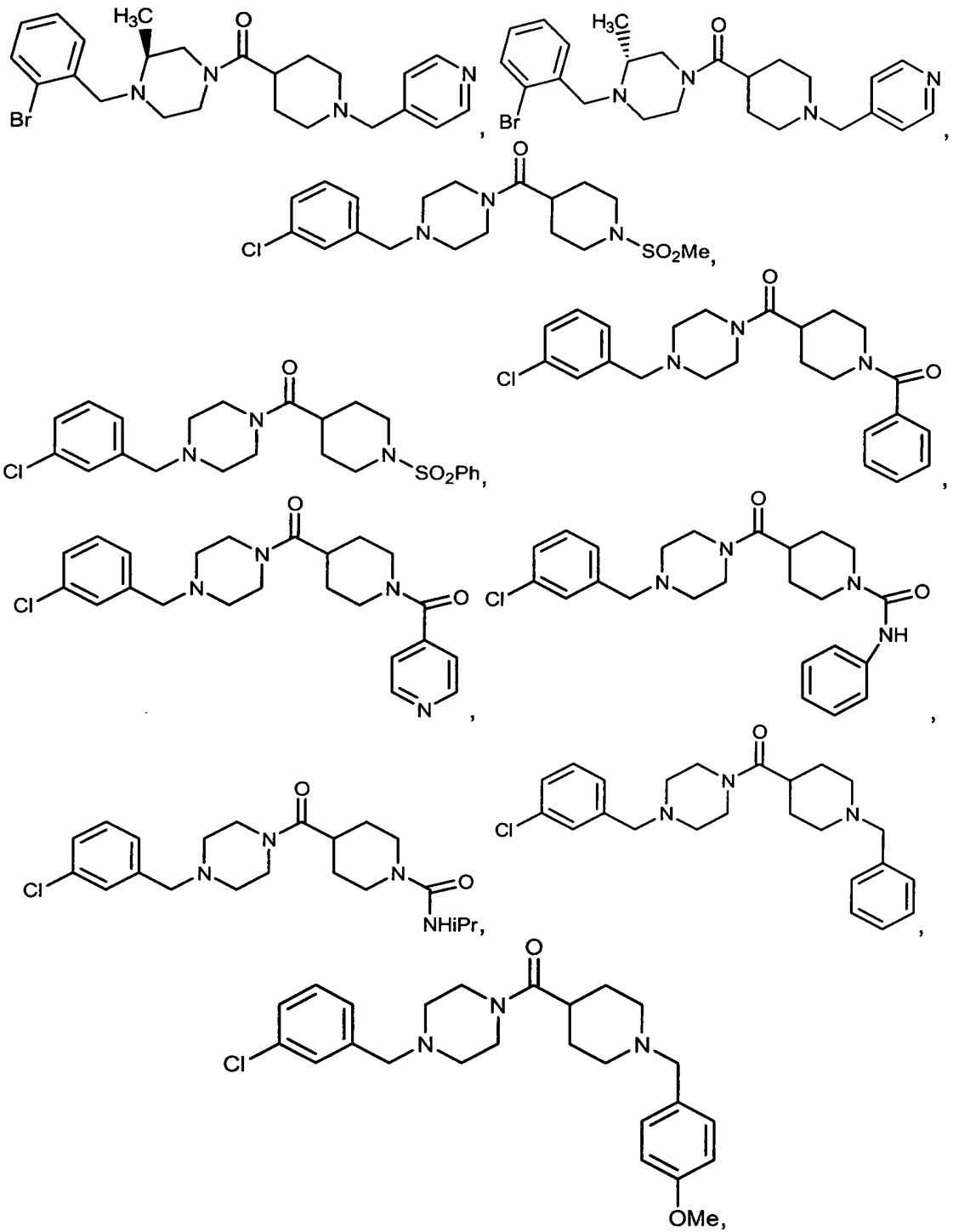
Em uma modalidade, os antagonistas de H<sub>3</sub>/agonistas inversos da presente invenção podem ter uma estrutura de acordo com a Fórmula (II):

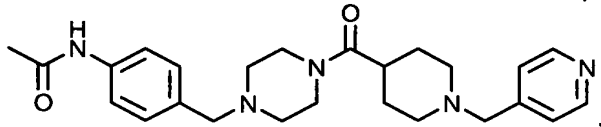
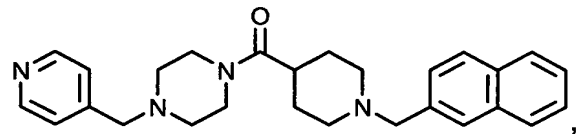
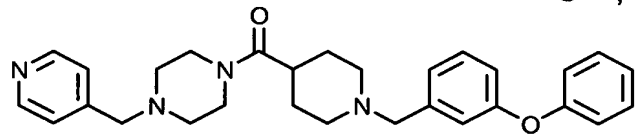
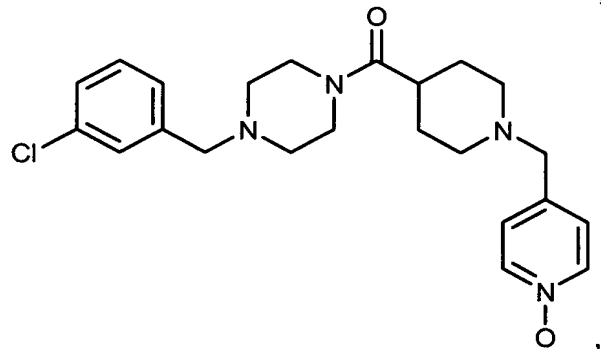
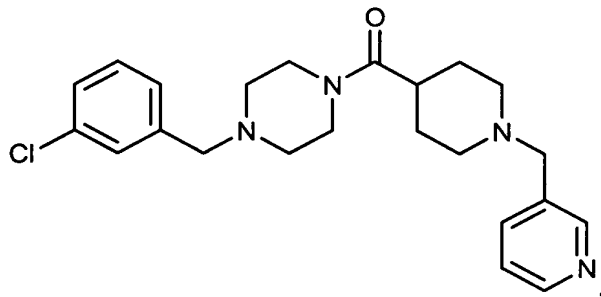
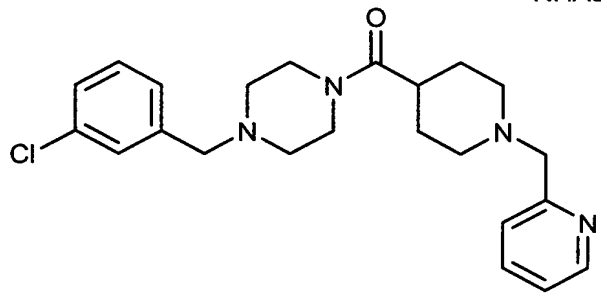
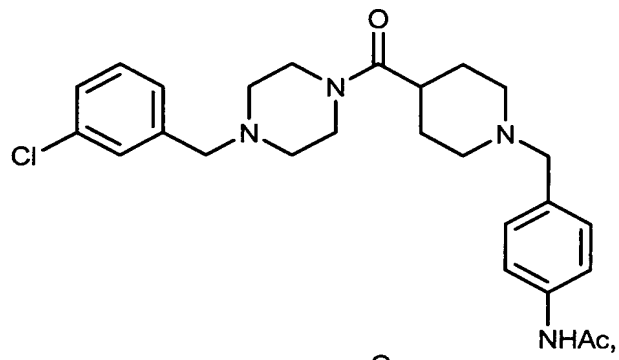


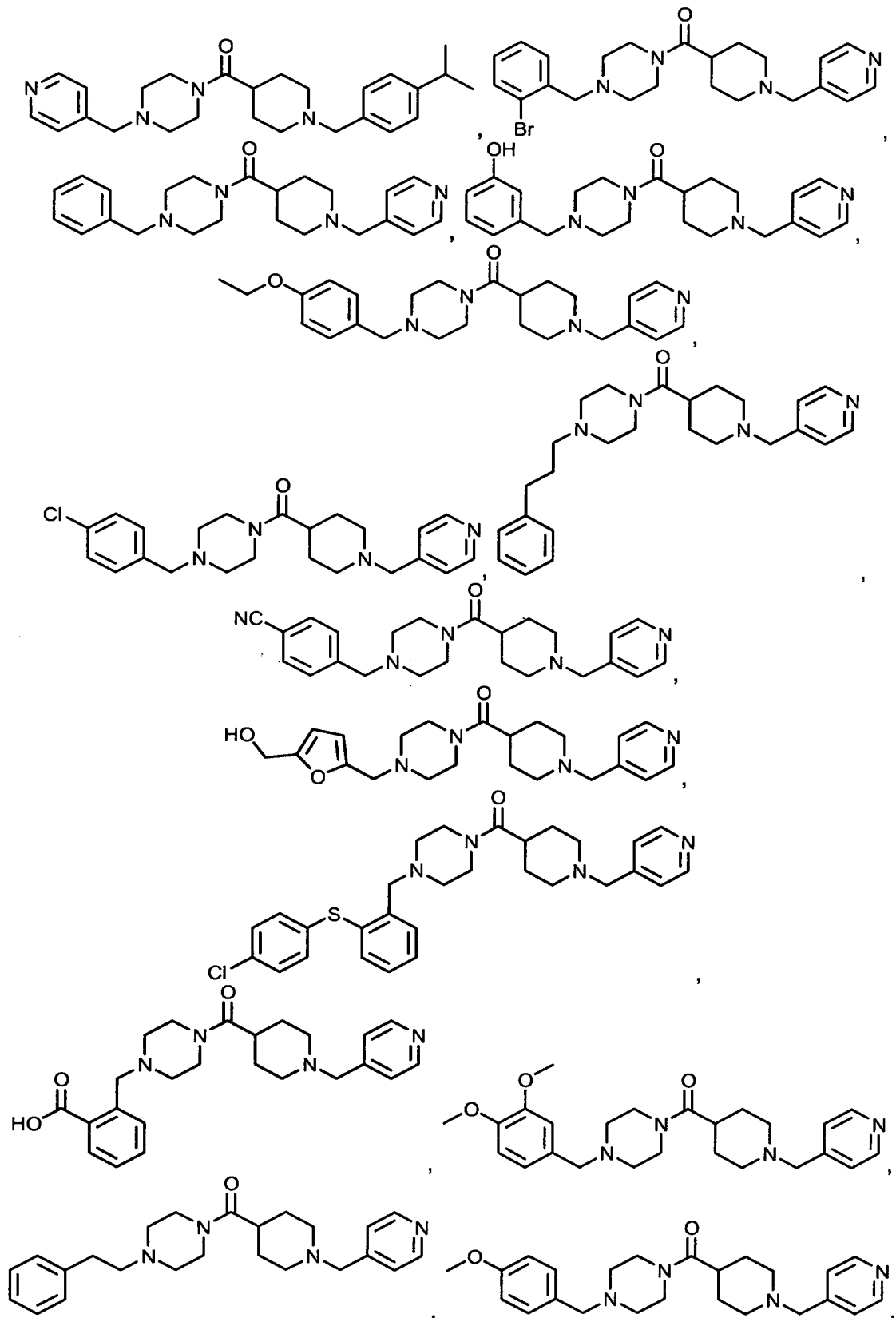
como descritos em U.S. 6.849.621 e U.S. 2005/0113383 ambos destes são aqui incorporados por referência em sua totalidade. Exemplos não-limitativos dos compostos da Fórmula (II) incluem:

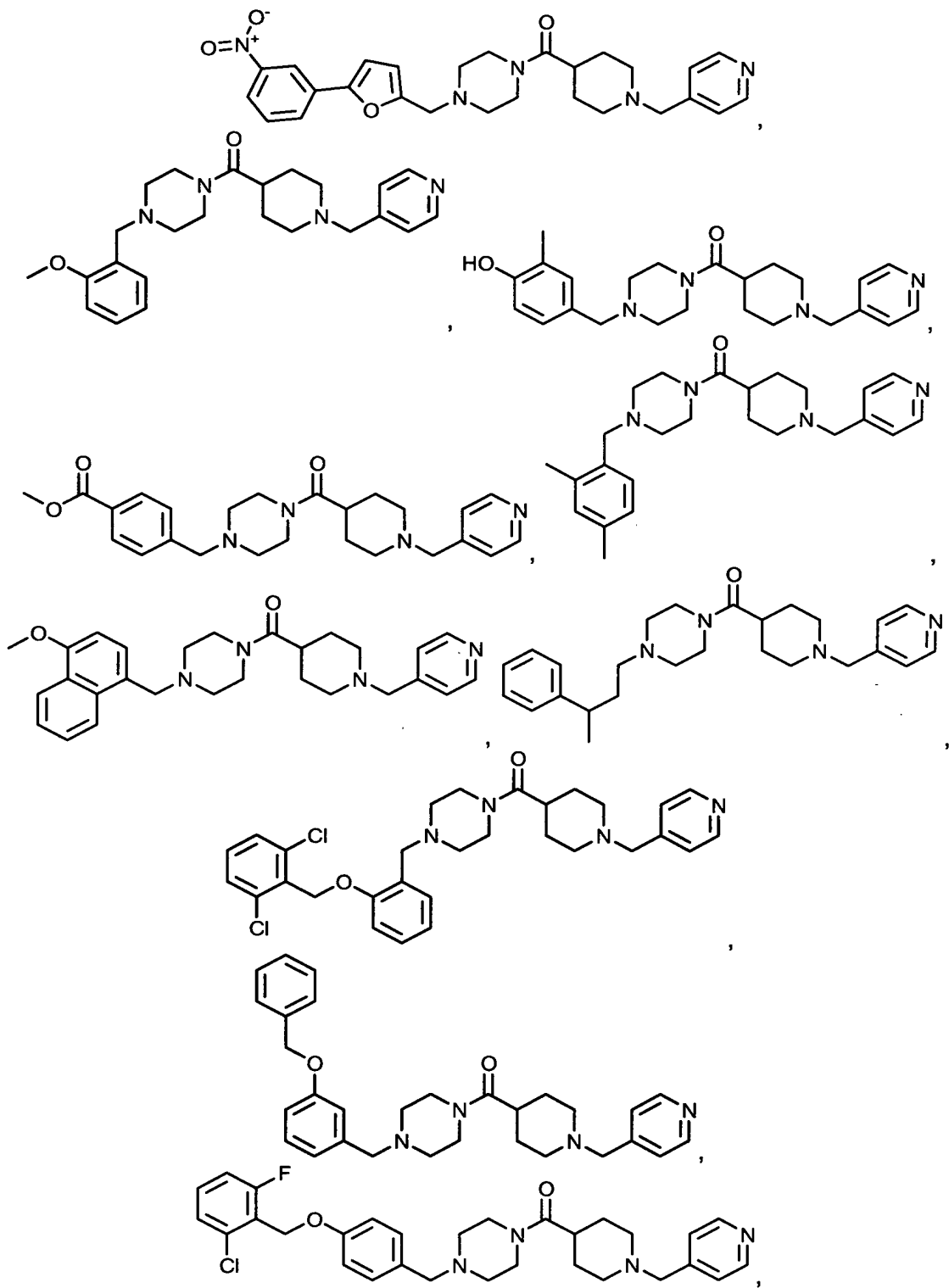


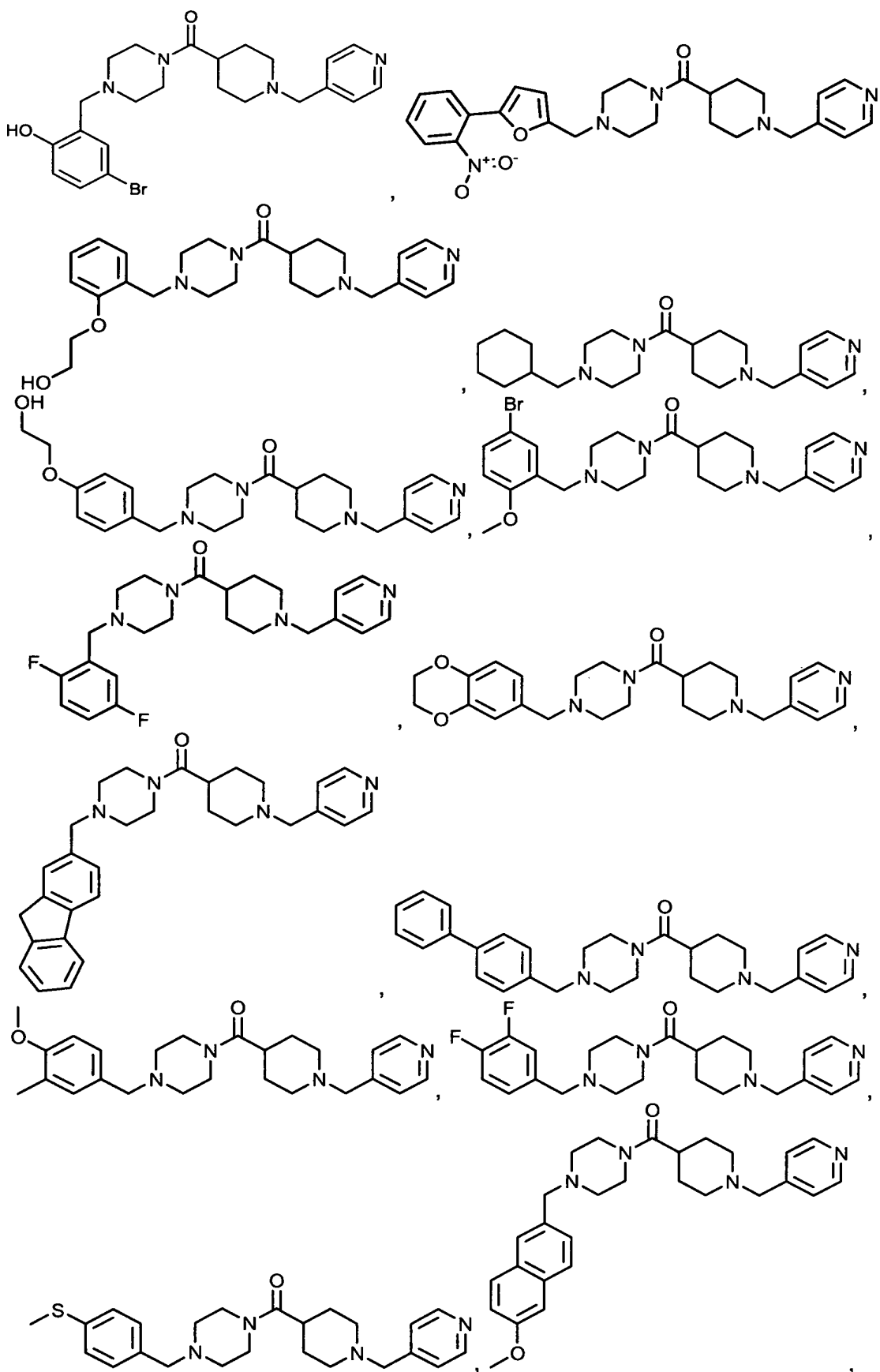


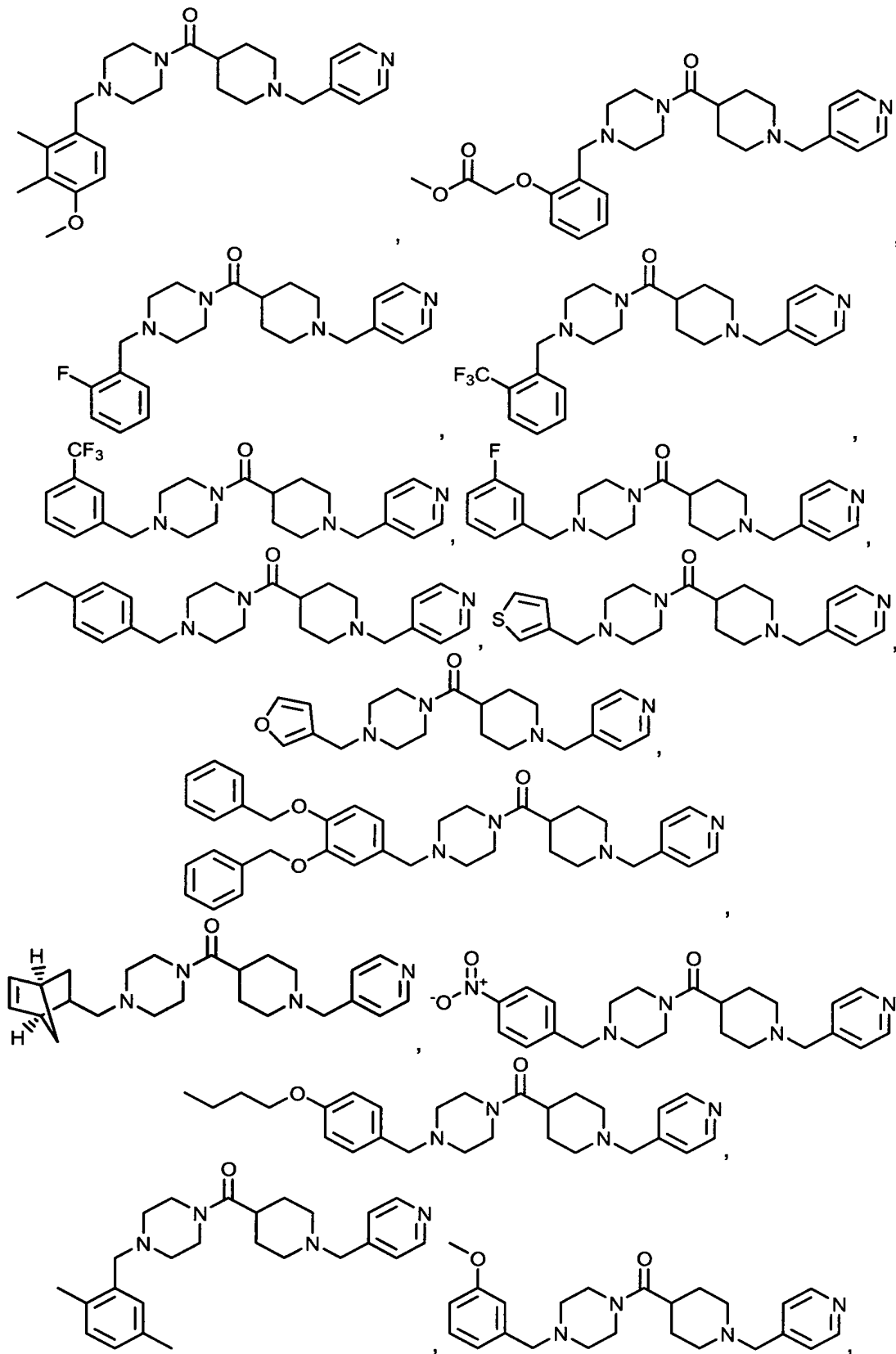


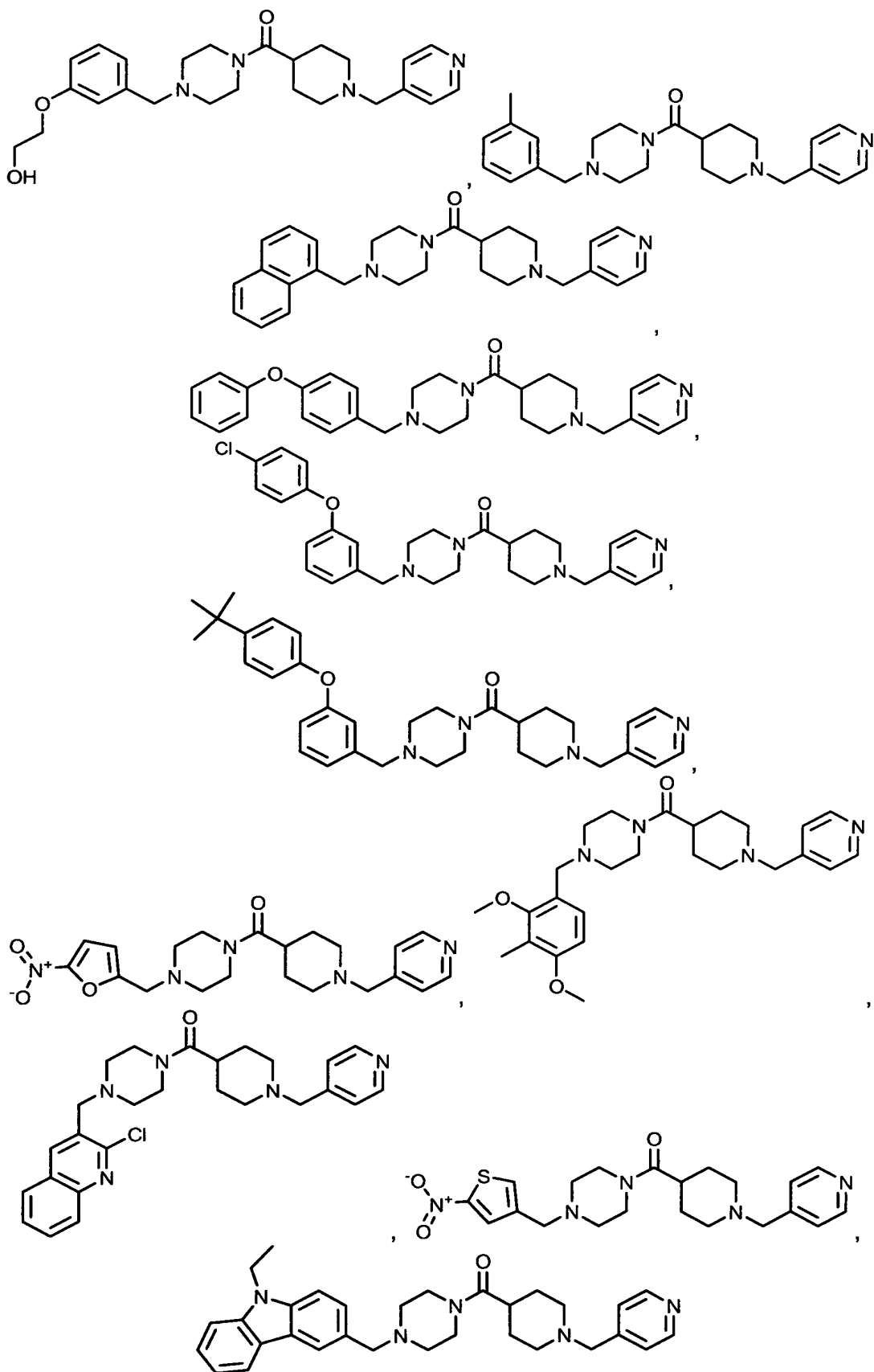


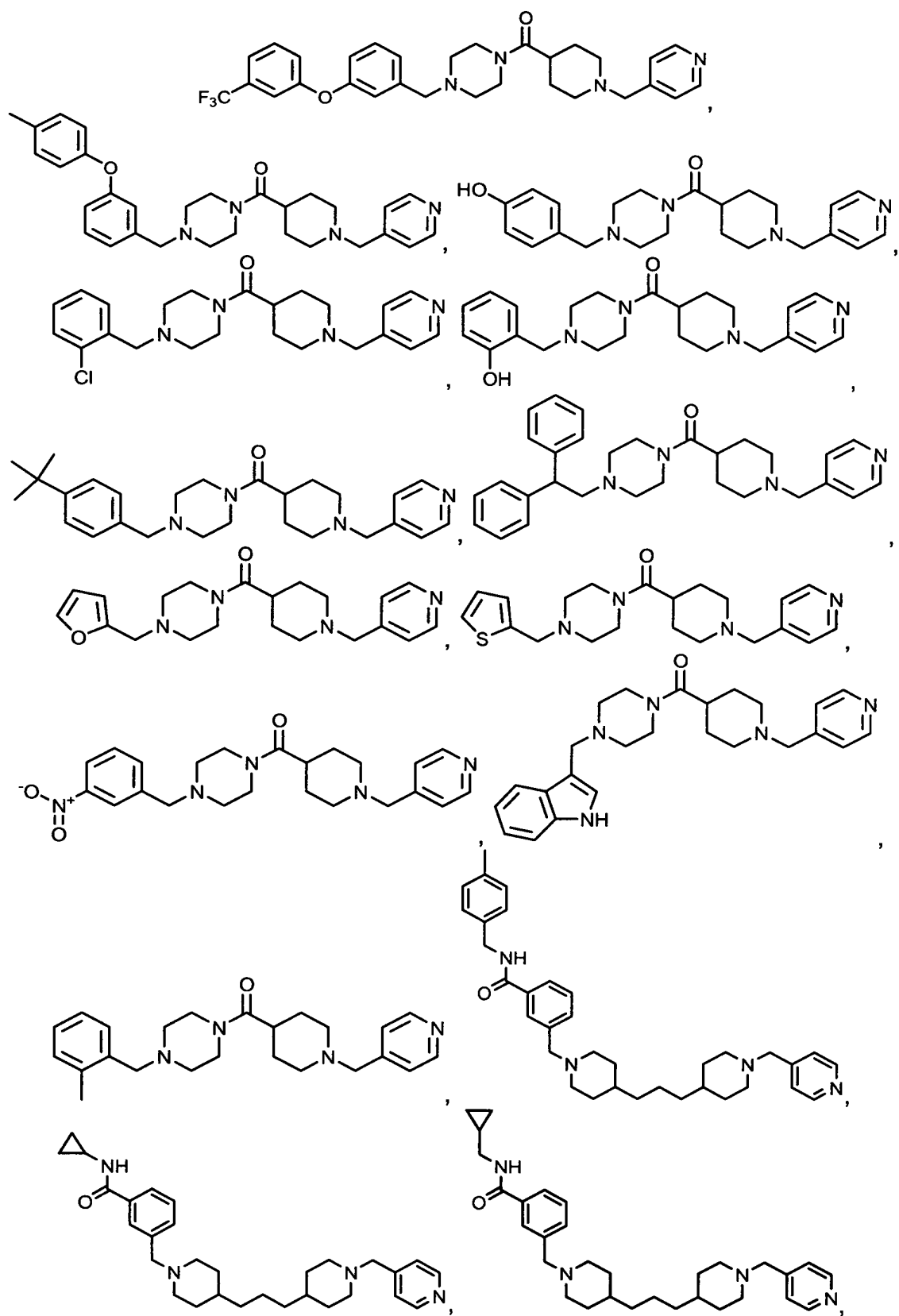


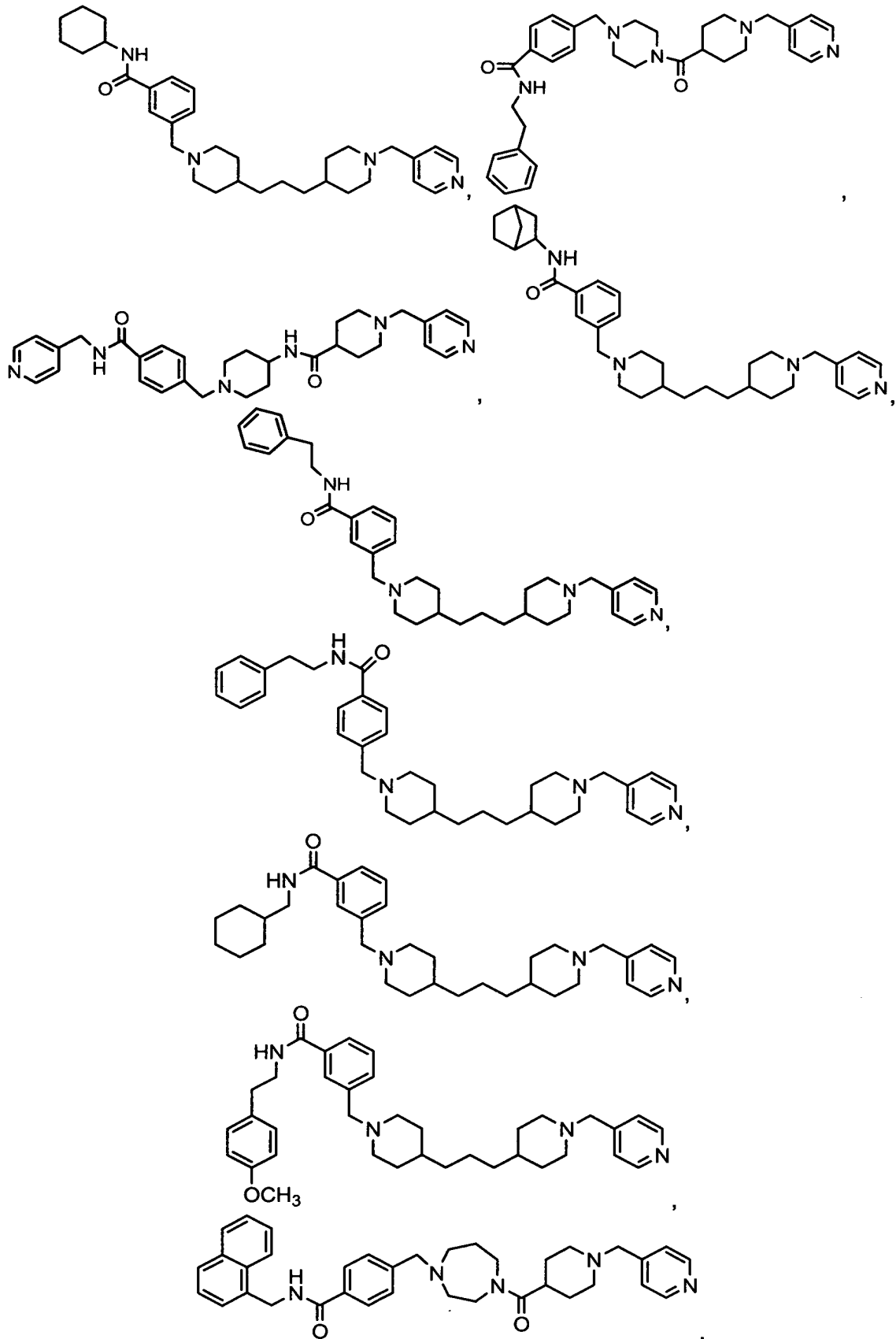


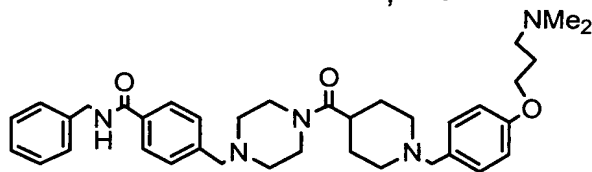
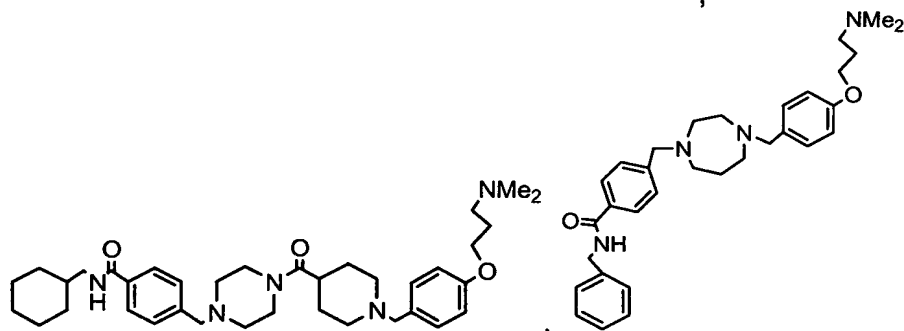
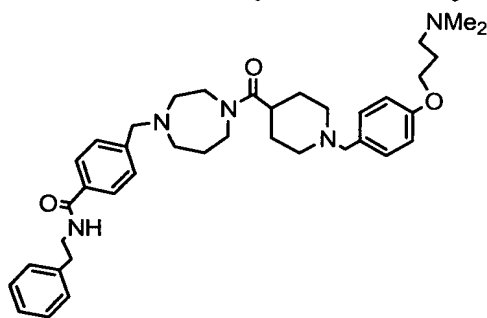
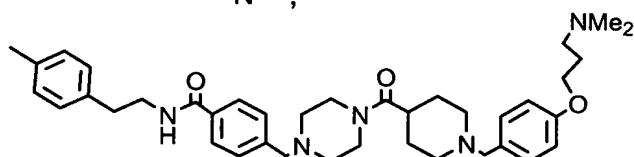
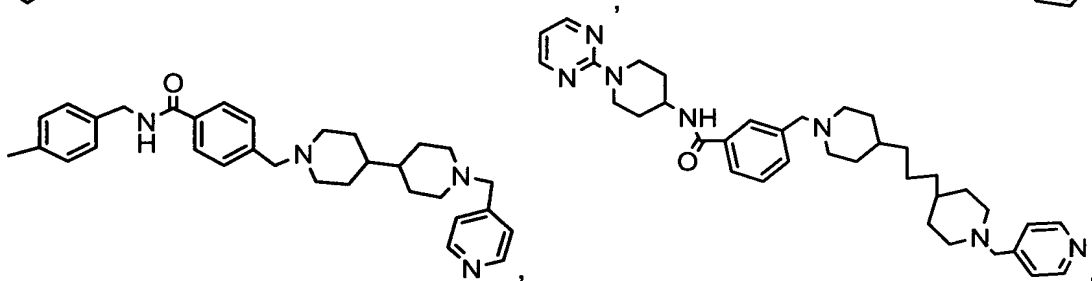
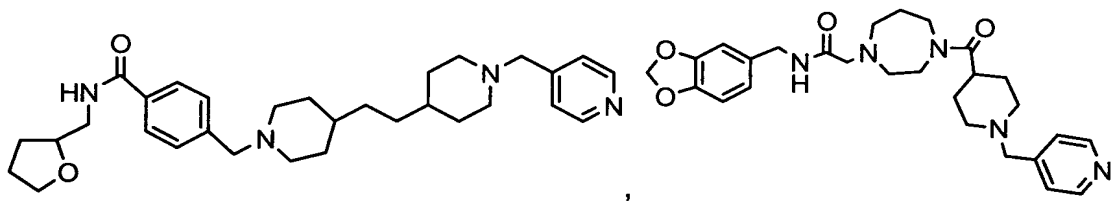


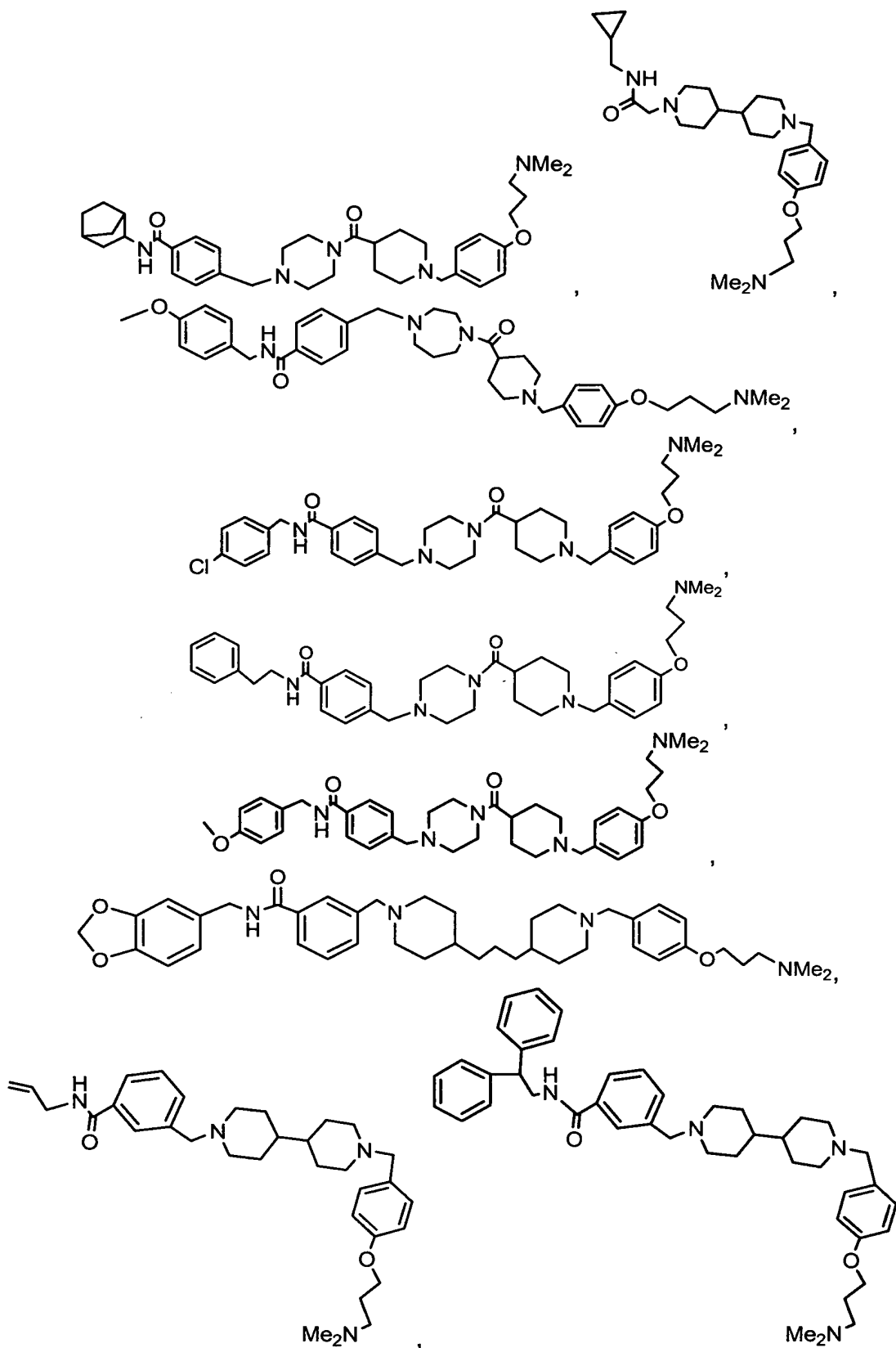


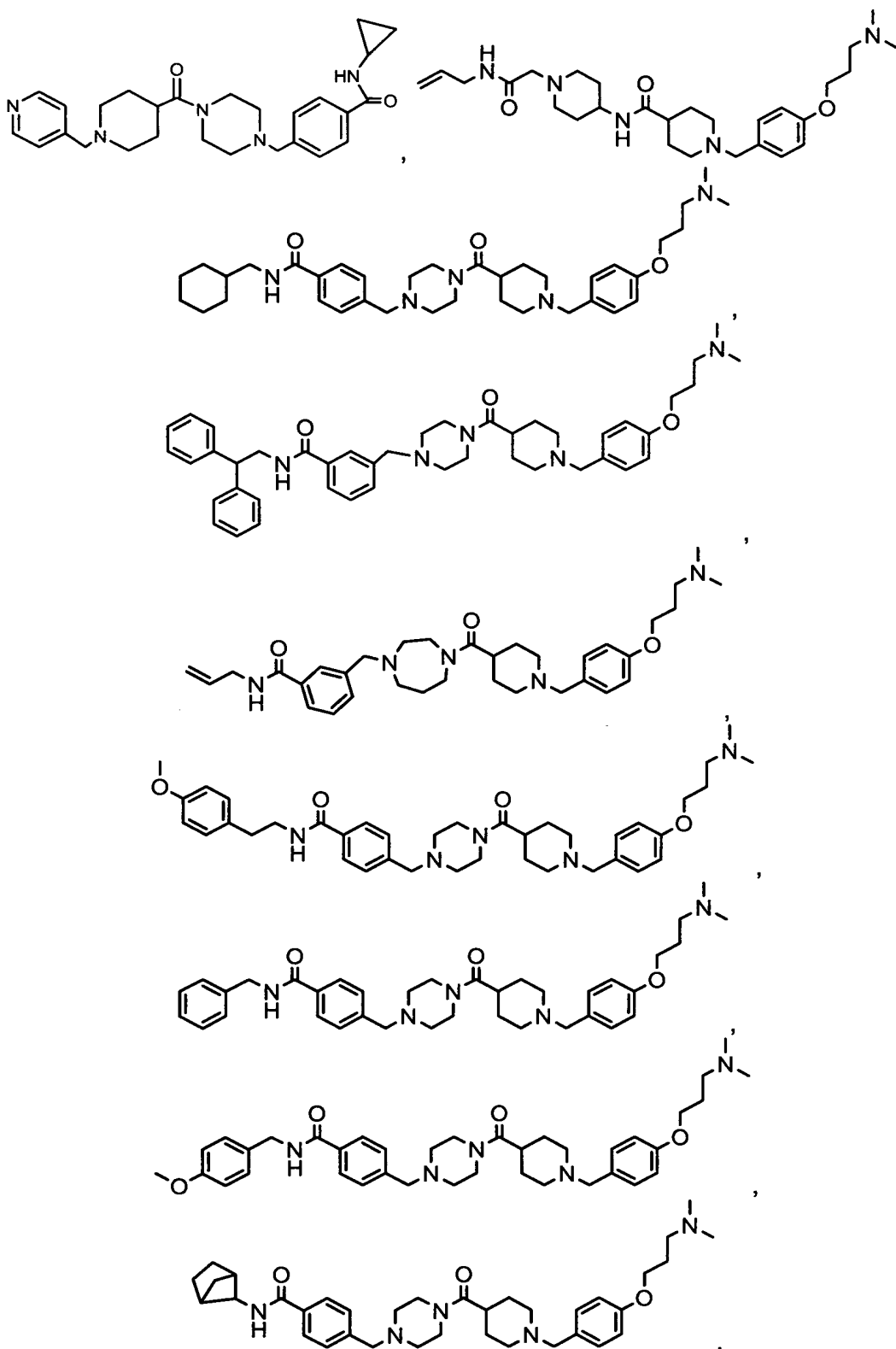


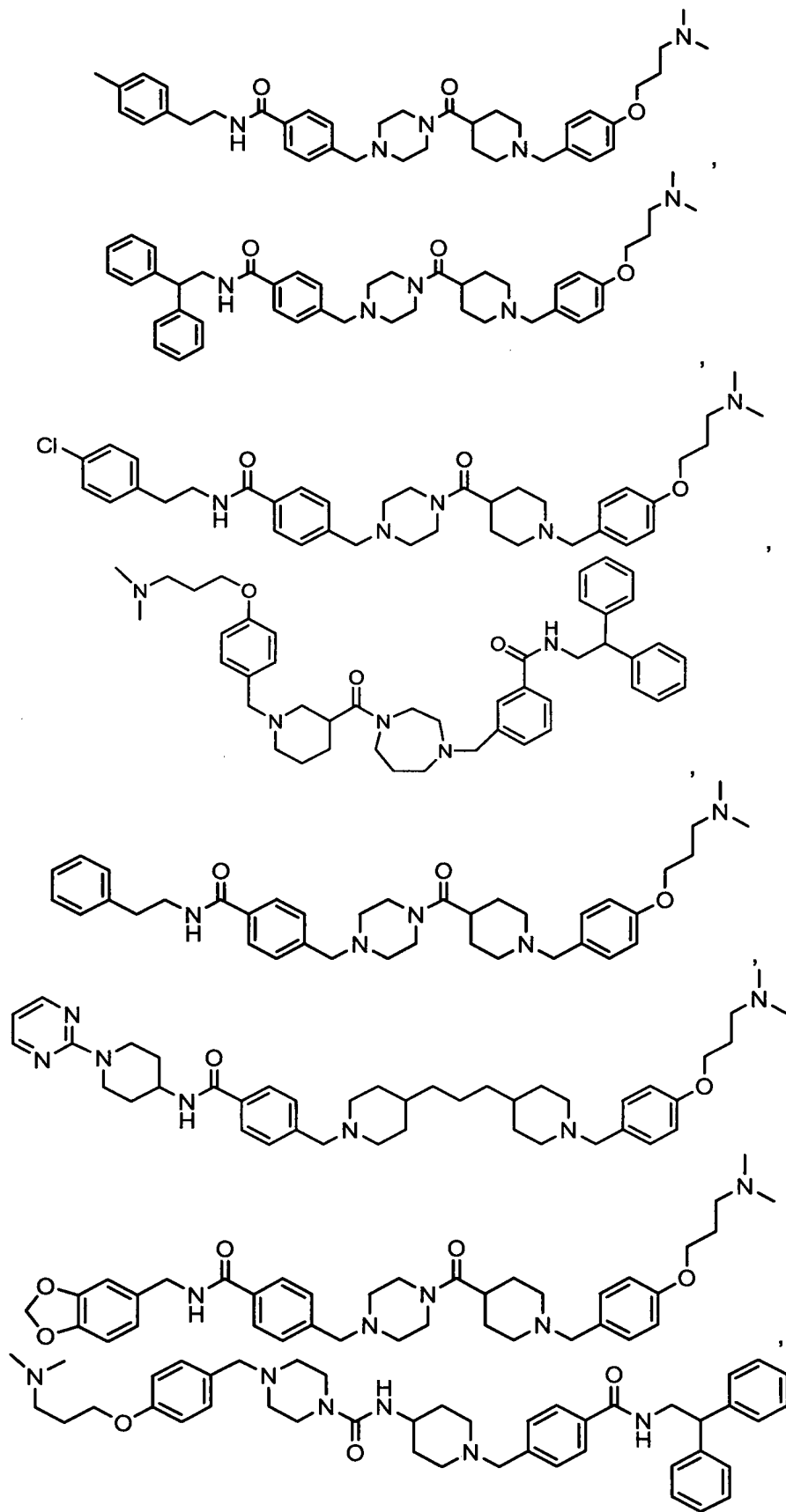


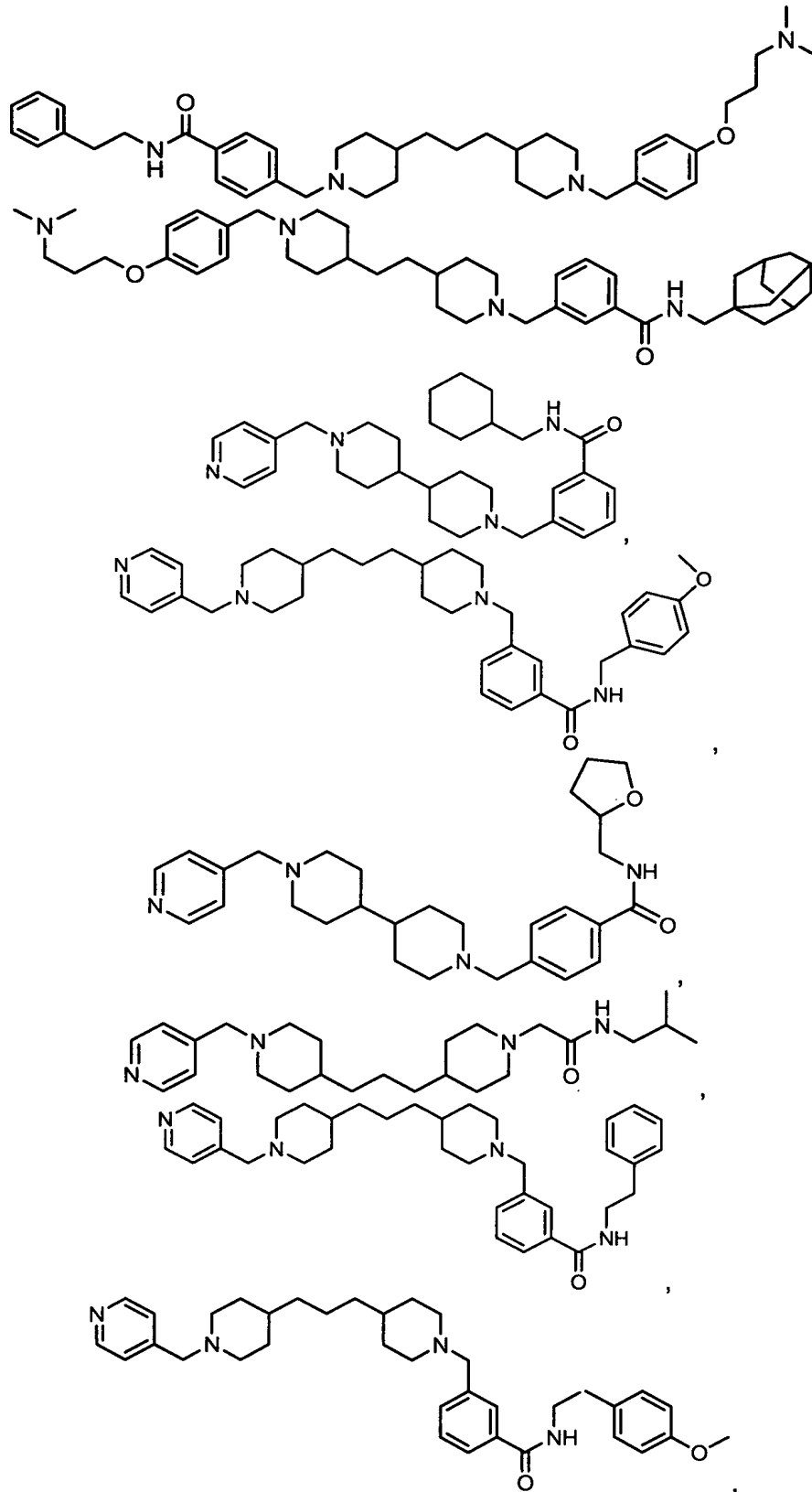


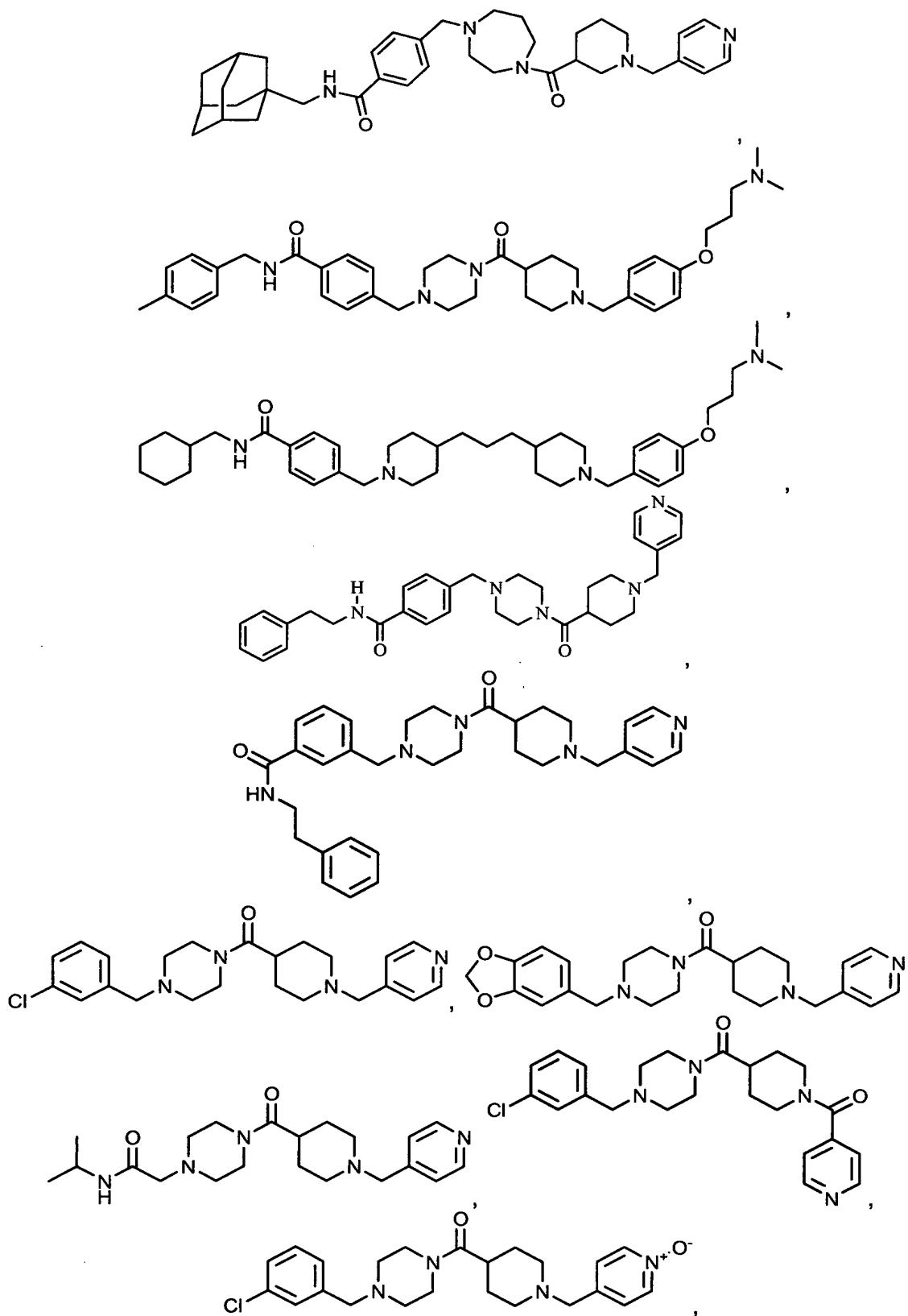


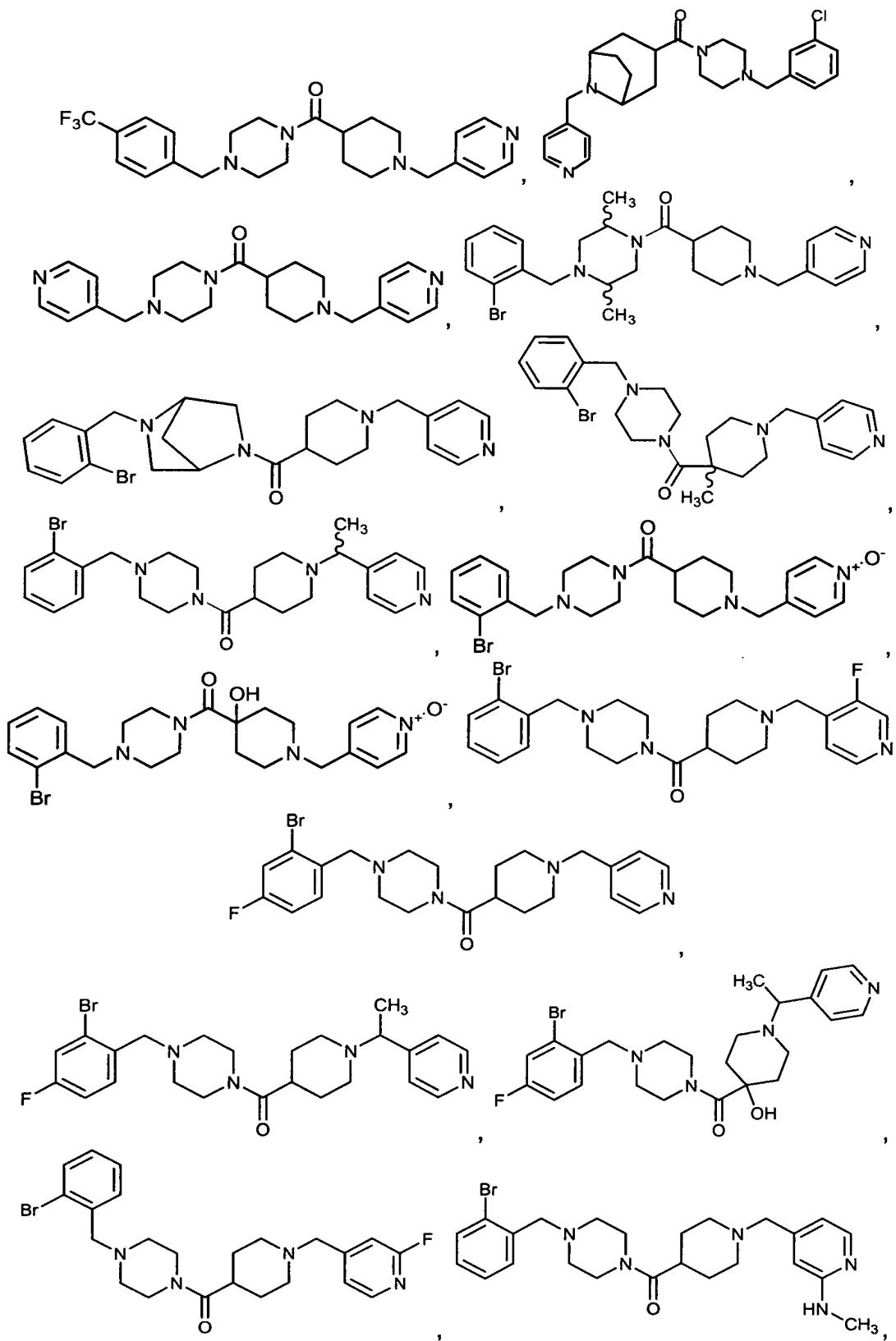


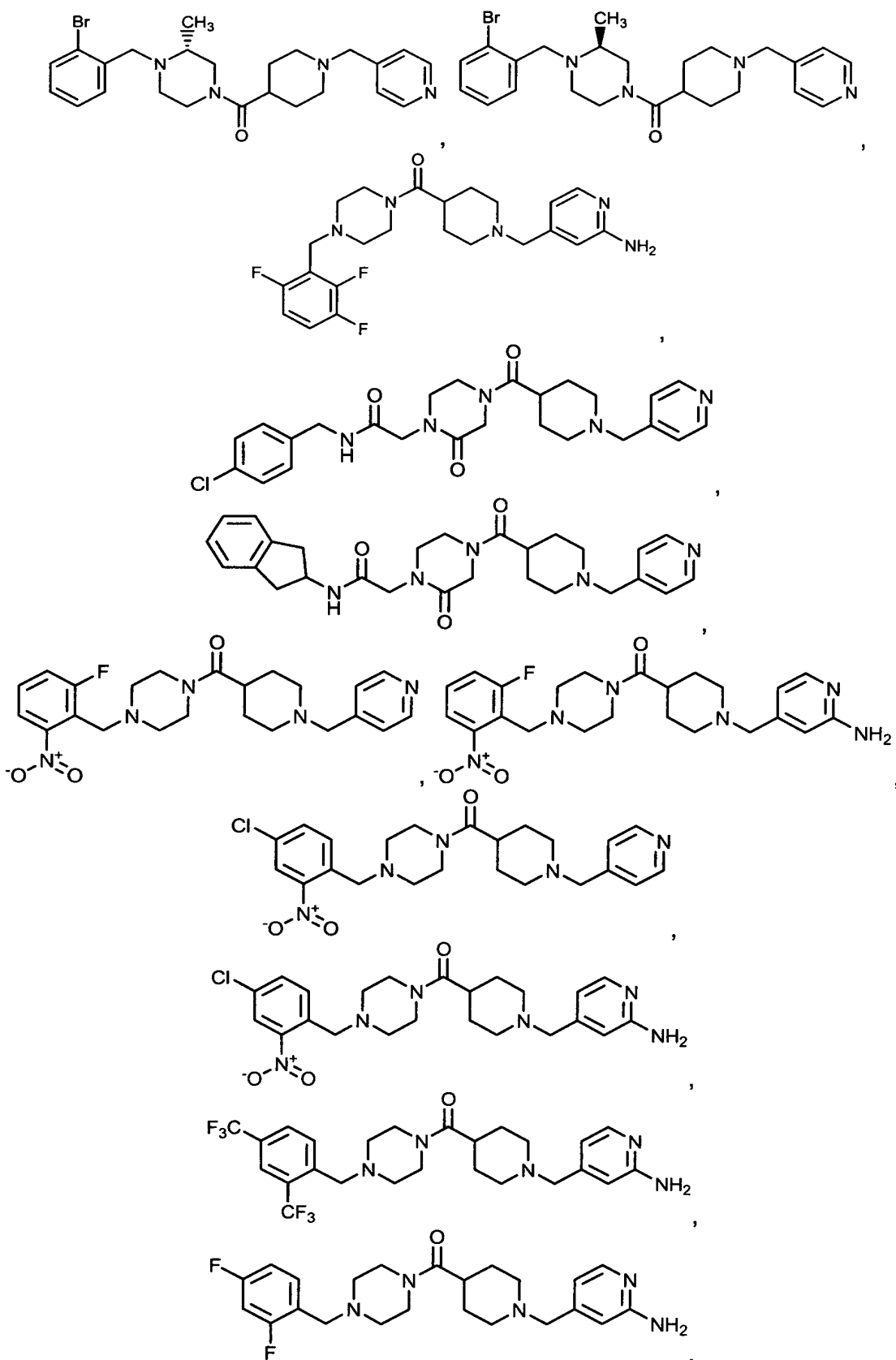


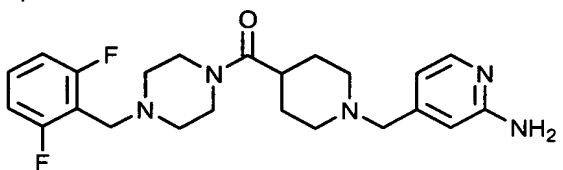
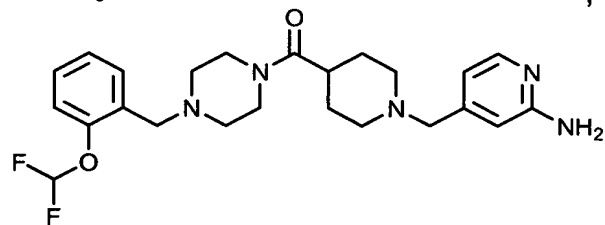
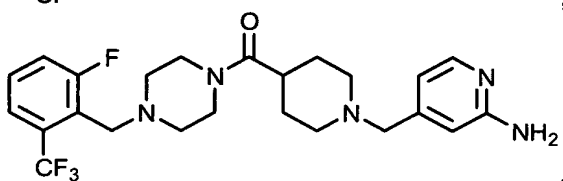
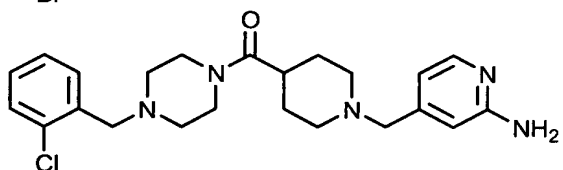
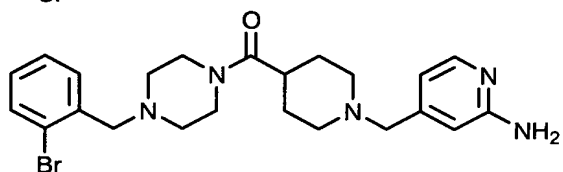
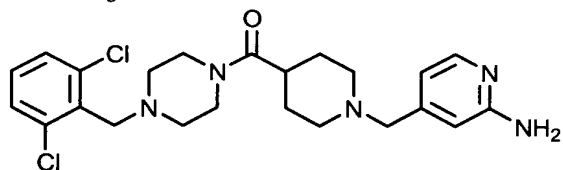
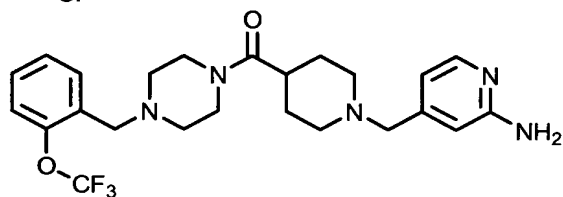
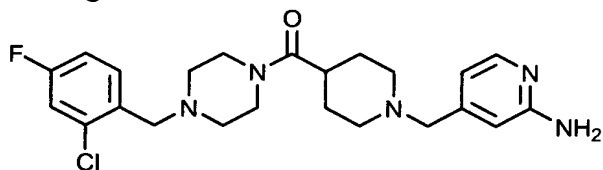
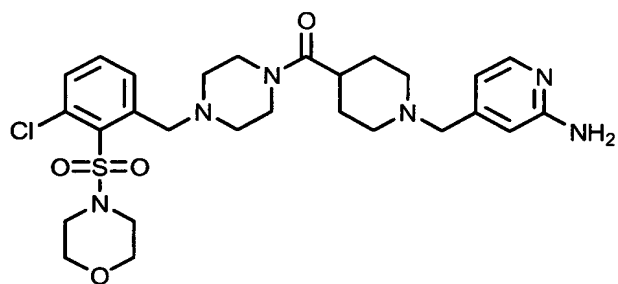


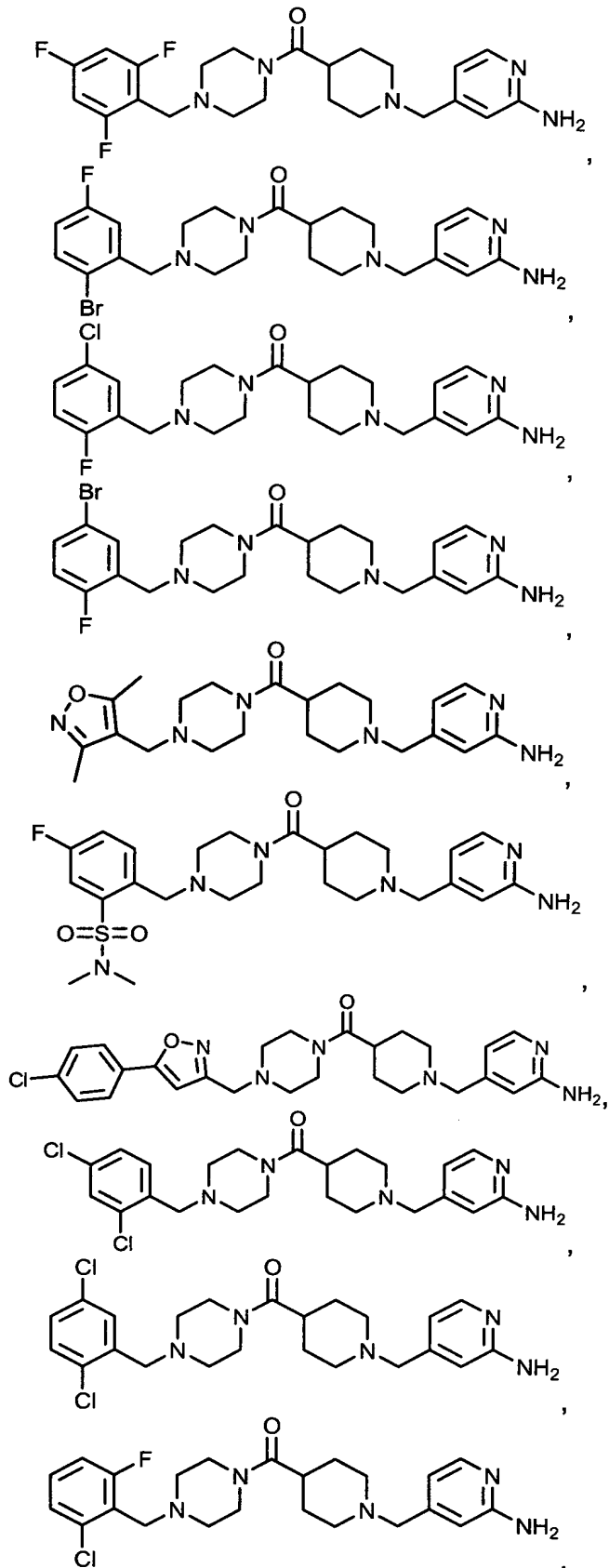


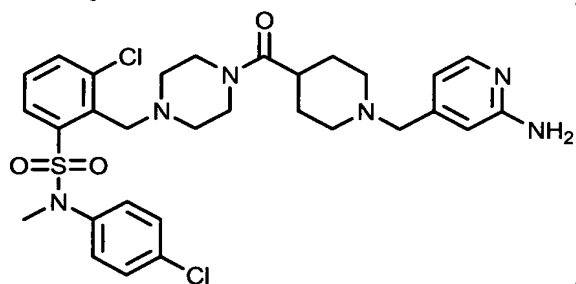
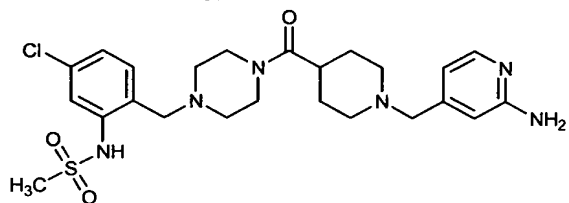
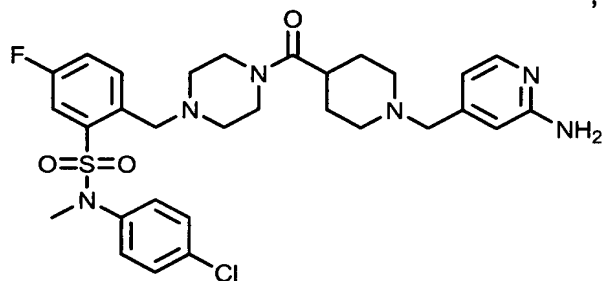
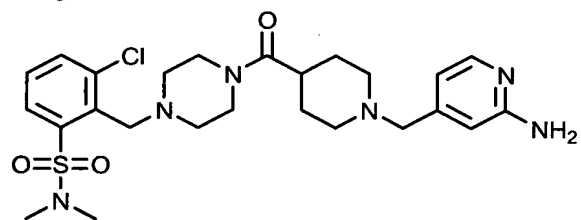
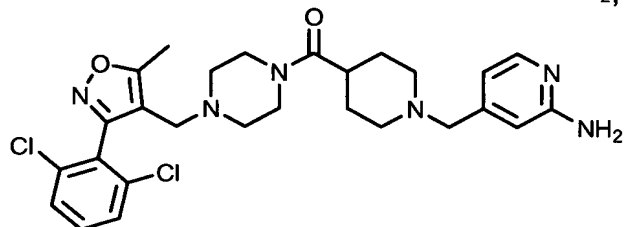
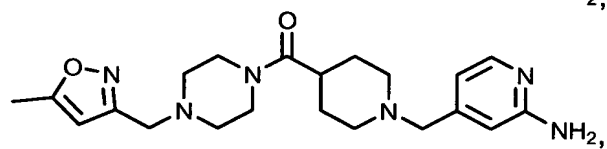
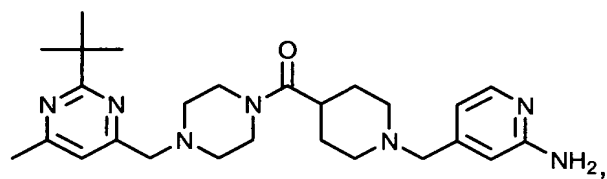


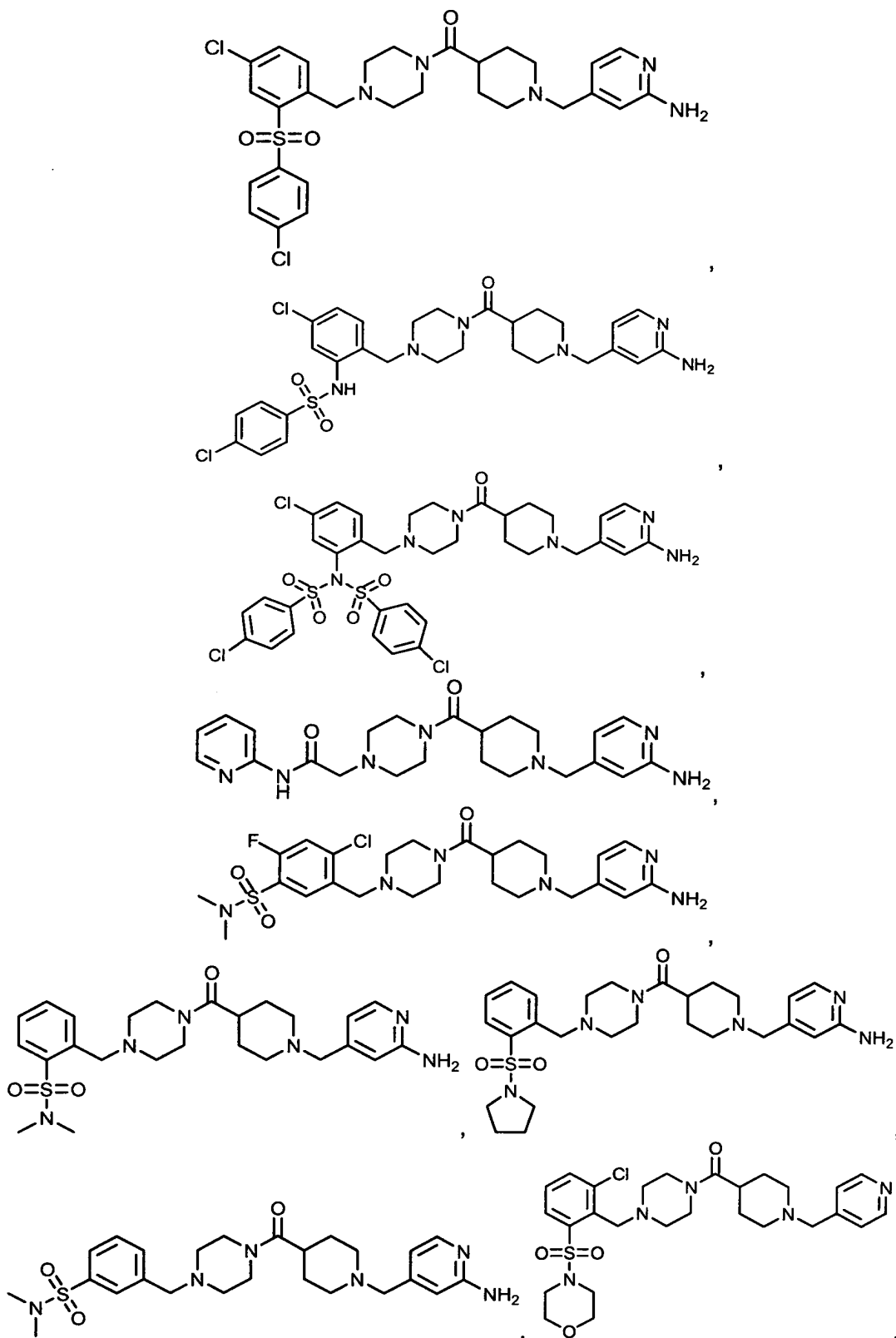




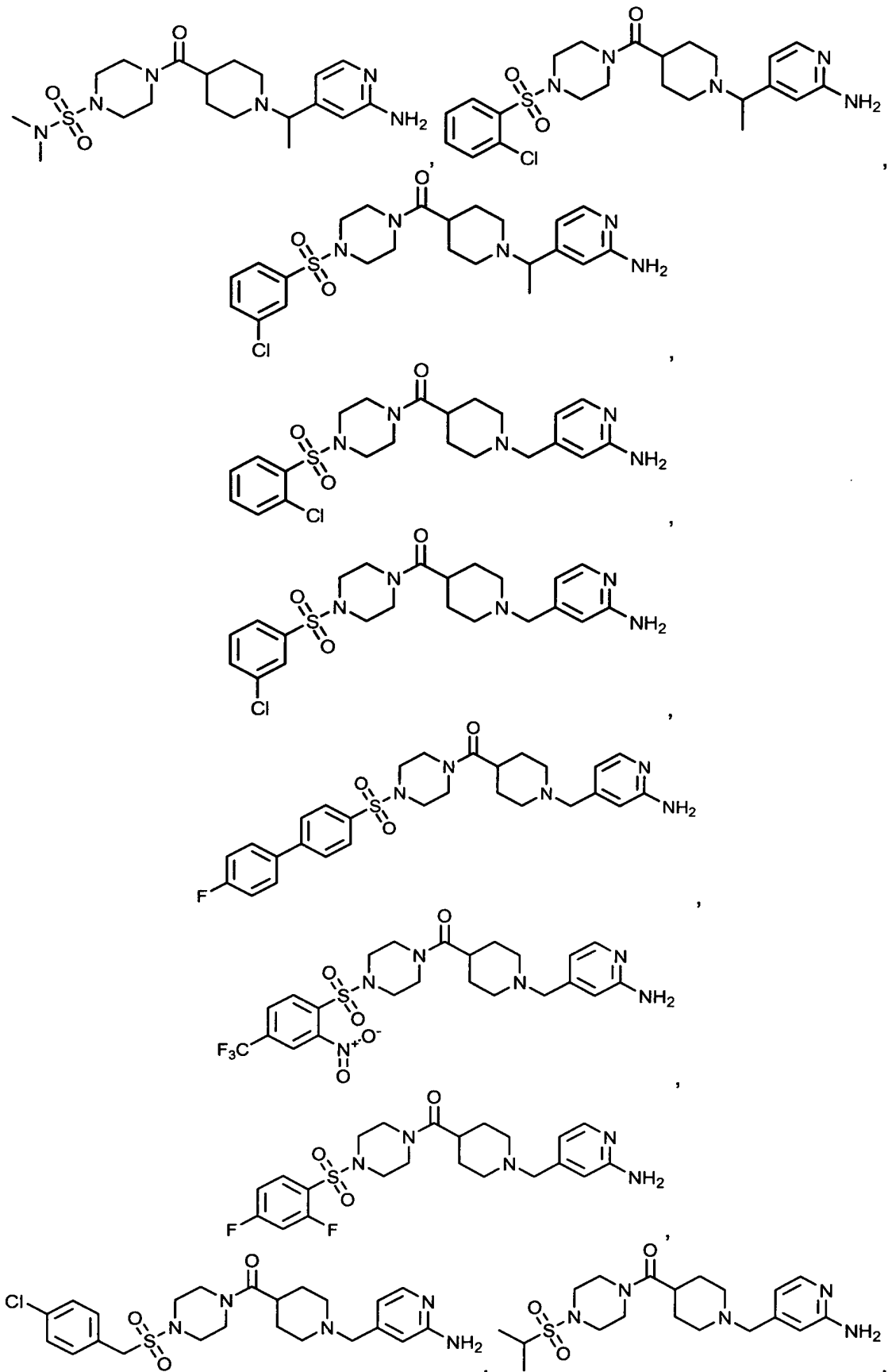


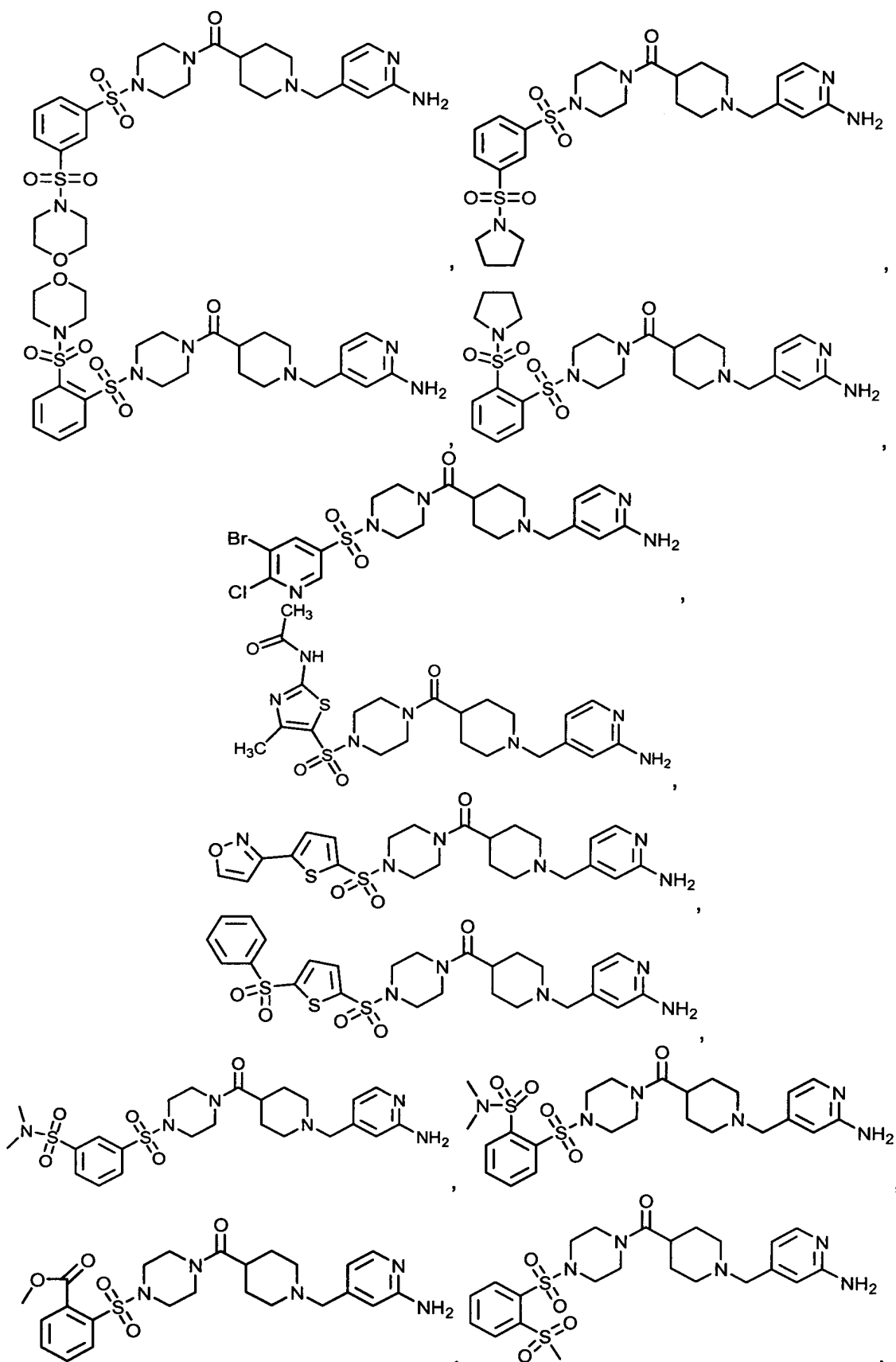


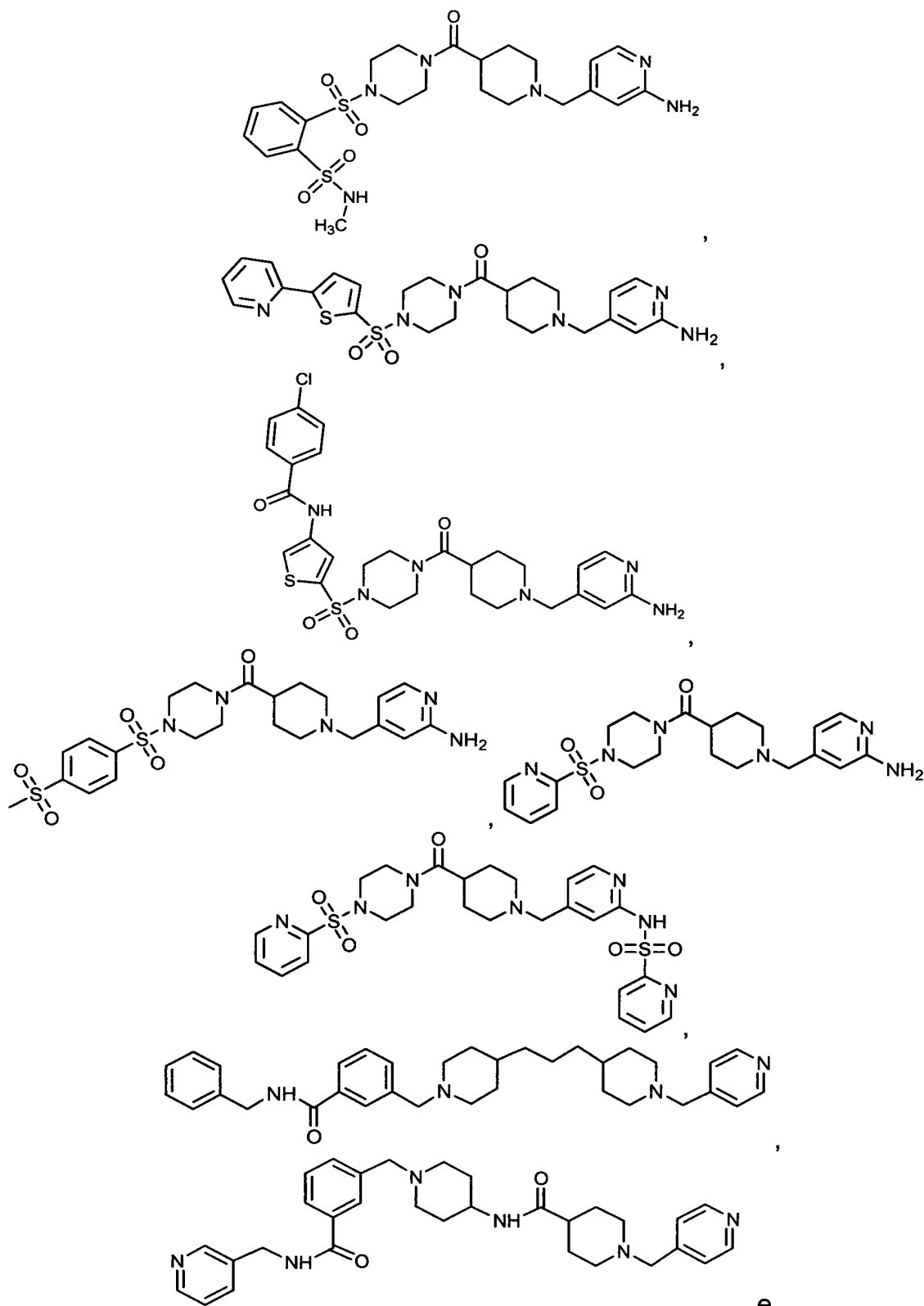


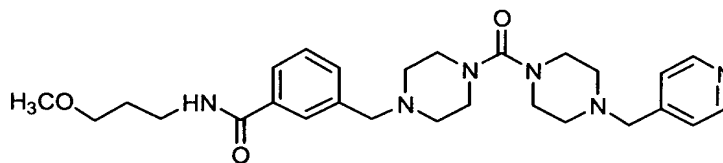




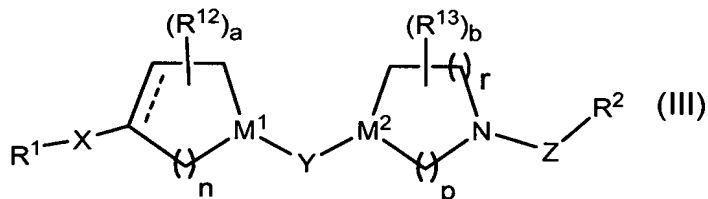




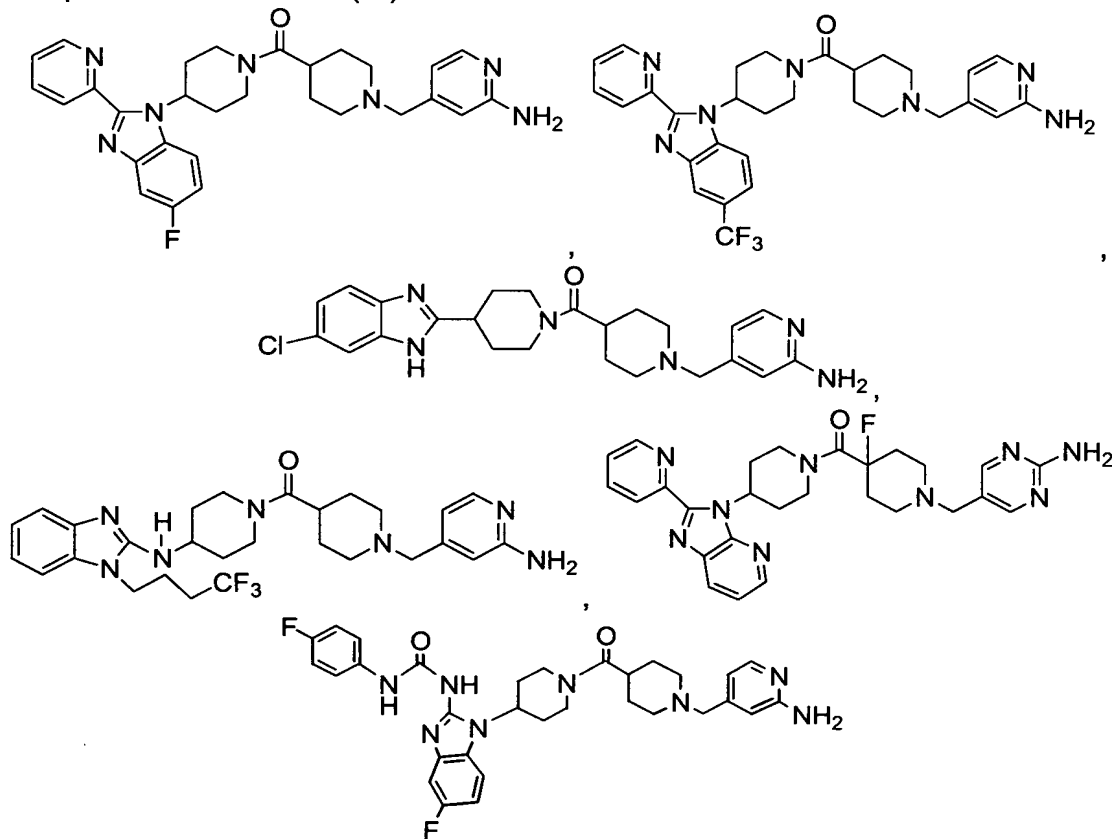




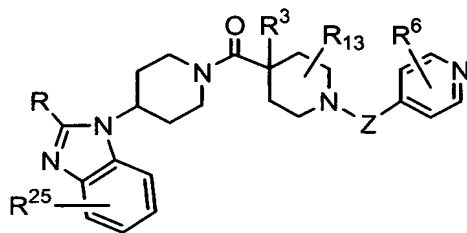
Em uma modalidade, os antagonistas de H<sub>3</sub>/agonistas inversos da presente invenção podem ter uma estrutura de acordo com a Fórmula (III):



5 como descritos na Publicação de patente U.S. N° 2004/0097483 que é aqui incorporada por referência em sua totalidade. Exemplos não-limitativos de compostos da Fórmula (III) incluem:

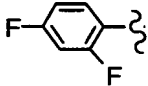
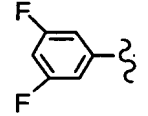

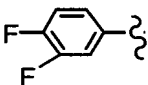


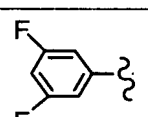
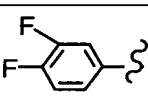

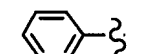
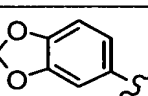
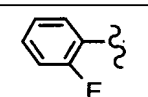
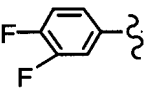
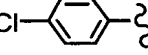
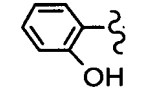
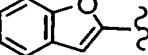


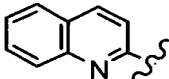
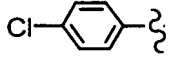
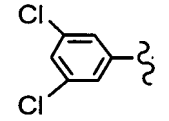
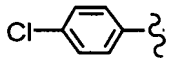
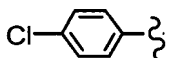
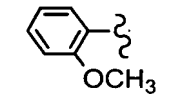
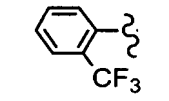
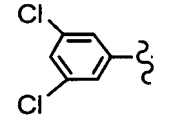
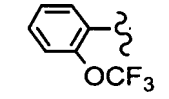
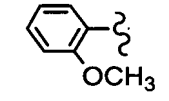
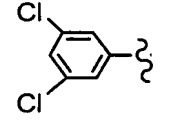
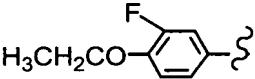
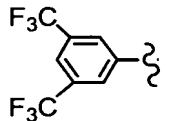
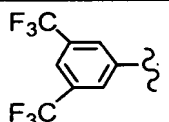
compostos da fórmula geral a seguir:

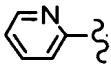
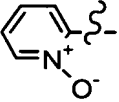
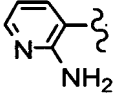
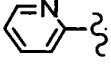
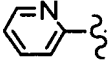
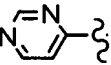
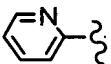
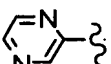
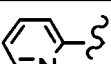
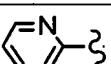
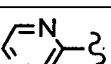
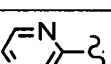
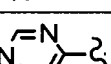
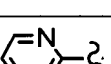
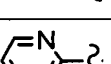
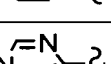
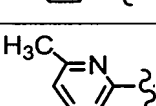
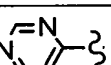


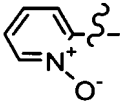
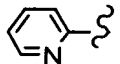
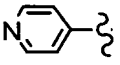
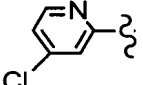
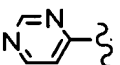
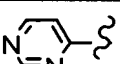
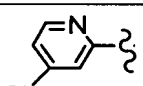
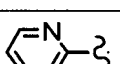
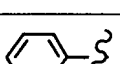
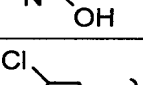
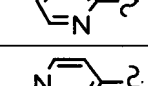
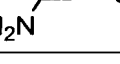
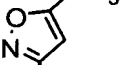
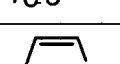
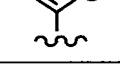
em que R, R<sup>25</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>13</sup>, Z, e R<sup>6</sup> são como mostrados na Tabela a seguir:

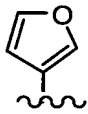
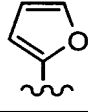
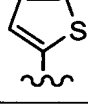
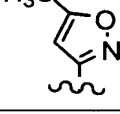
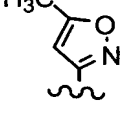
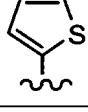
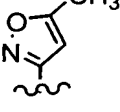
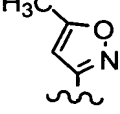
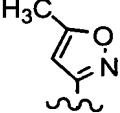
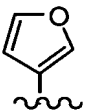

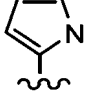
R	R <sup>25</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>13</sup>	Z	R <sup>6</sup>
-CH <sub>3</sub>	5-OCH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
-CH <sub>3</sub>	6-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
-CH <sub>3</sub>	5-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
-CH <sub>3</sub>	5-Br	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
benzila	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-Br	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
-CH <sub>2</sub> NHC(O)CH <sub>3</sub>	5-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	5-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	6,7-di-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	6-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	6-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-Br	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>

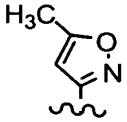
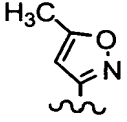
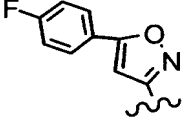
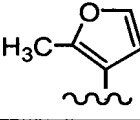
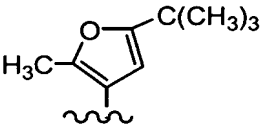
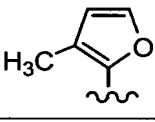
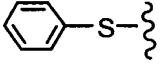
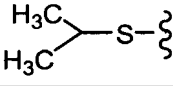
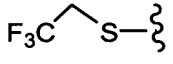
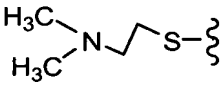
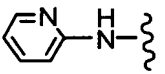
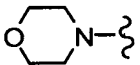
R	R <sup>25</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>13</sup>	Z	R <sup>6</sup>
	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	6-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	6,7-di-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	6-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	6-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-Br	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-Br	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	6-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>

R	R <sup>25</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>13</sup>	Z	R <sup>6</sup>
	6-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	6-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-Br	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	6-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-Br	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>

R	R <sup>25</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>13</sup>	Z	R <sup>6</sup>
	6-etóxi	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	H
	6-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	6-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	6-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	7-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5,6-di-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-Br	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	6-etóxi	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	6-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>

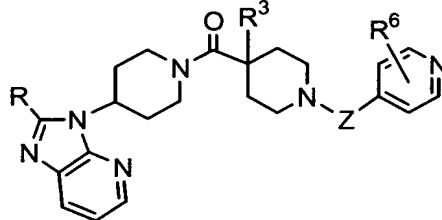
R	R <sup>25</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>13</sup>	Z	R <sup>6</sup>
	5-Br	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-CF <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	6,7-di-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	6,7-di-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-CF <sub>3</sub> ,7-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	6-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>

R	R <sup>25</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>13</sup>	Z	R <sup>6</sup>
	6-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	6,7-di-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-Br	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	6-etoxi	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-Br	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>

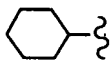
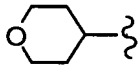
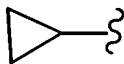
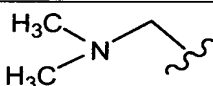
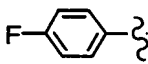
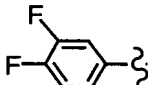
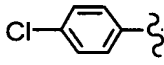
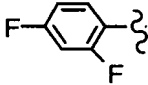
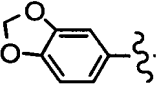
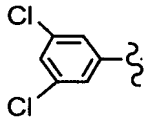
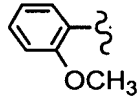
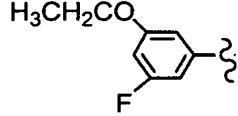
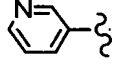
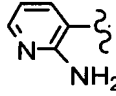
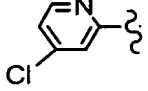
R	R <sup>25</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>13</sup>	Z	R <sup>6</sup>
	5-CF <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-CF <sub>3</sub> ,7-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
CH <sub>3</sub> -S-	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -S-	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
CH <sub>3</sub> -SO <sub>2</sub> -	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
HS-	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
CH <sub>3</sub> -S-	5-F	H	2-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
CH <sub>3</sub> -S-	5-F	F	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>

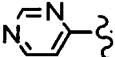
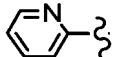
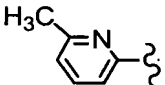
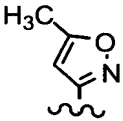
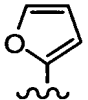
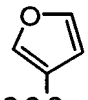
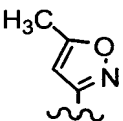
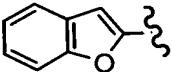
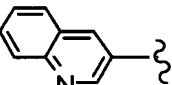
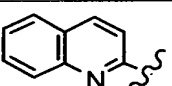
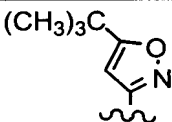
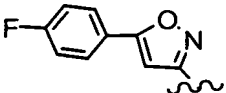
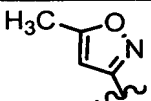
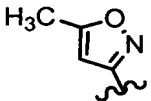
R	R <sup>25</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>13</sup>	Z	R <sup>6</sup>
	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
CH <sub>3</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
CH <sub>3</sub> -O-	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>

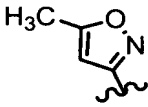
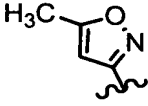

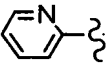

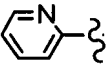
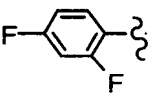
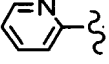
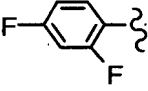
compostos tendo a fórmula geral a seguir:



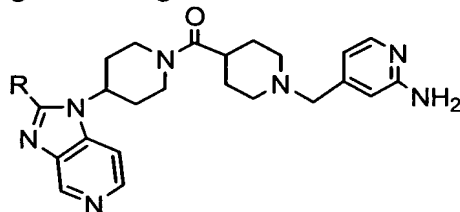
em que R, R<sup>3</sup>, Z, e R<sup>6</sup> são como definidos na Tabela a seguir:

R	R <sup>3</sup>	Z	R <sup>6</sup>
	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>

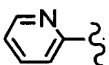
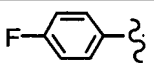
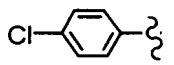
R	R <sup>3</sup>	Z	R <sup>6</sup>
	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	H	-CH <sub>2</sub> -	3-NH <sub>2</sub>
	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	F	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{-CH-} \end{array}$	2-NH <sub>2</sub>

R	R <sup>3</sup>	Z	R <sup>6</sup>
	OH	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
		-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	F	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	F	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>
	H	-CH <sub>2</sub> -	3-NH <sub>2</sub>
	H	-CH <sub>2</sub> -	3-NH <sub>2</sub>
	F	-CH <sub>2</sub> -	3-NH <sub>2</sub>
	F	-CH <sub>2</sub> -	3-NH <sub>2</sub>

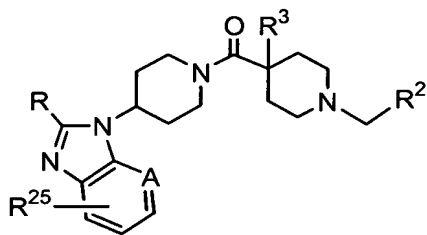
compostos da fórmula geral a seguir:



em que R é como definido na Tabela a seguir:

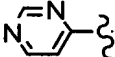
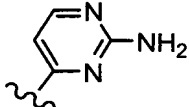
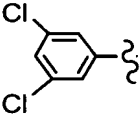
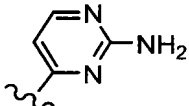
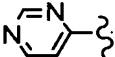
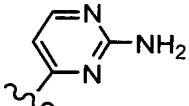
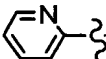
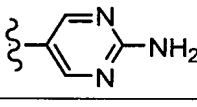
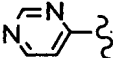
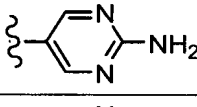
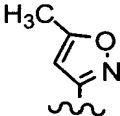
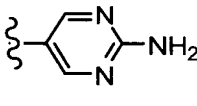

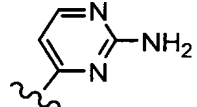
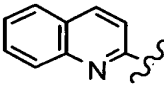
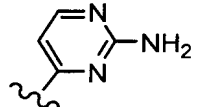
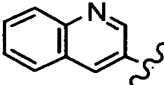
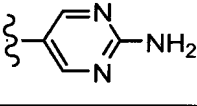
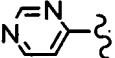
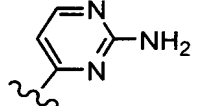
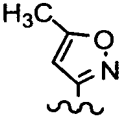
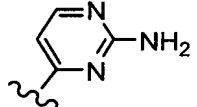
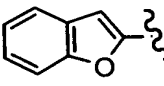
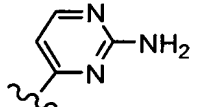
R
-CH <sub>3</sub>




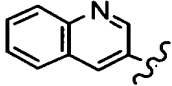
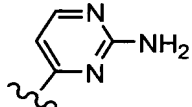
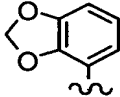
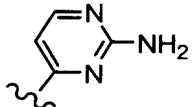
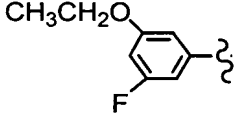
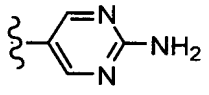
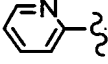
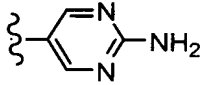
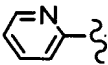
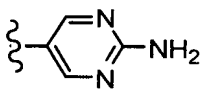
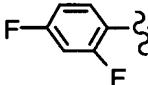
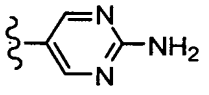
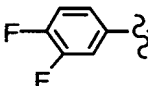
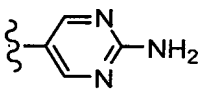
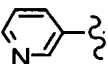
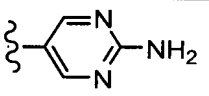
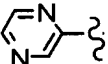
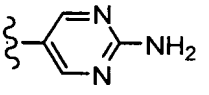
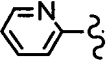
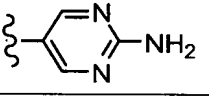
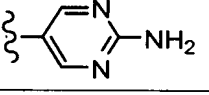
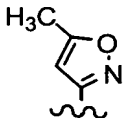
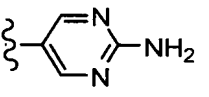
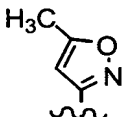
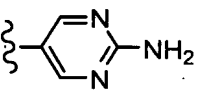
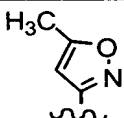
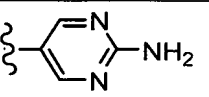
compostos da fórmula geral a seguir:

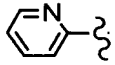
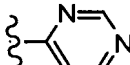
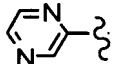
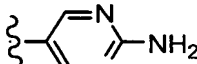
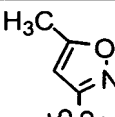
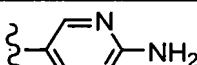
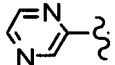
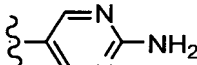
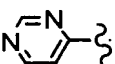
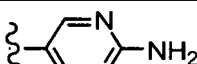
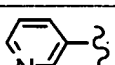
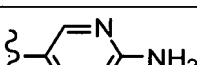
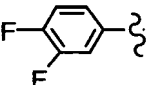
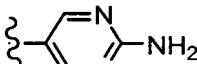
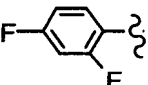
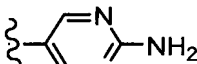
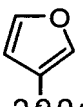
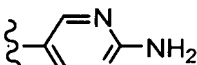
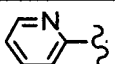
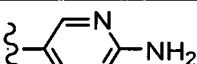
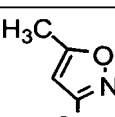
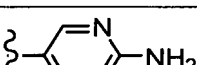
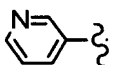
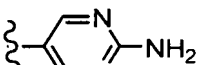
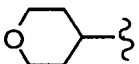
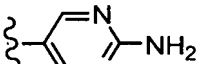
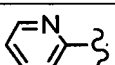
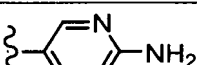
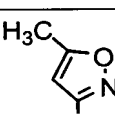
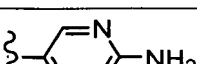


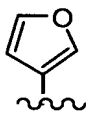
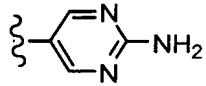
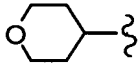
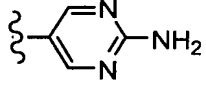
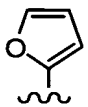
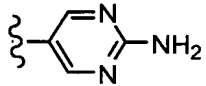
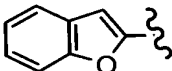
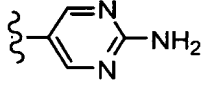
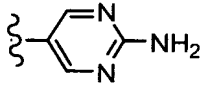
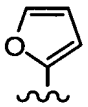
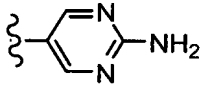
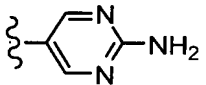
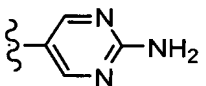
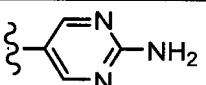
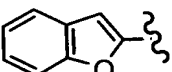
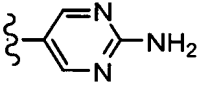
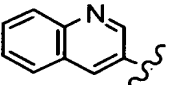
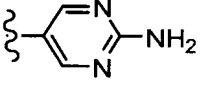
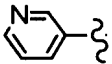
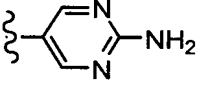
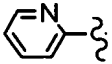
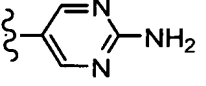
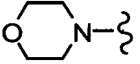
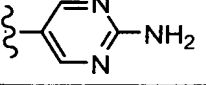
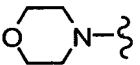
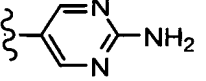
em que R, R<sup>25</sup>, A, R<sup>3</sup>, e R<sup>2</sup> são como definidos na Tabela a seguir:

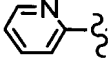
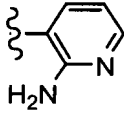
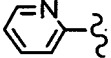
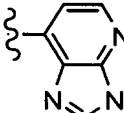
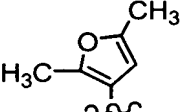
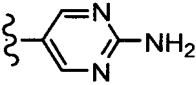
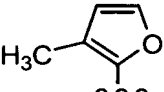
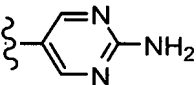
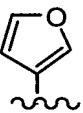
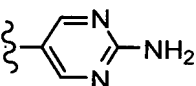
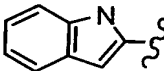
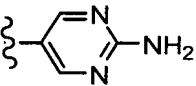
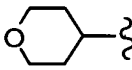
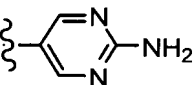
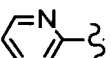
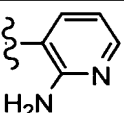
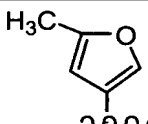
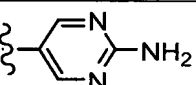
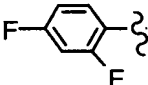
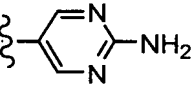
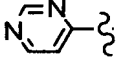
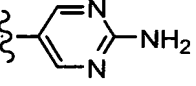
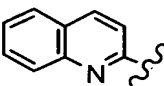
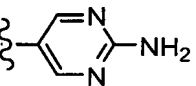
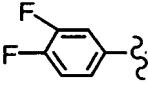
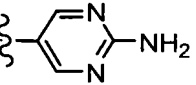
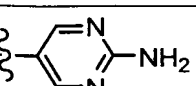
R	R <sup>25</sup>	A	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>
	5-Cl	C	H	
	5-F	C	H	
	5-Cl	C	H	
	5-F	C	H	
	H	N	H	
	H	N	H	
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	N	H	
	5-F	C	H	
	5-F	C	H	
	5-Cl	C	H	
	6-Cl	C	H	

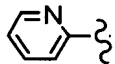
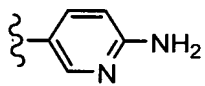
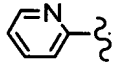
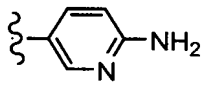
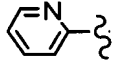
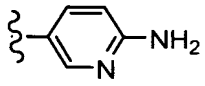
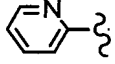
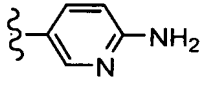
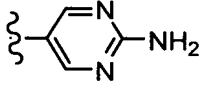
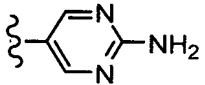
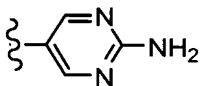
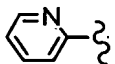
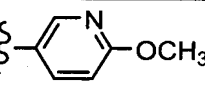
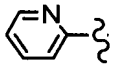
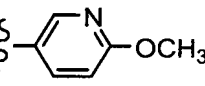
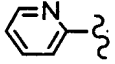
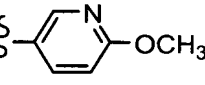
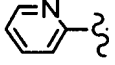
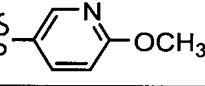
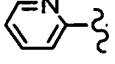
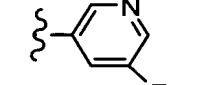
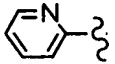
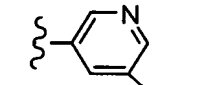
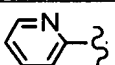
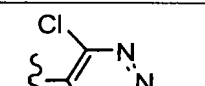
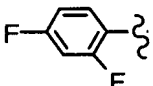
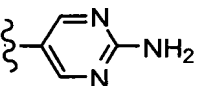
R	R <sup>25</sup>	A	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>
	5-F	C	H	
	6-Cl	C	H	
	5-Cl	C	H	
	6-F	C	H	
	H	N	H	
	H	N	H	
	H	N	H	
	H	N	H	
	H	N	H	
	H	N	H	
	H	N	H	
	H	N	H	

R	R <sup>25</sup>	A	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>
	H	N	H	
	H	N	H	
	H	N	H	
	H	N	H	
	5-F	C	F	
	5-F	C	H	
	5-F	C	H	
	5-F	C	H	
	5-F	C	H	
	H	C	H	
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -	H	N	H	
	5-F	C	H	
	H	C	H	
	5,6-di-F	C	H	

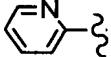
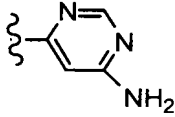
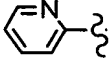
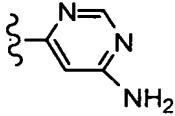
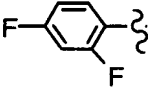
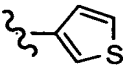
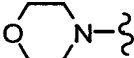
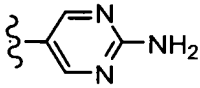
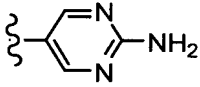
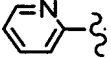
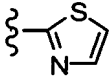
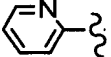
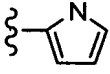
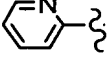
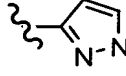
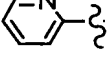
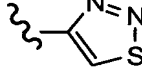
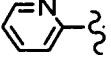
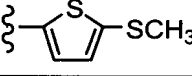
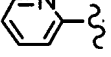
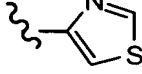
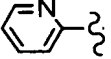
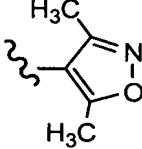
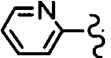
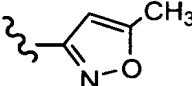
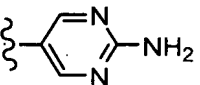
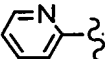
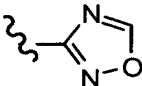
R	R <sup>25</sup>	A	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>
	5-F	C	H	
	5,6-di-F	C	H	
	5-F	C	F	
	5-F	C	F	
	5-F	C	F	
	5-F	C	F	
	5-F	C	F	
	5-F	C	F	
	H	N	H	
	H	C	F	
	H	C	F	
	H	N	F	
	H	N	H	
	H	N	F	
	H	N	F	

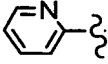
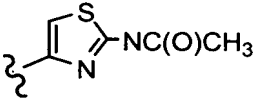
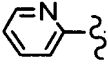
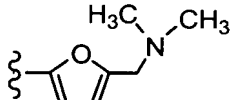
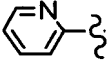
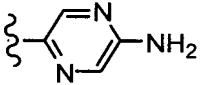
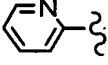
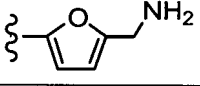
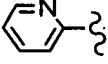
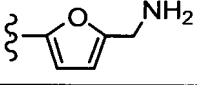
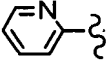
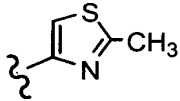
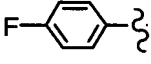
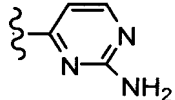
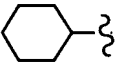
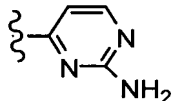
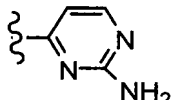
R	R <sup>25</sup>	A	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>
	5-F	C	H	
	5-F	C	H	
	5-F	C	H	
	H	N	H	
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -	H	N	F	
	H	N	F	
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -O-	5-F	C	H	
CH <sub>3</sub> -S-	5-F	C	H	
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -O-	5-F	C	F	
	H	N	F	
	H	N	F	
	H	N	H	
	5,6-di-F	C	F	
	5-F	C	F	
	5-F	C	H	

R	R <sup>25</sup>	A	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>
	5-F	C	H	
	5-F	C	H	
	H	N	H	
	H	N	H	
	H	N	F	
	H	N	H	
	H	N	F	
	5-F	C	F	
	H	N	H	
	H	N	H	
	H	N	F	
	H	N	H	
	H	N	H	
CH <sub>3</sub> S-	5-F	C	F	

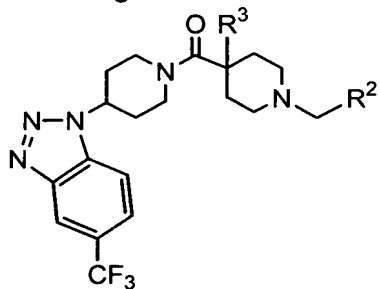
R	R <sup>25</sup>	A	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>
	H	N	F	
	5-F	C	F	
	5-F	C	H	
	H	N	H	
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-	5-F	C	F	
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -S-	5-F	C	F	
CH <sub>3</sub> -O-	5-F	C	F	
	H	N	H	
	H	N	F	
	5-F	C	F	
	5-F	C	H	
	5-F	C	H	
	5-F	C	F	
	H	N	H	
	H	N	F	

R	R <sup>25</sup>	A	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>
	5-F	C	H	
	5-F	C	H	
	5-F	C	F	
(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N-	5-F	C	F	
	H	N	H	
	H	N	F	
	5-F	C	H	
	5-F	C	F	
	5-F	C	F	
CH <sub>3</sub> -S-	H	N	F	
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -O-	H	N	F	
	H	N	F	
	H	N	F	
	H	N	F	
	H	N	F	
	H	N	F	

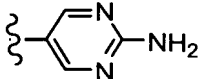
R	R <sup>25</sup>	A	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>
	5-F	C	F	
	H	N	F	
	H	N	F	
	H	N	F	
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-O-	5-F	C	F	
	H	N	F	
	H	N	F	
	H	N	F	
	H	N	F	
	H	N	F	
	H	N	F	
	H	N	F	
	H	N	F	
CH <sub>3</sub> -O-	H	N	F	
	H	N	F	

R	R <sup>25</sup>	A	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>
	H	N	F	
	5-F	C	H	
	5-F	C	F	
	H	N	F	
	5-F	C	H	
	H	N	F	
	6-Cl	C	H	
	H	N	H	
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	H	N	H	

compostos da fórmula geral a seguir:

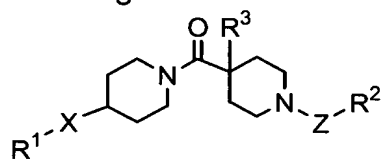


em que R<sup>3</sup> e R<sup>2</sup> são como definidos na Tabela a seguir:

R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>
H	

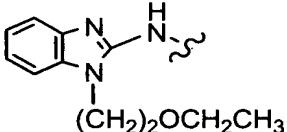
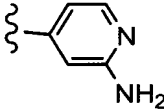
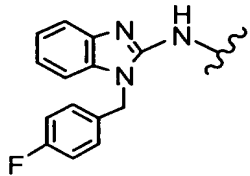
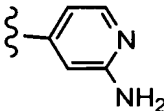
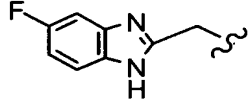
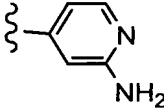
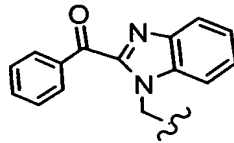
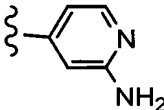
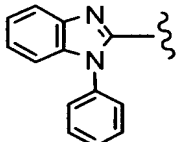
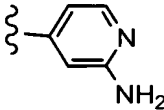
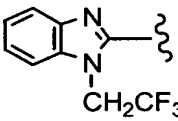
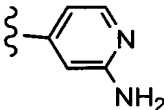
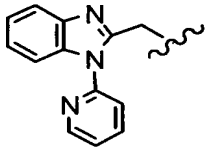
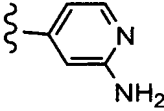
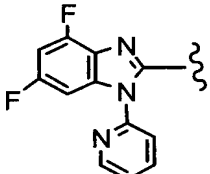
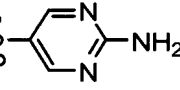
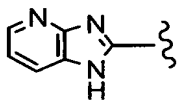
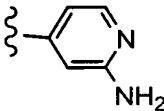
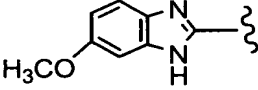
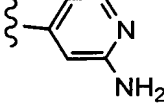
R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>
F	
F	
F	
F	

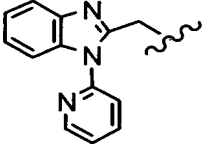
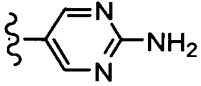
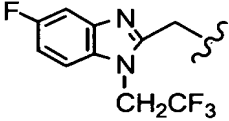
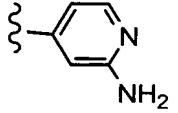
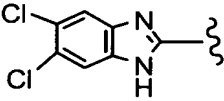
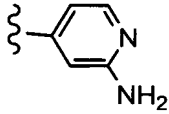
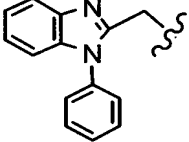
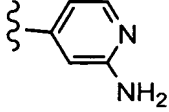
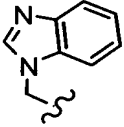
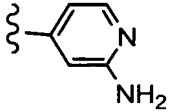
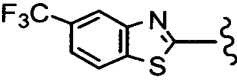
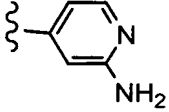
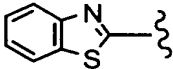
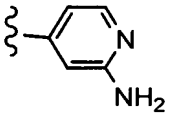
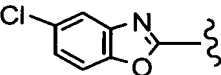
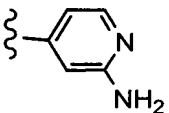
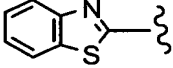
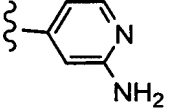
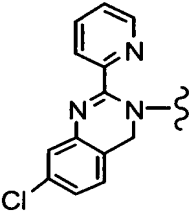
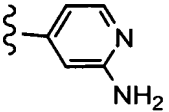
compostos da fórmula geral a seguir:

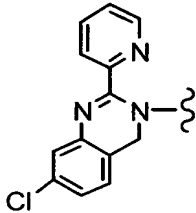
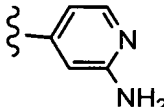


em que R<sup>1</sup>-X-, Z, R<sup>3</sup>, e R<sup>2</sup> são definidos como mostrados na Tabela a seguir:

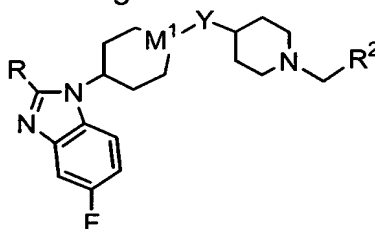
R <sup>1</sup> -X-	Z	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>
	-CH <sub>2</sub> -	H	
	-CH <sub>2</sub> -	H	
	-CH <sub>2</sub> -	H	
	-CH <sub>2</sub> -	H	
	-CH <sub>2</sub> -	H	

R <sup>1</sup> -X-	Z	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>
	-CH <sub>2</sub> -	H	
	-CH <sub>2</sub> -	H	
	-CH <sub>2</sub> -	H	
	-CH <sub>2</sub> -	H	
	-CH <sub>2</sub> -	H	
	-CH <sub>2</sub> -	H	
	-CH <sub>2</sub> -	H	
	-CH <sub>2</sub> -	H	
	-CH <sub>2</sub> -	H	
	-CH <sub>2</sub> -	H	

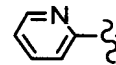
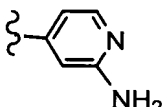
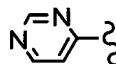
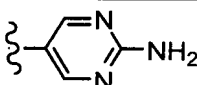
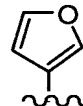
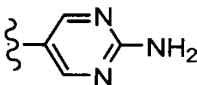

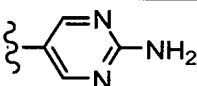
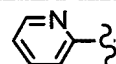
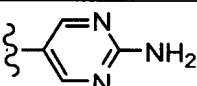
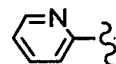
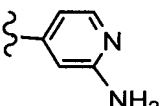
R <sup>1</sup> -X-	Z	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>
	-CH <sub>2</sub> -	H	
	-CH <sub>2</sub> -	H	
	-CH <sub>2</sub> -	H	
	-CH <sub>2</sub> -	H	
	-CH <sub>2</sub> -	H	
	-CH <sub>2</sub> -	H	
	-CH <sub>2</sub> -	H	
	-CH <sub>2</sub> -	H	
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H	
	-CH <sub>2</sub> -	H	

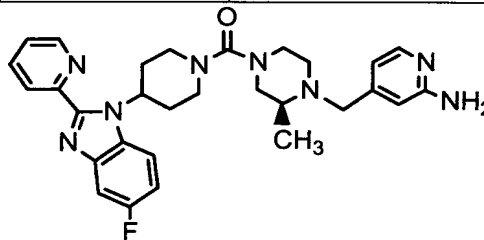
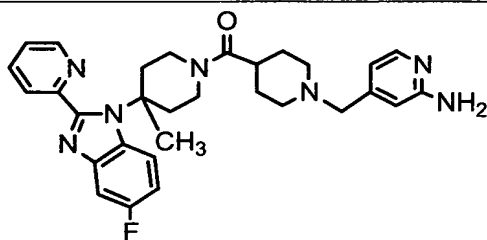
R <sup>1</sup> -X-	Z	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>
	-CH <sub>2</sub> -	F	

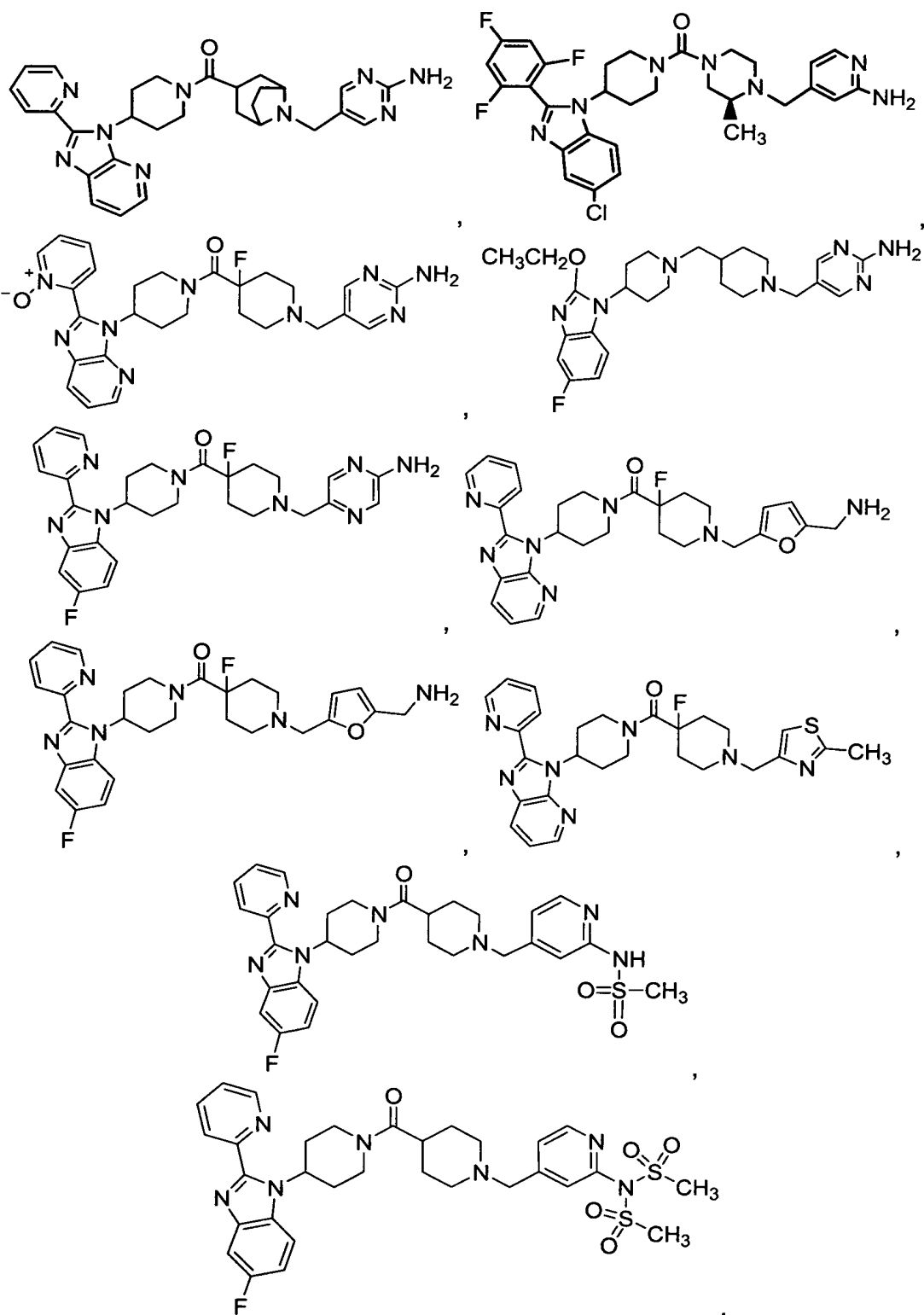
compostos da fórmula geral a seguir:

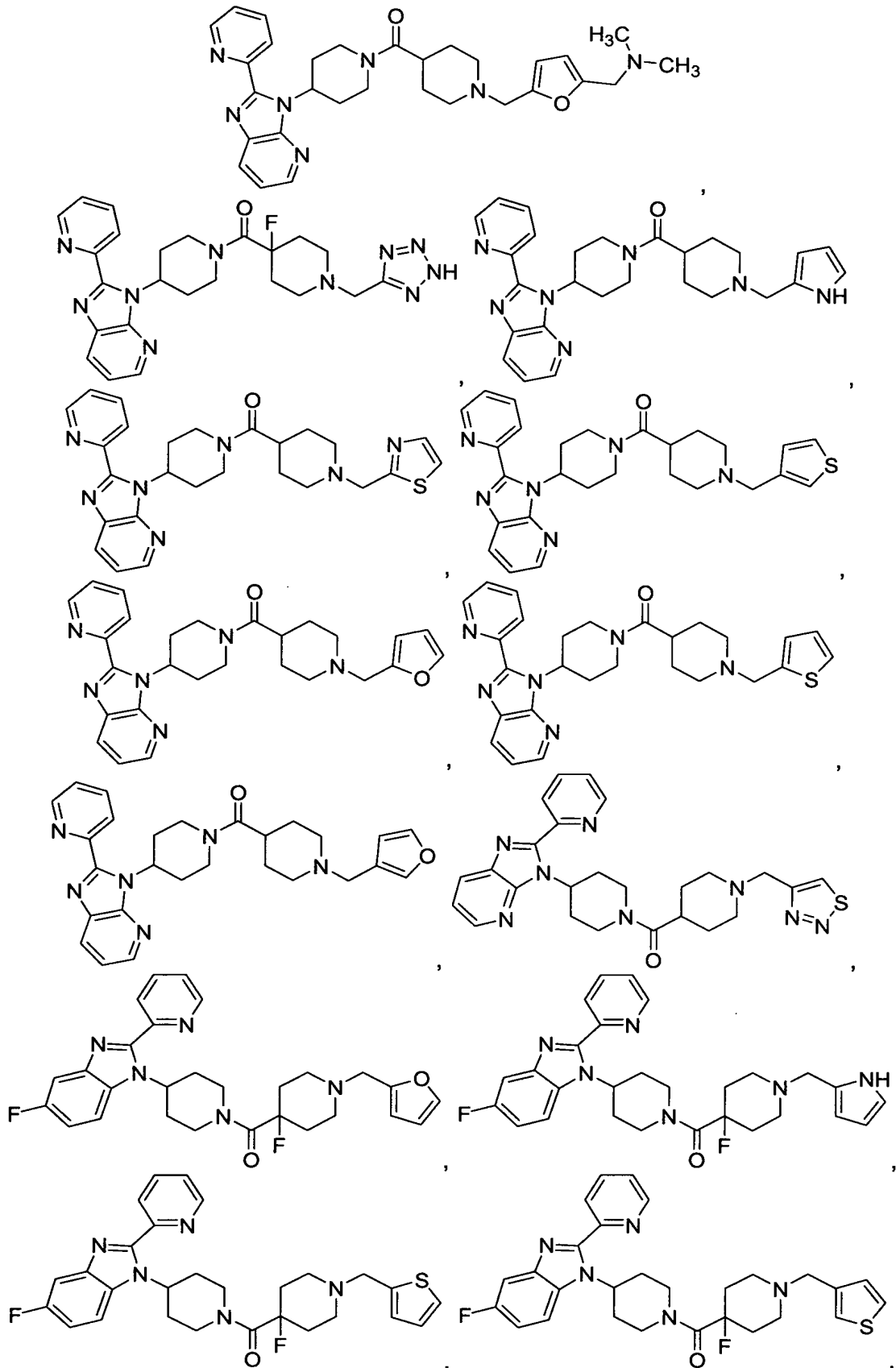


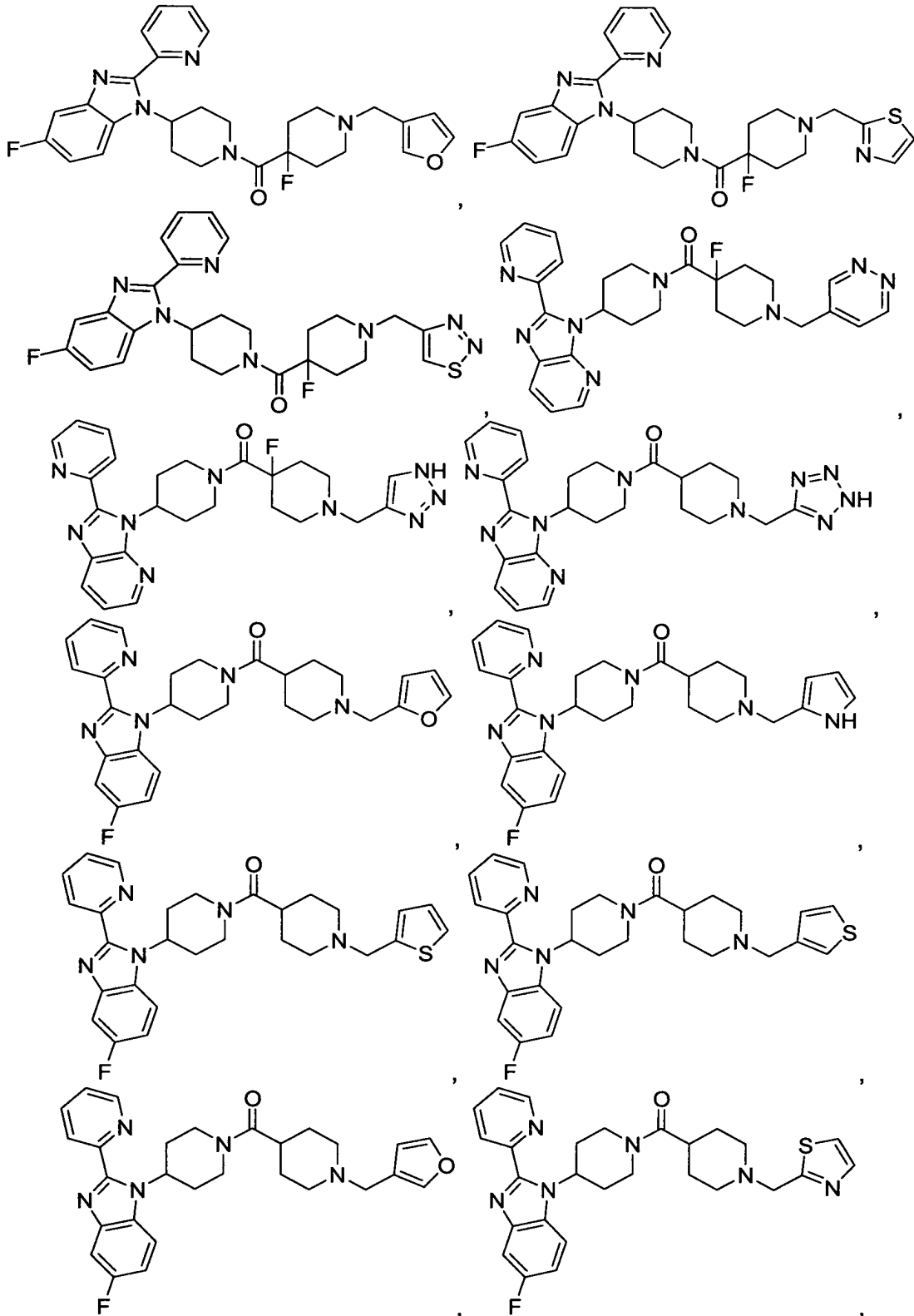
em que R, M<sup>1</sup>, Y, e R<sup>2</sup> são definidos como mostrados na Tabela a seguir:

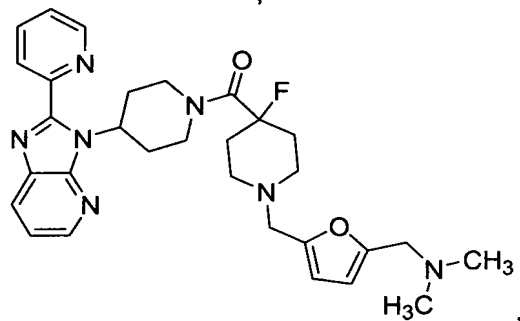
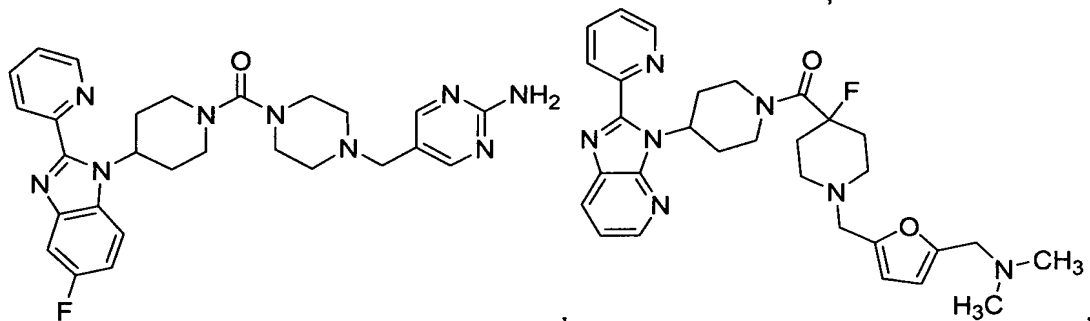
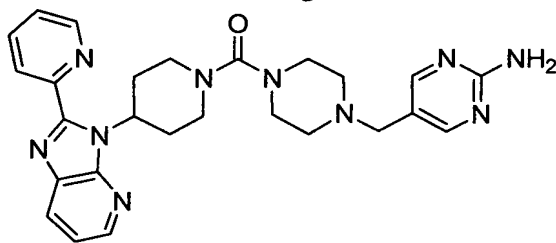
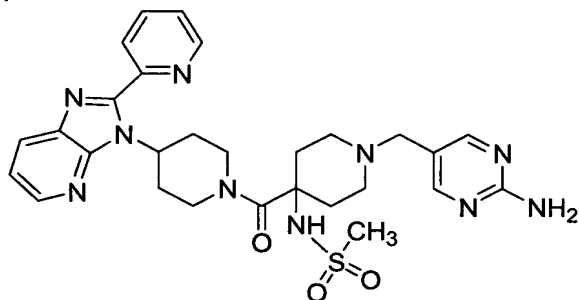
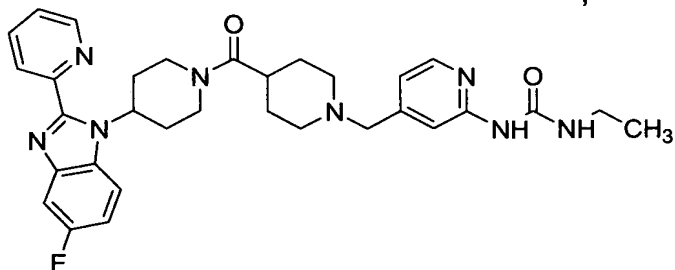
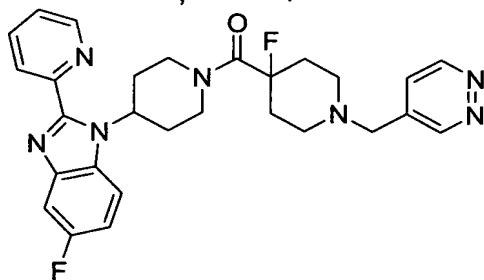
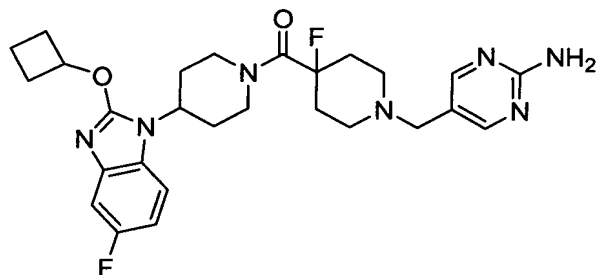
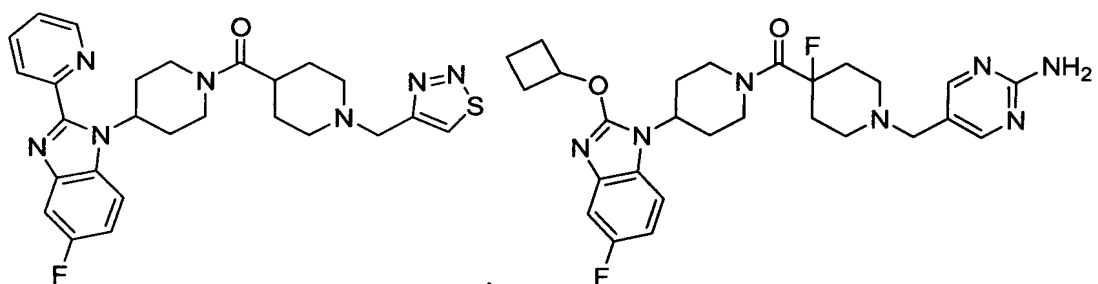
R	M <sup>1</sup>	Y	R <sup>2</sup>
	CH	-CH <sub>2</sub> -	
	N	-NH-	
	N	-NH-	
	N	-NH-	
	N	-NH-	
	N	-NH-	

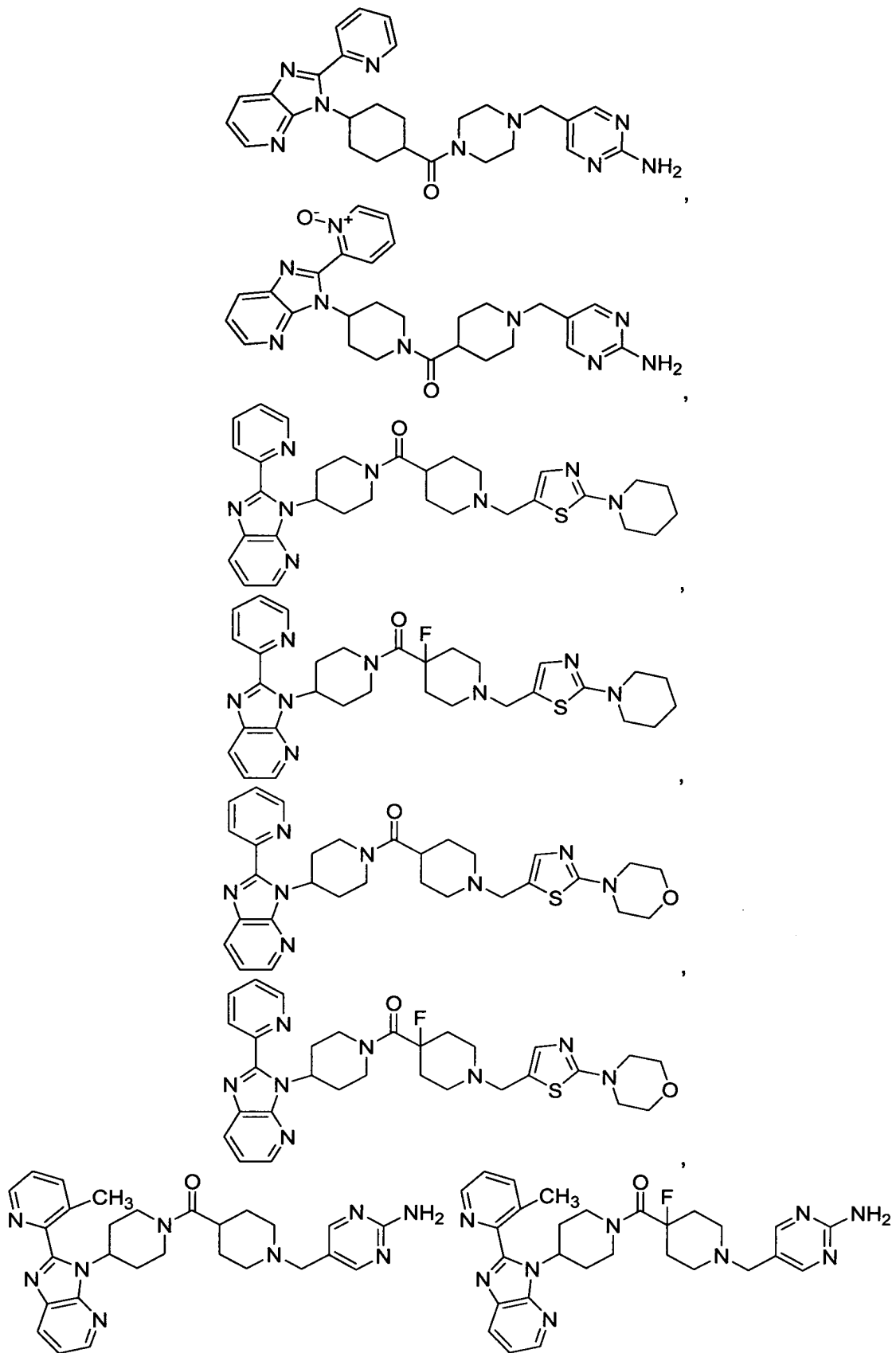


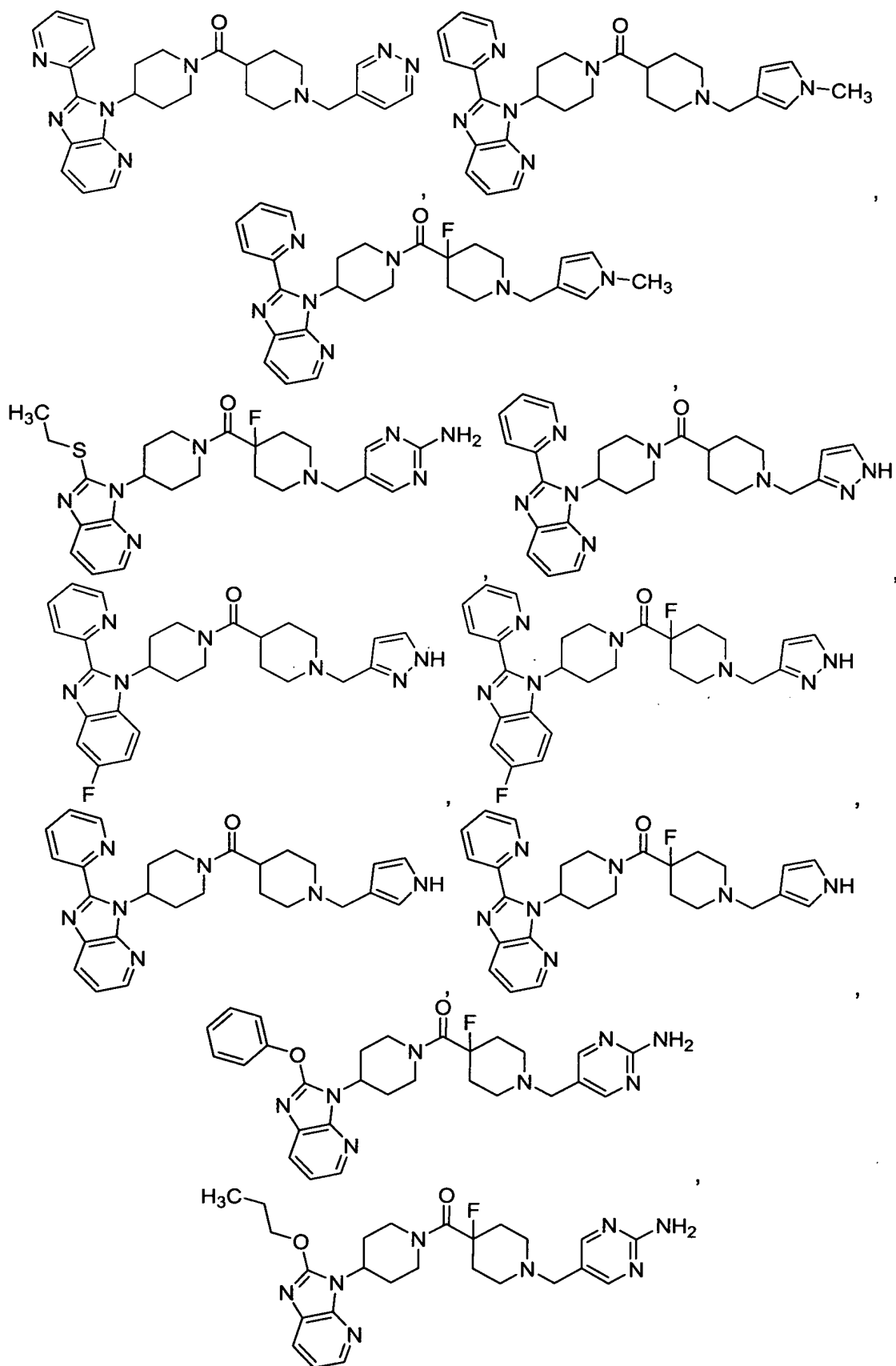


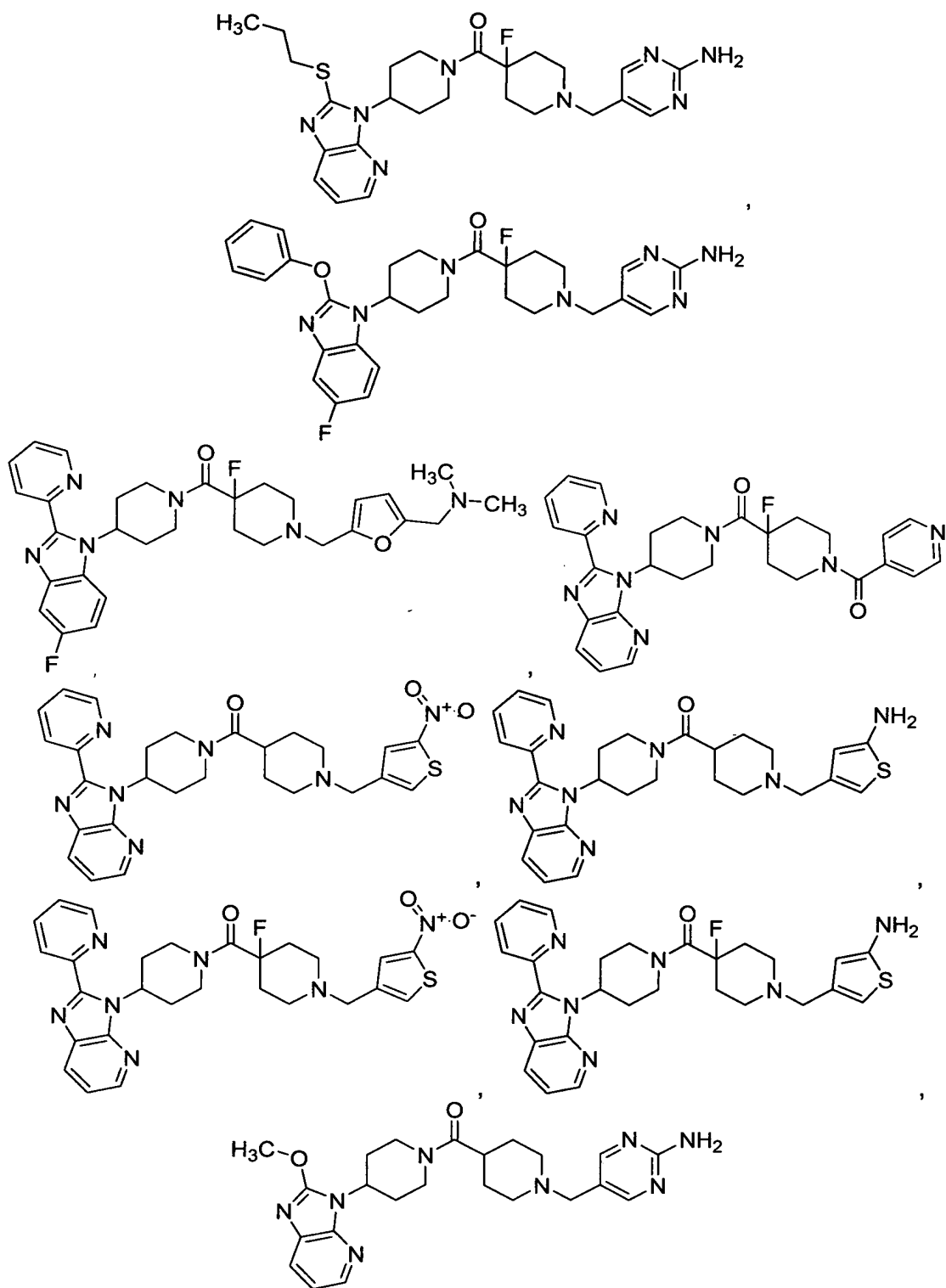


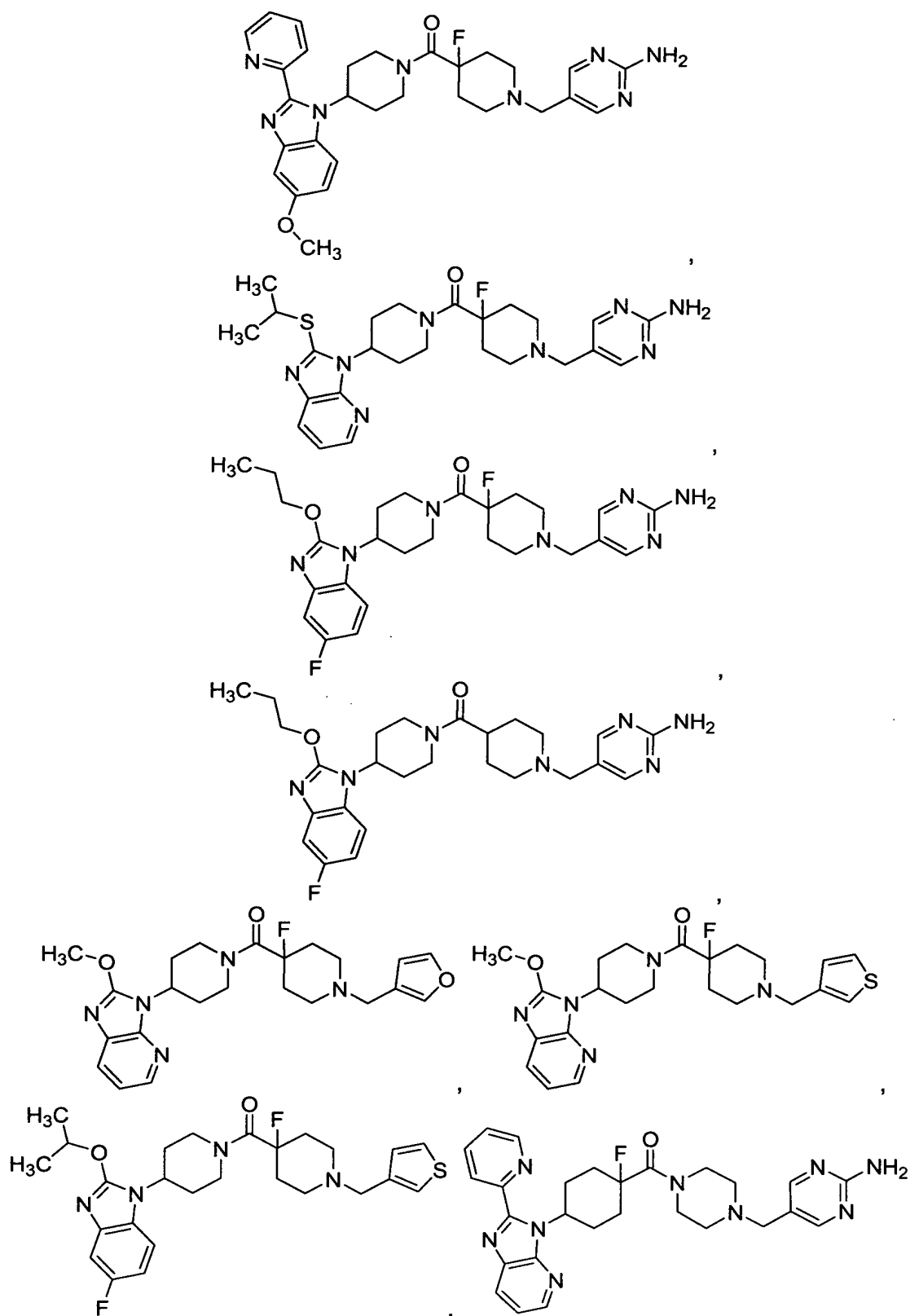


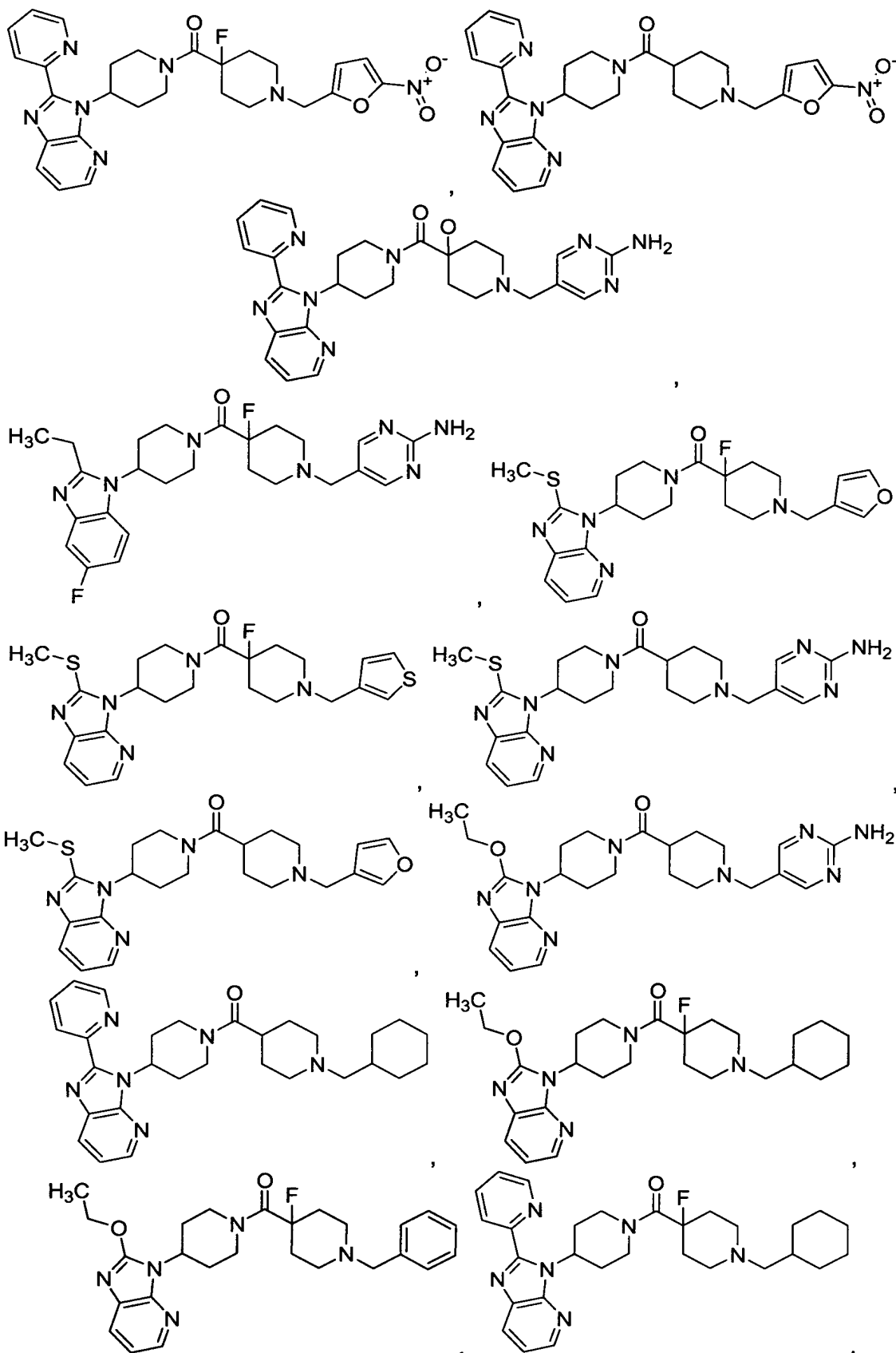


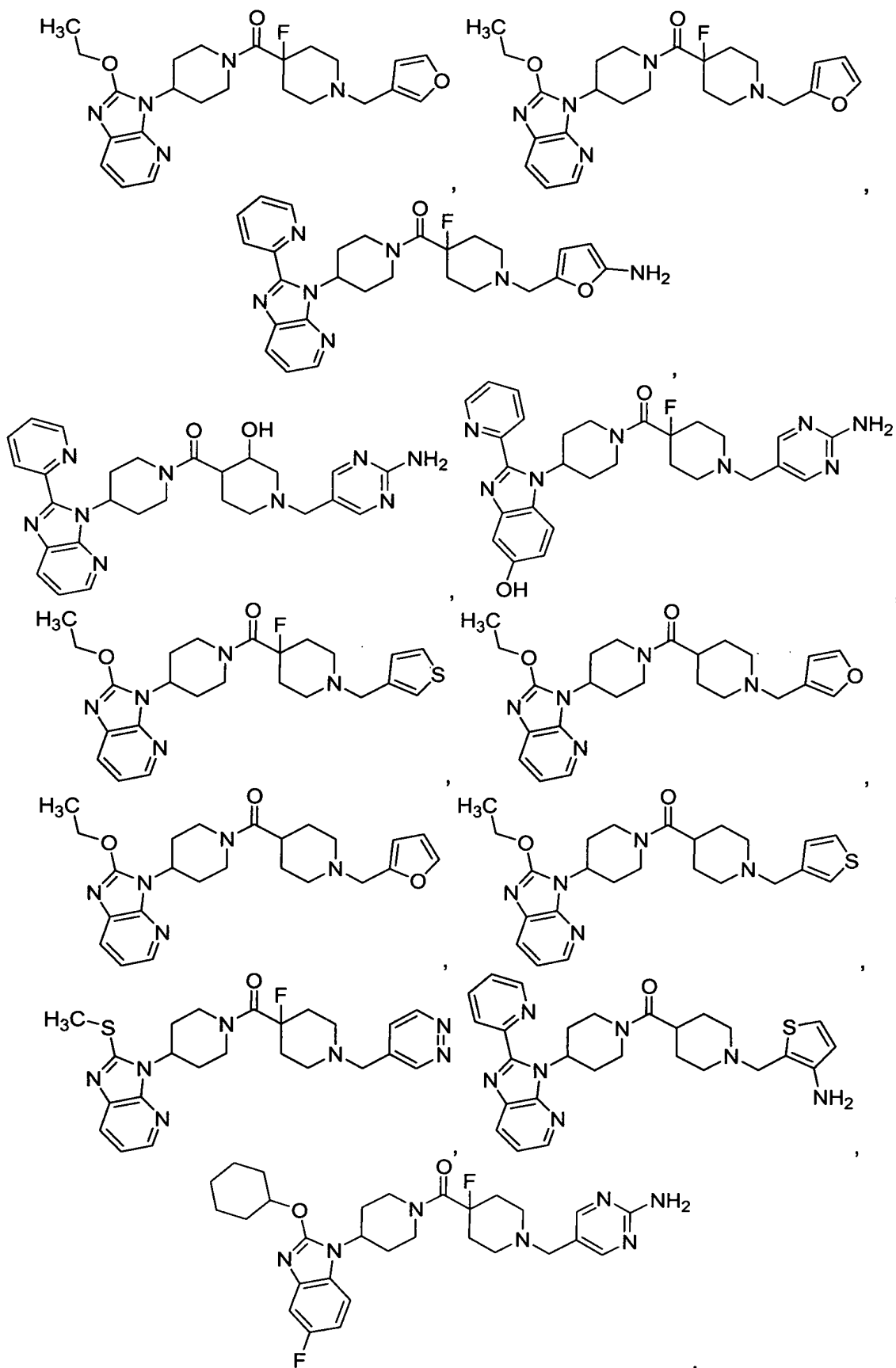


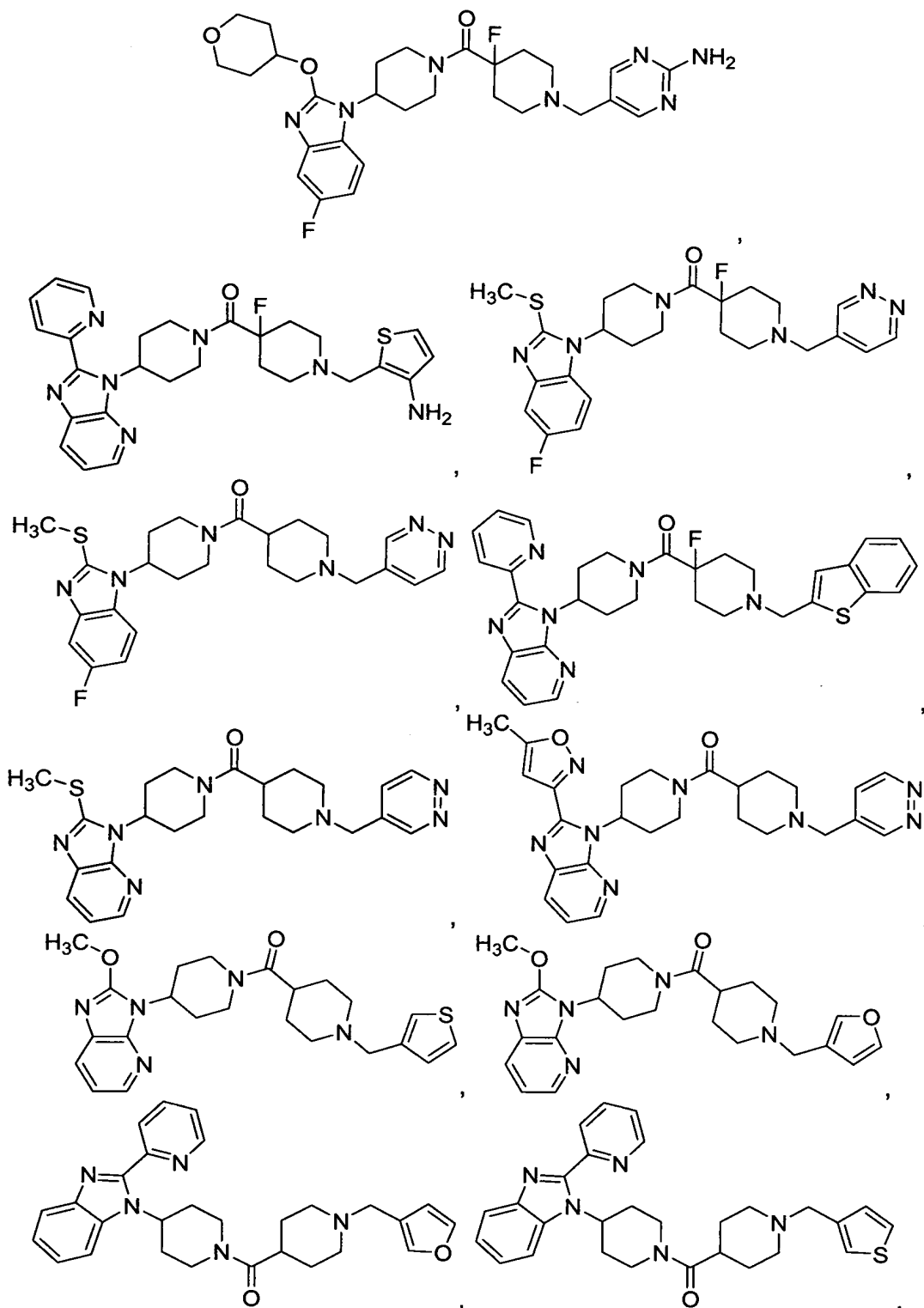


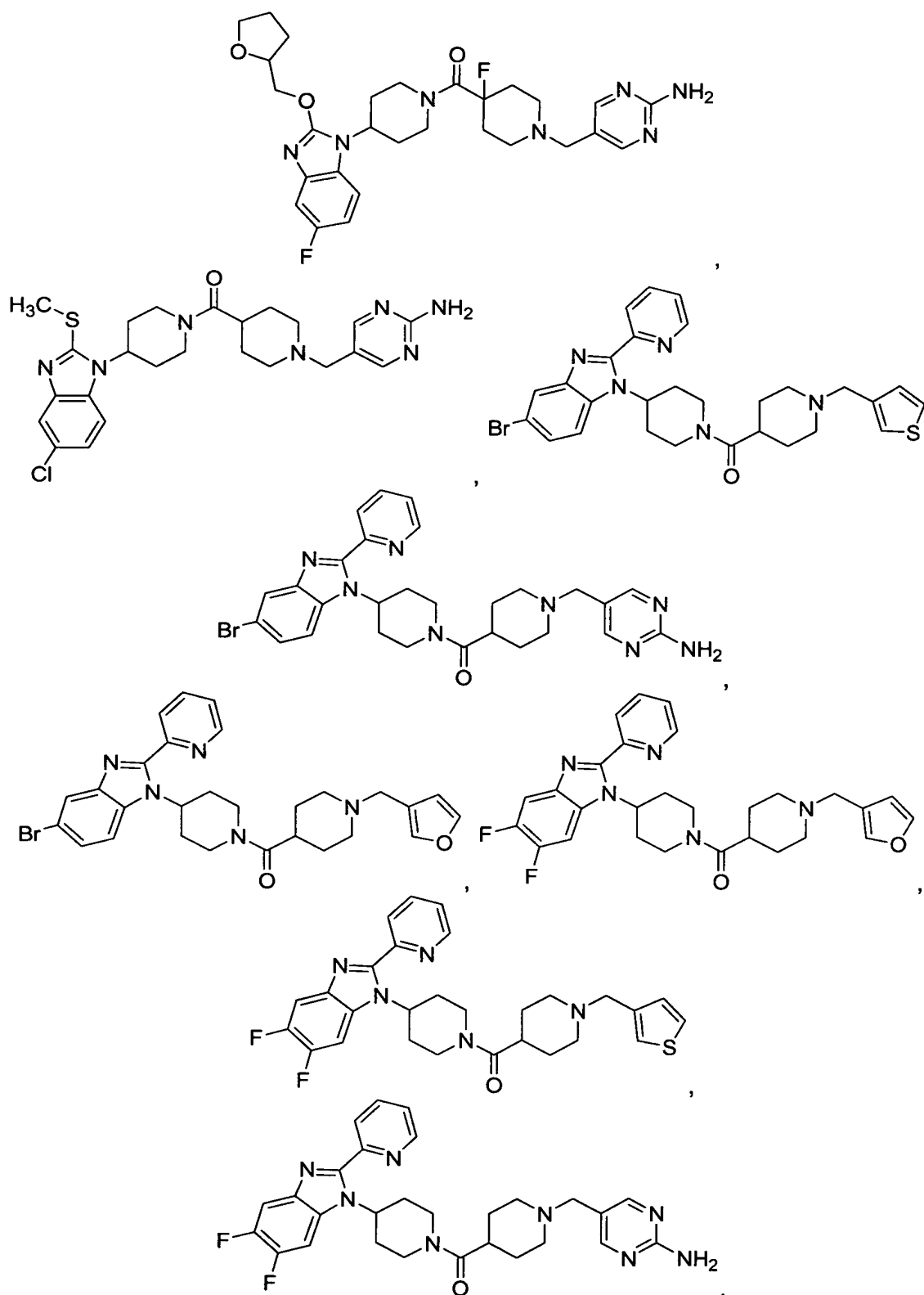


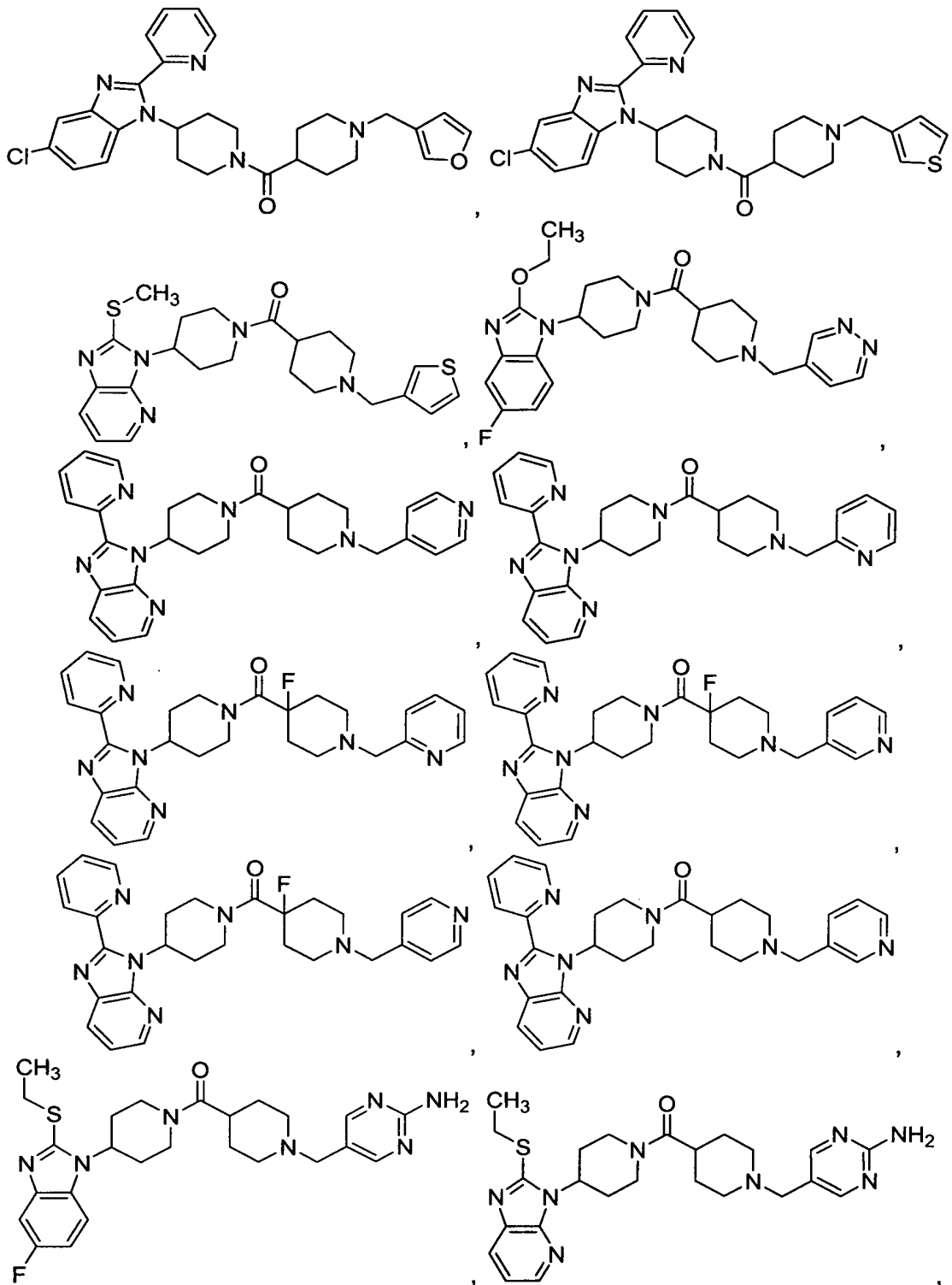


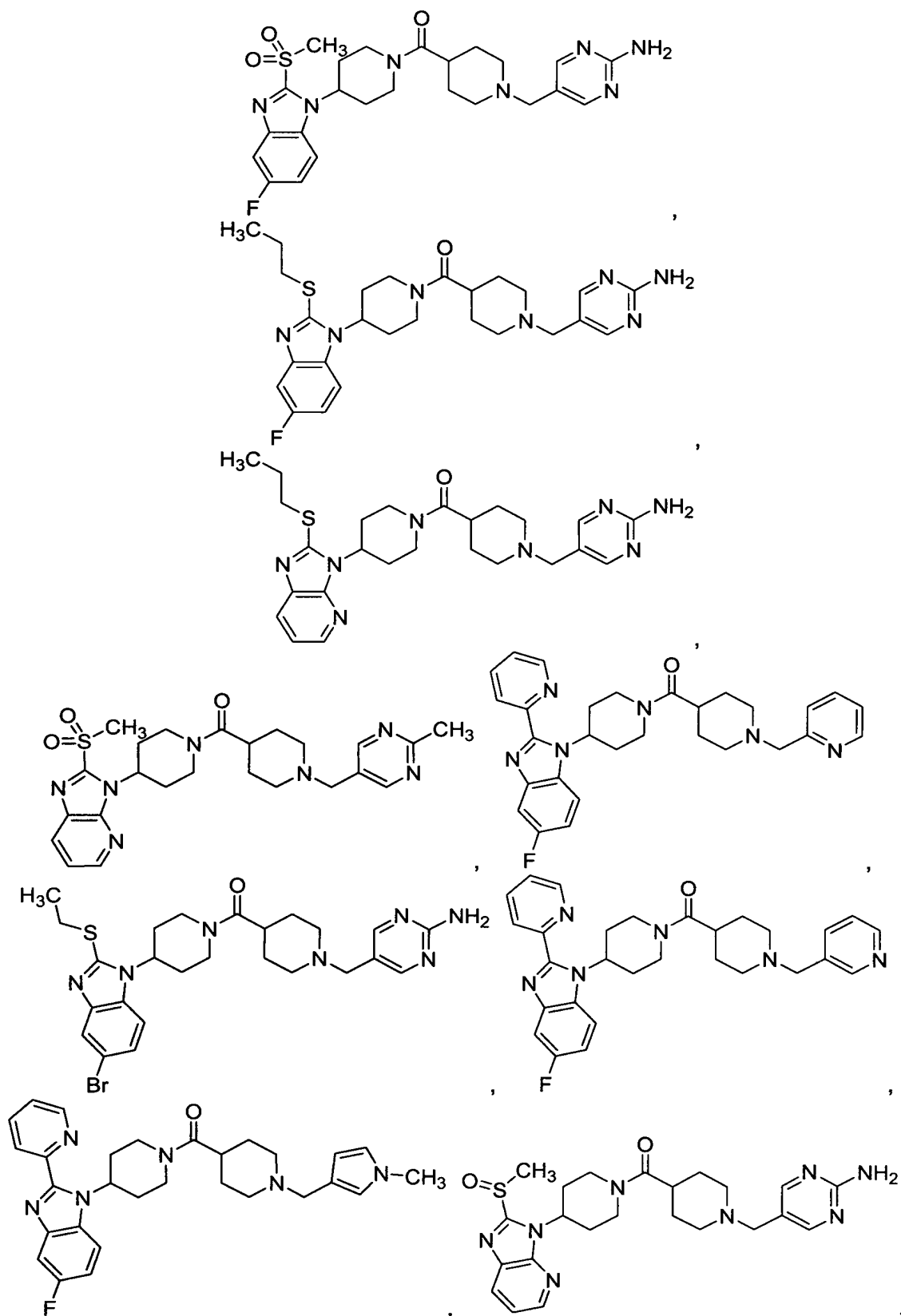


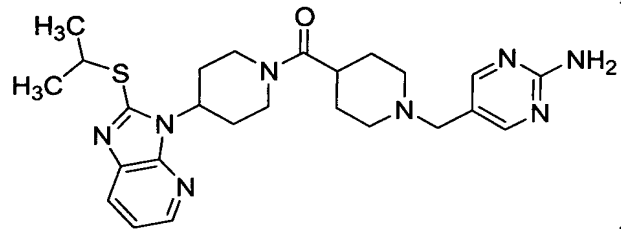
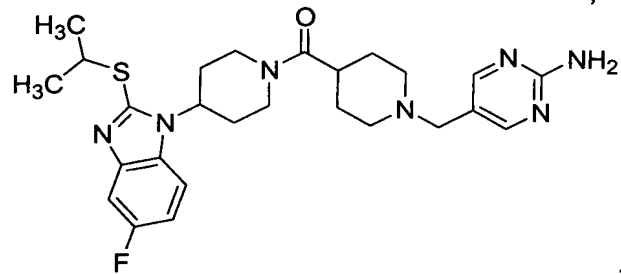
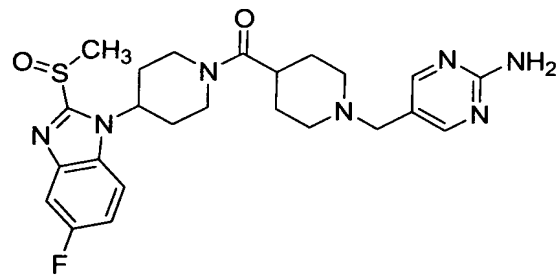
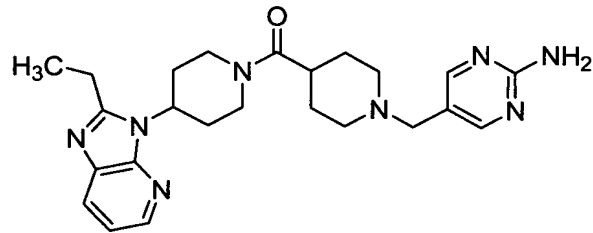
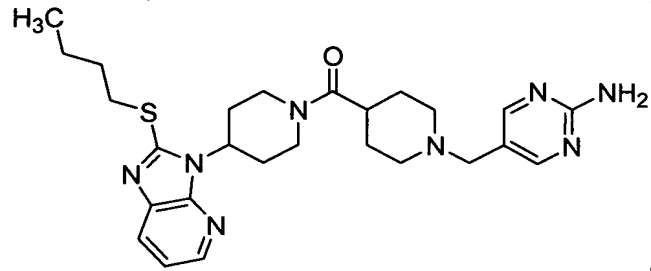
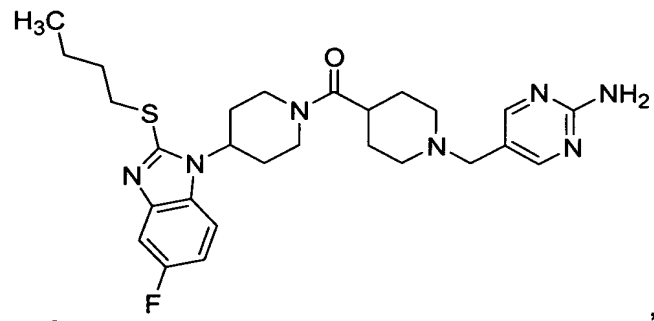


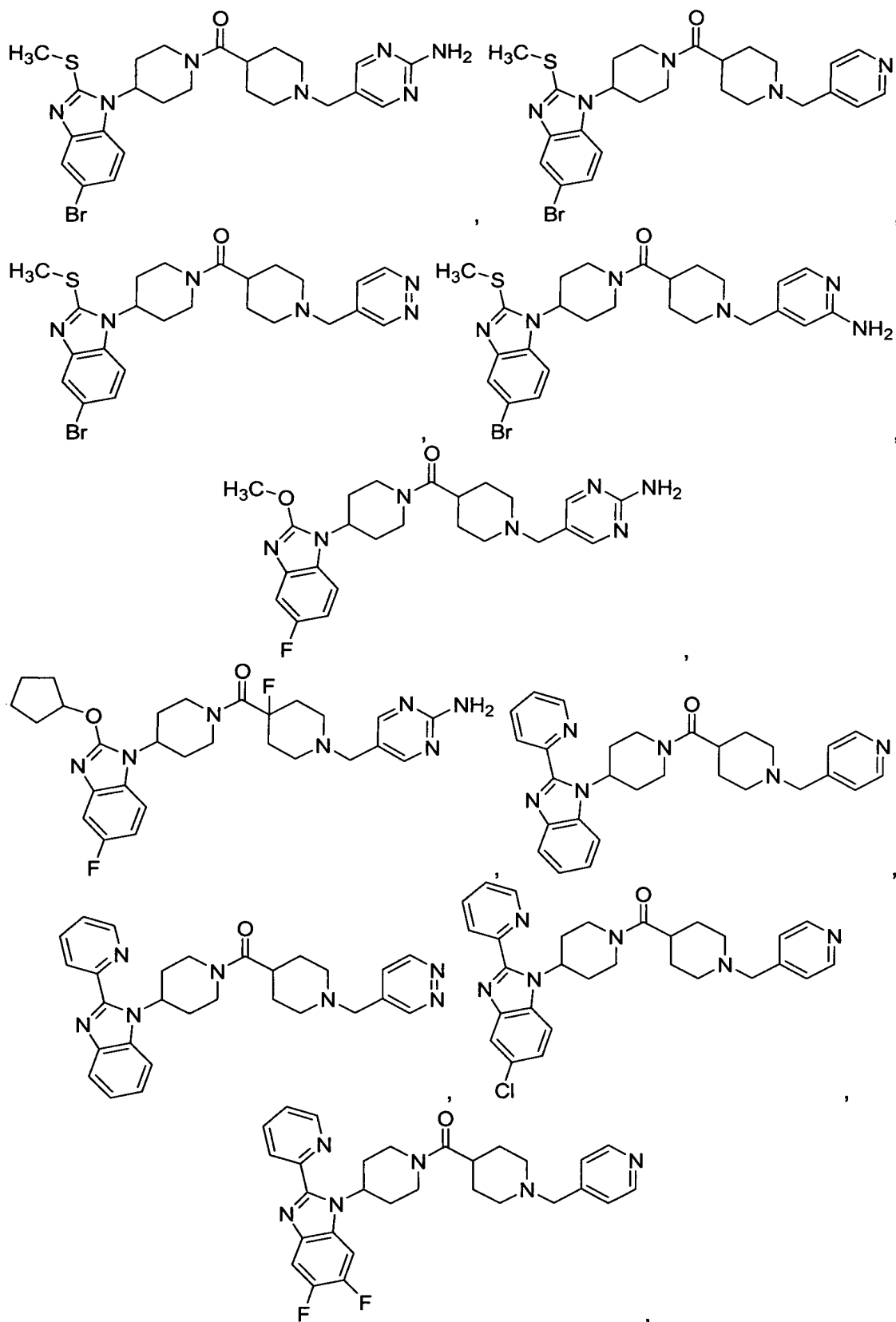


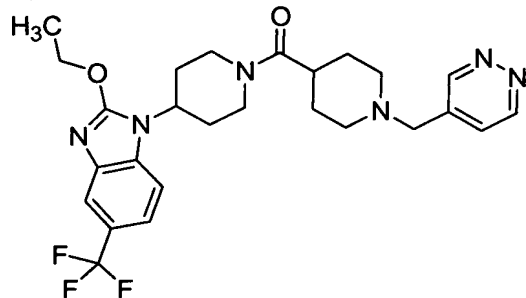
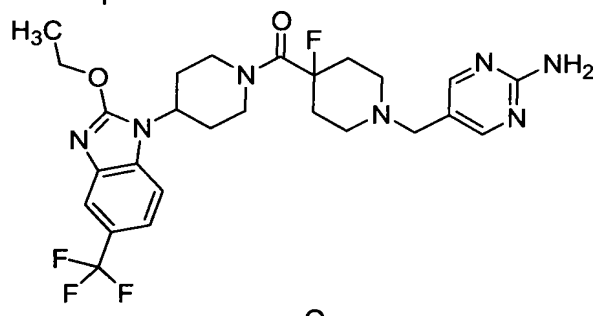
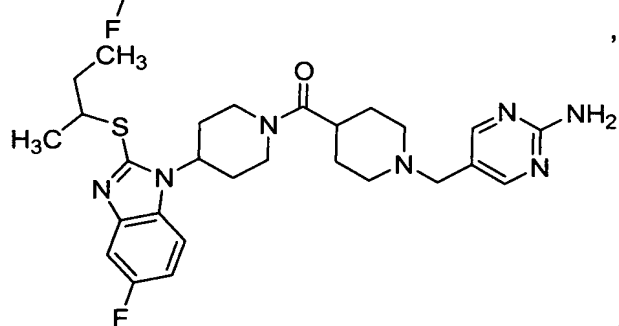
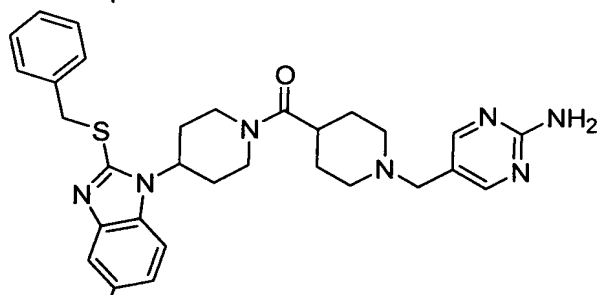
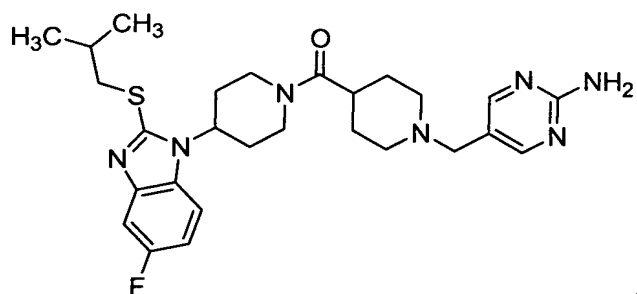


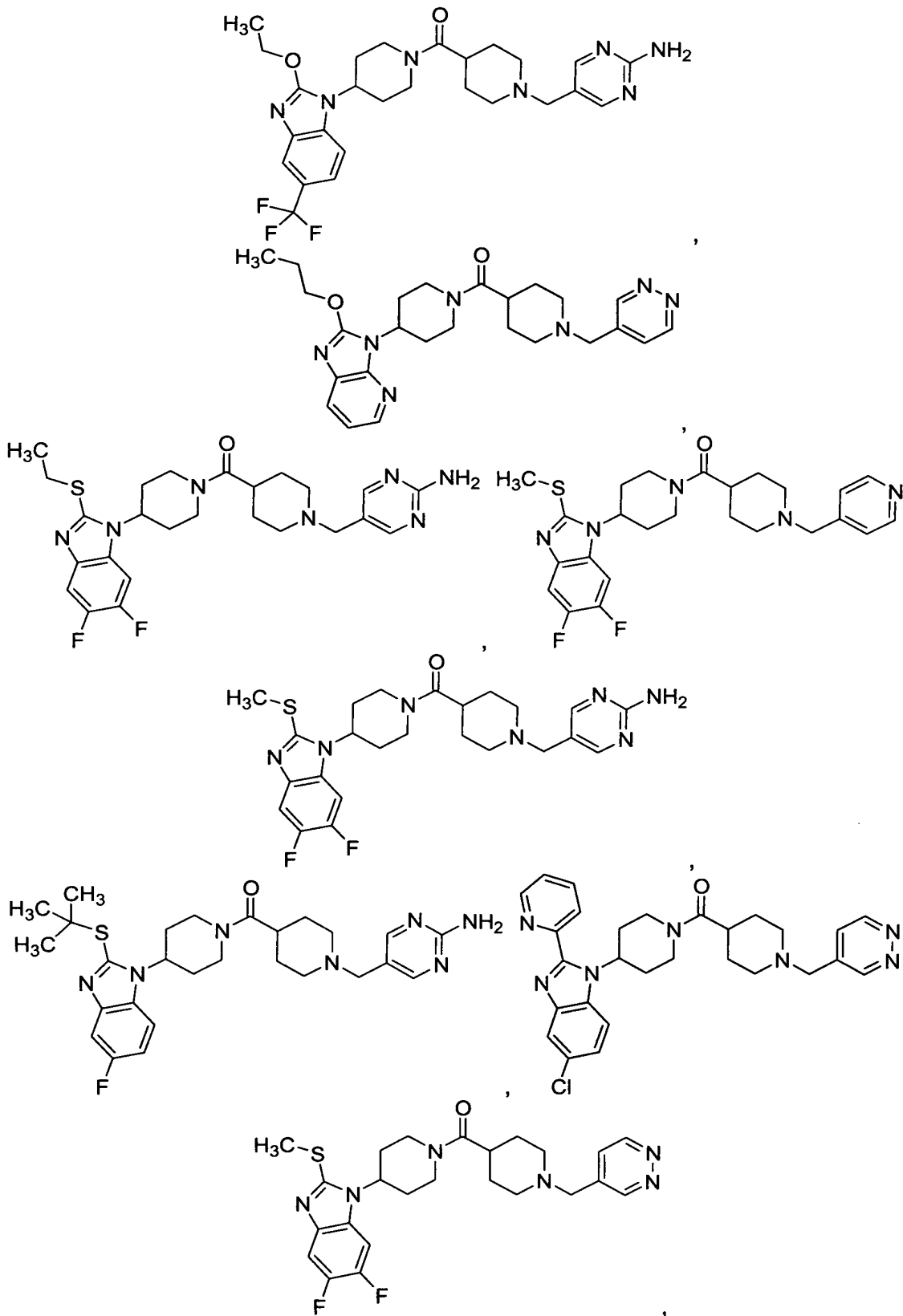


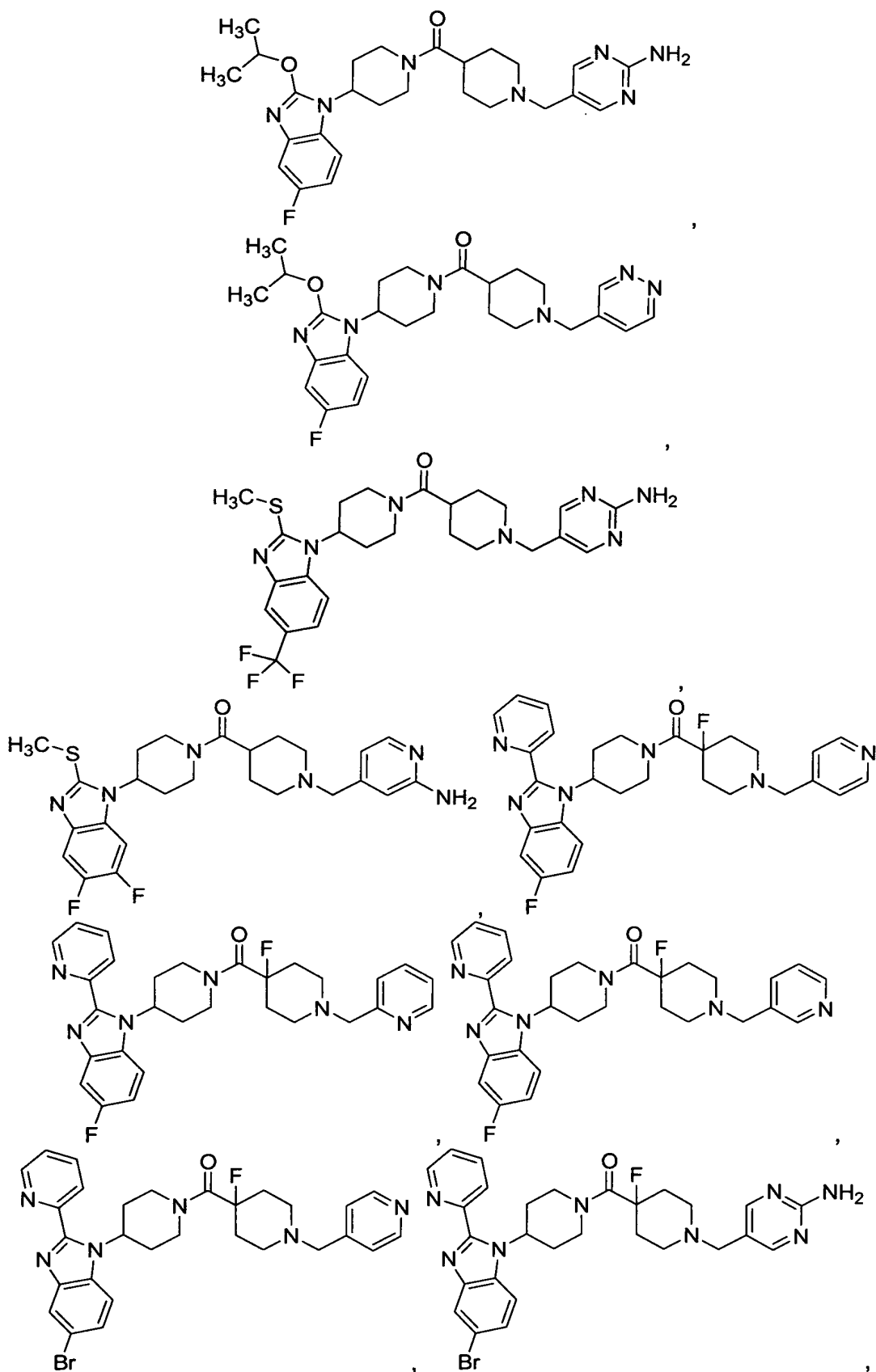


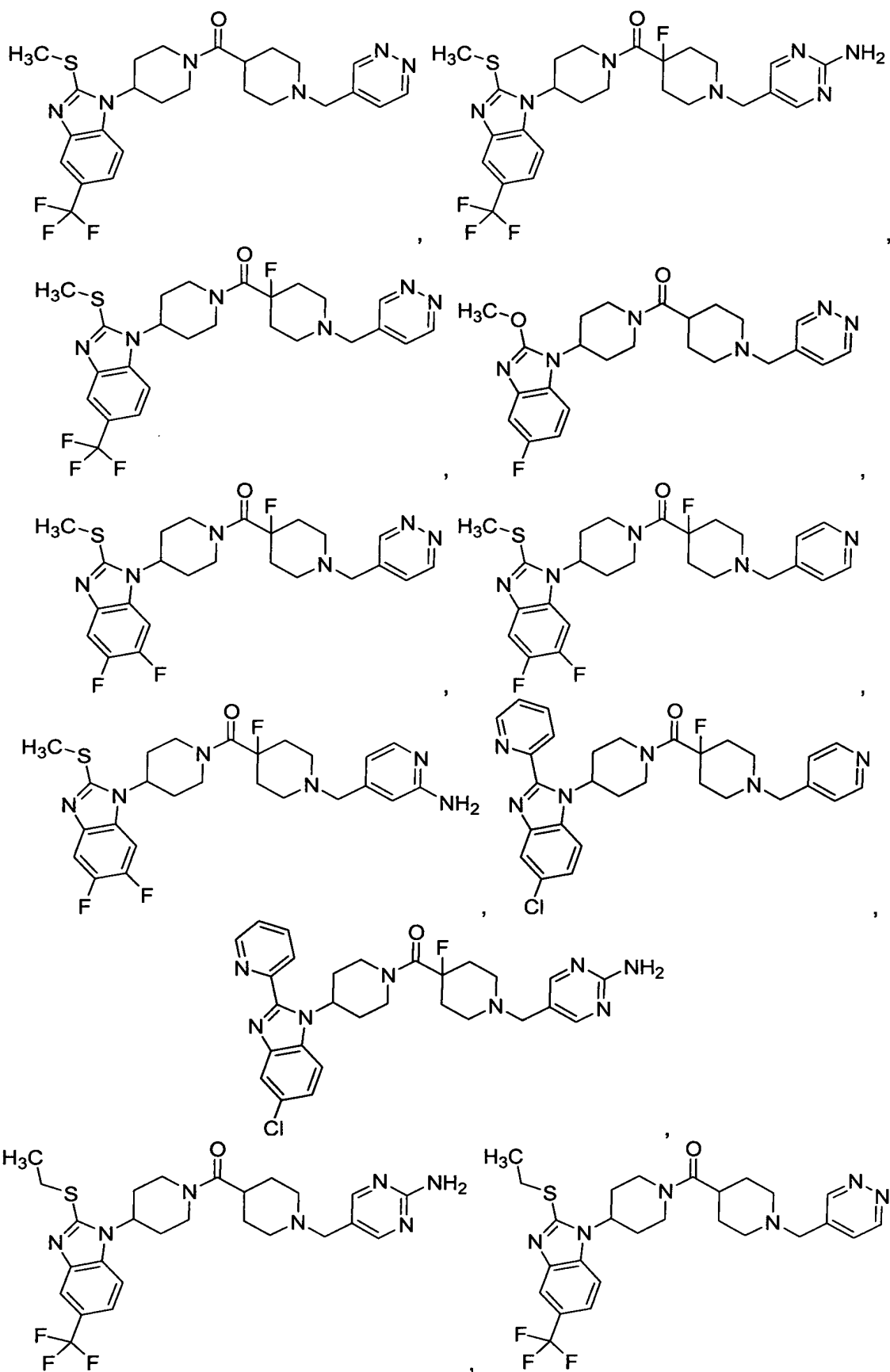


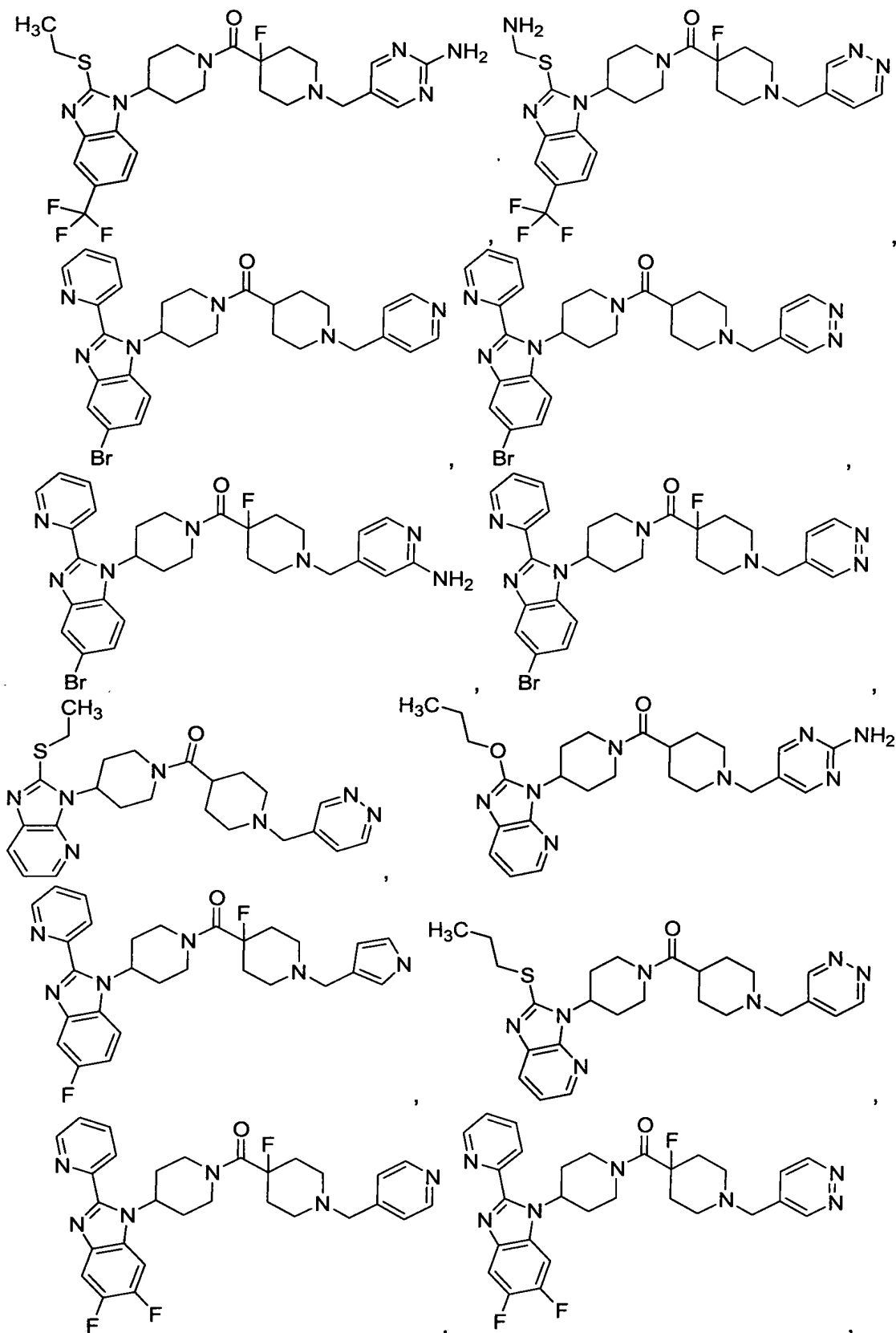


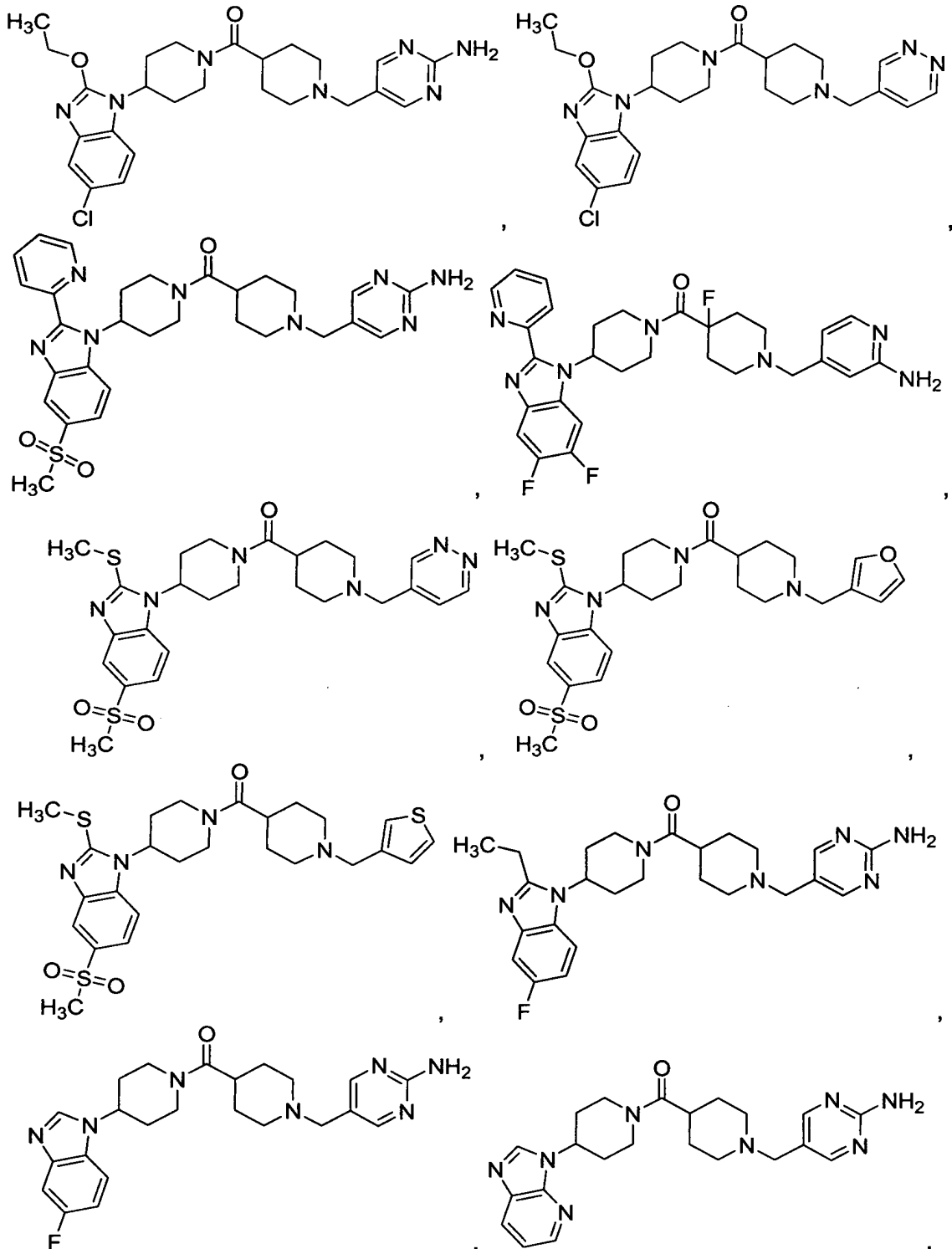


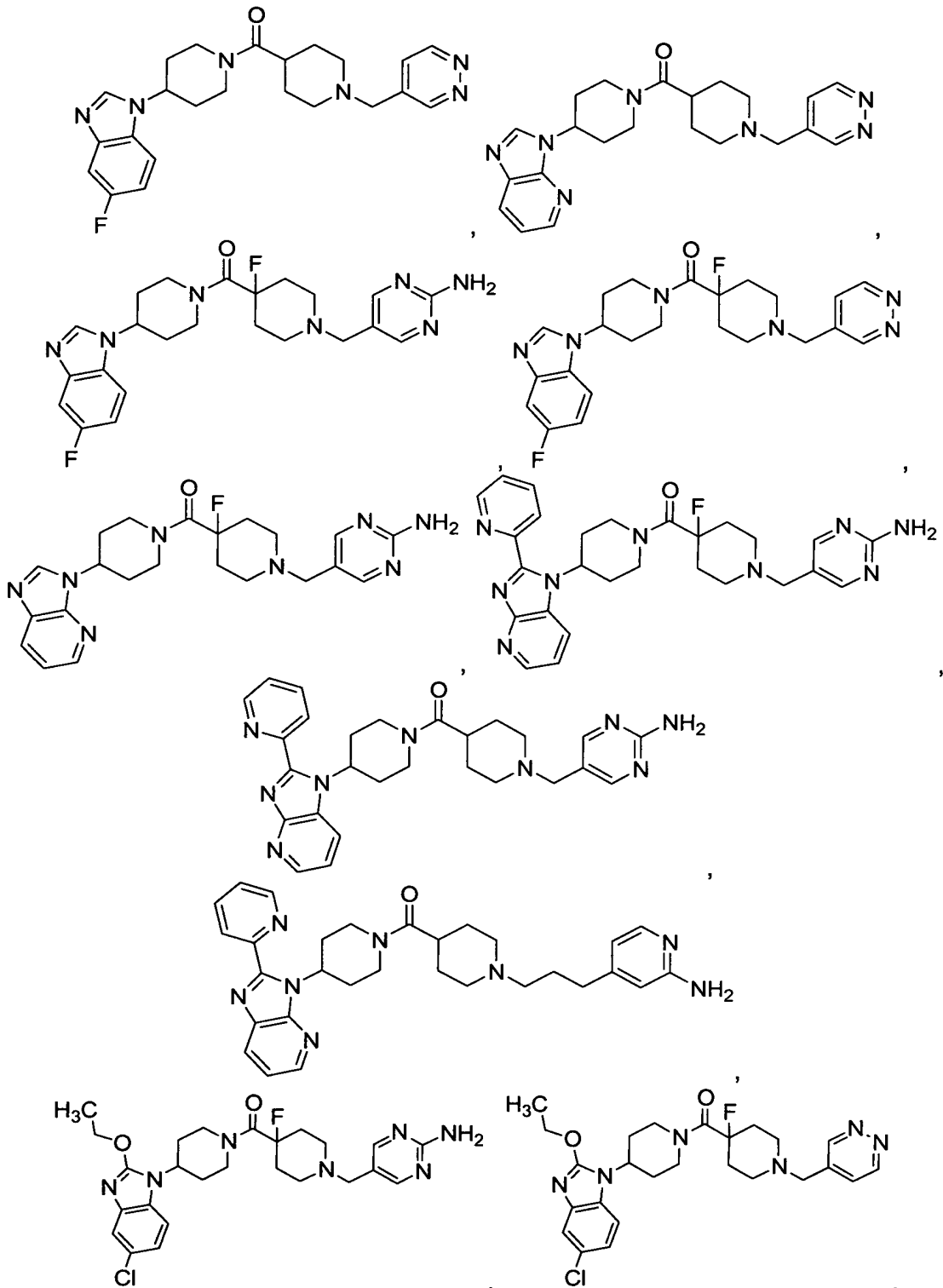


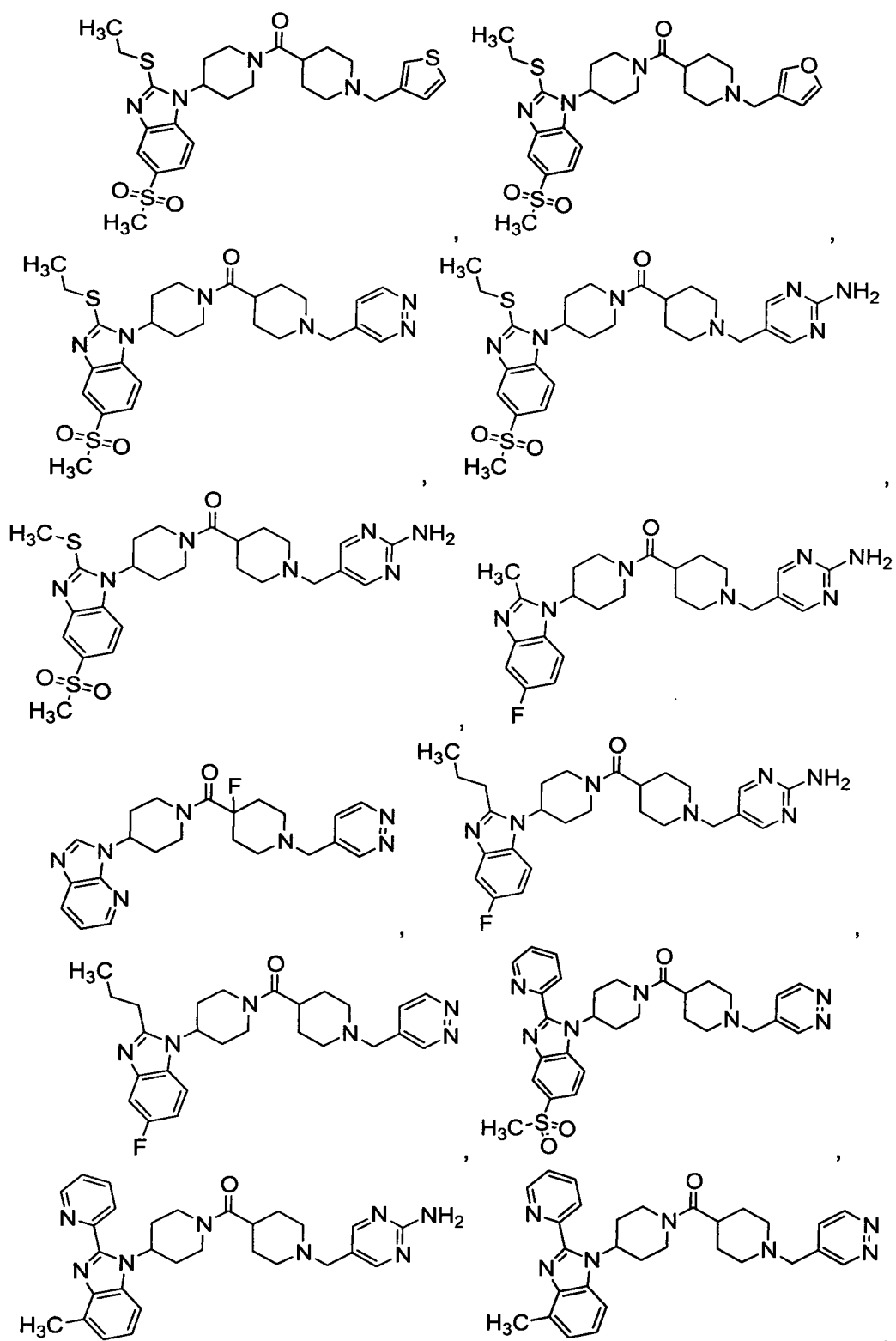


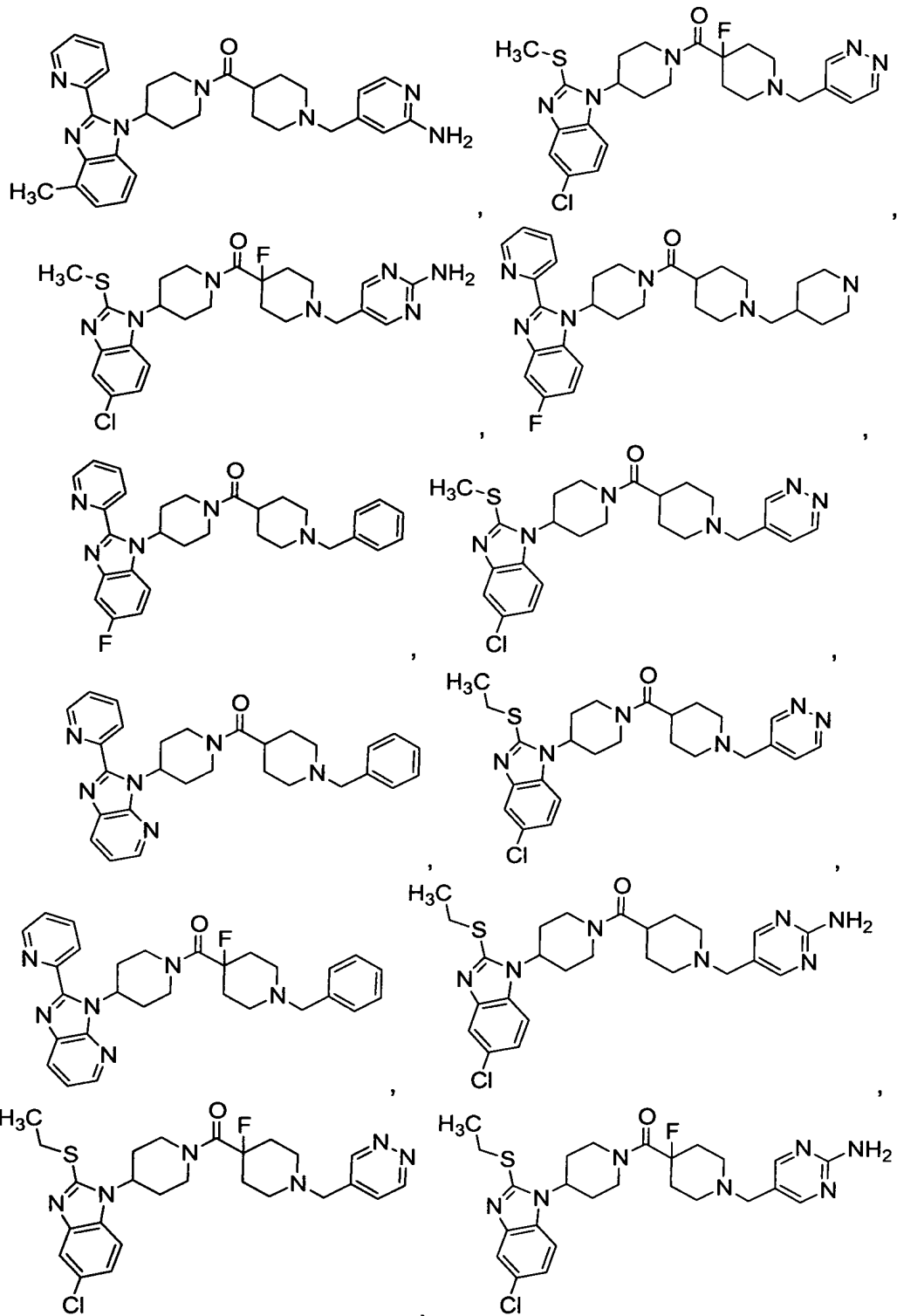


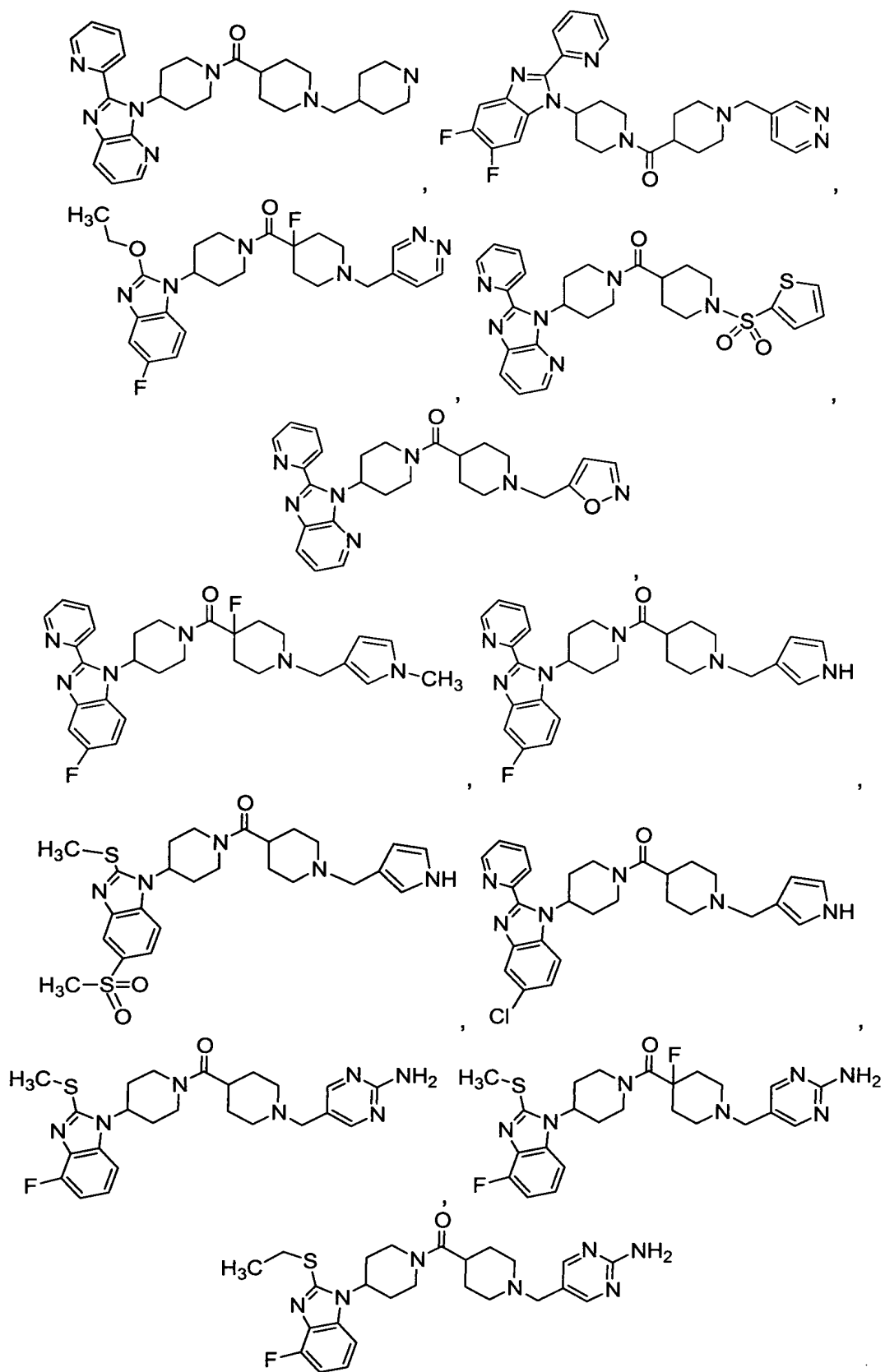


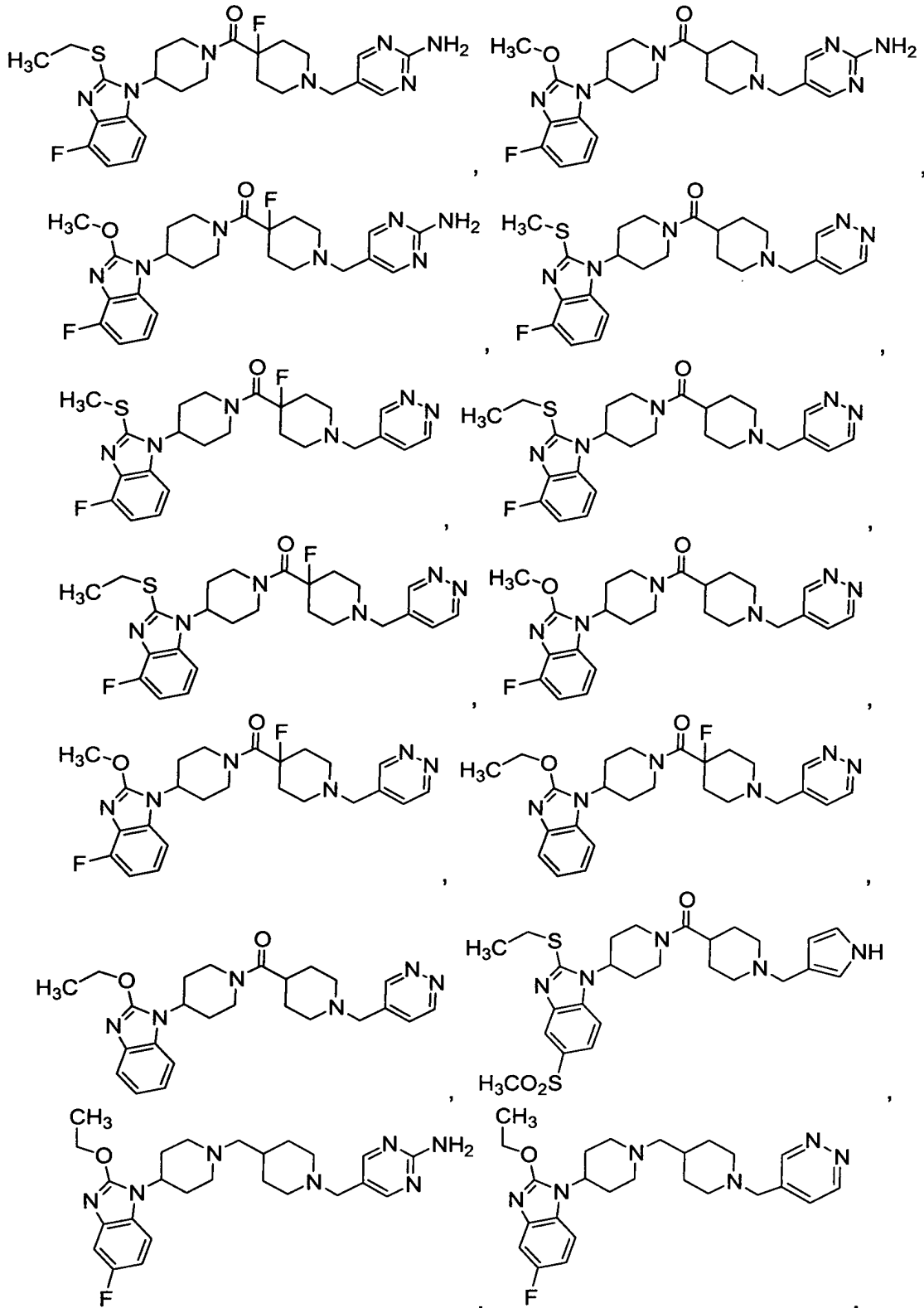


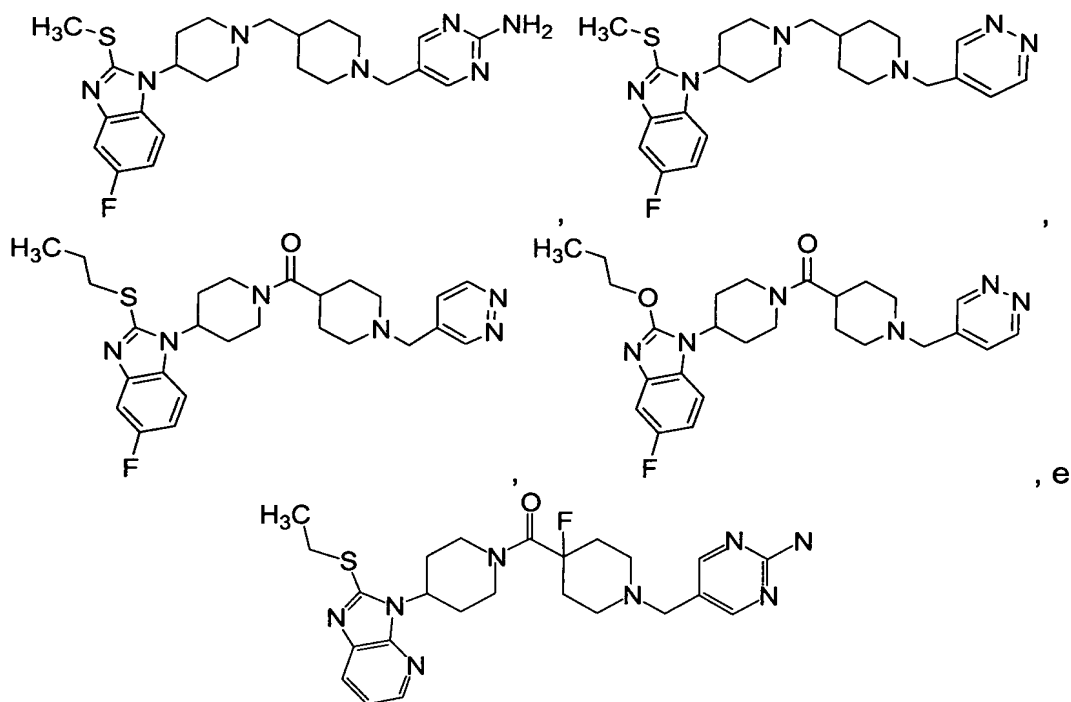




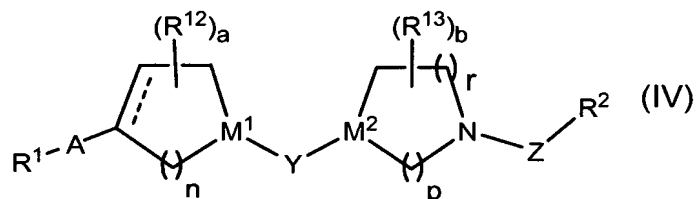




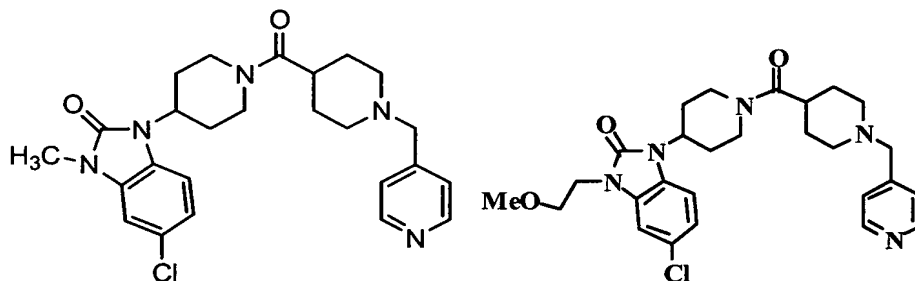


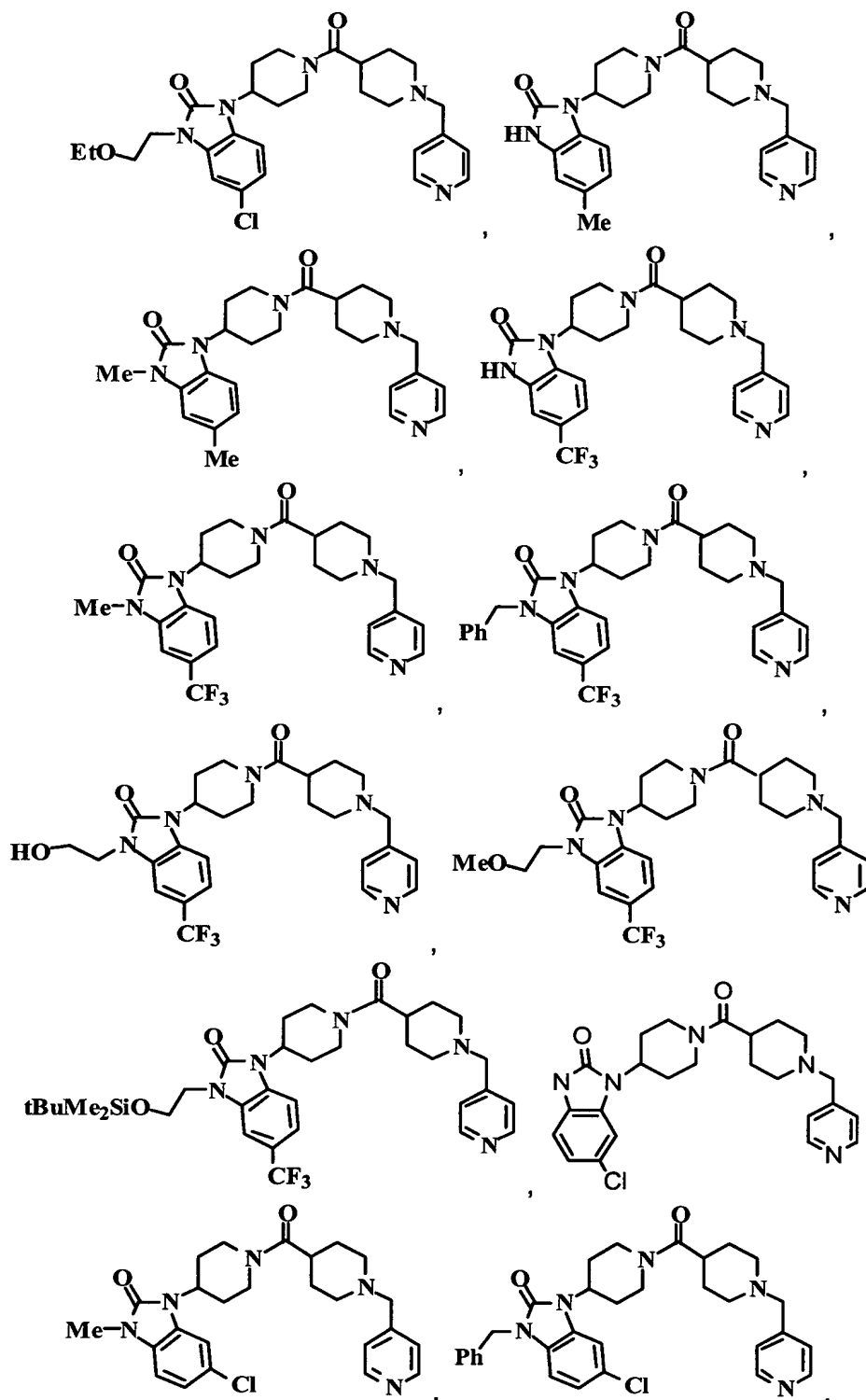


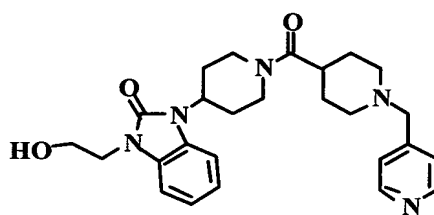
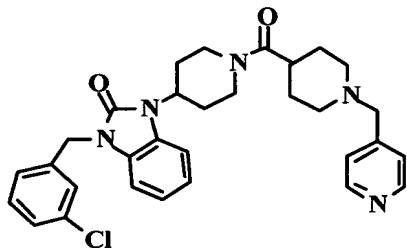
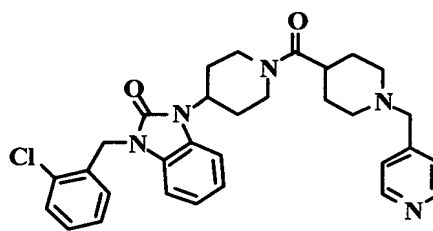
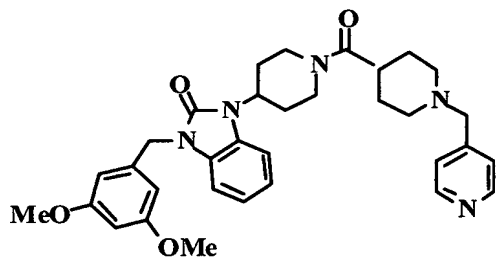
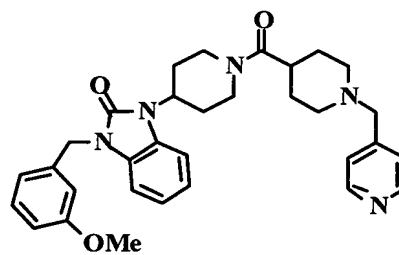
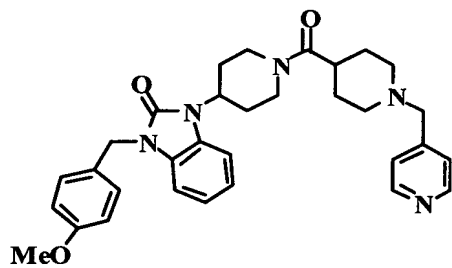
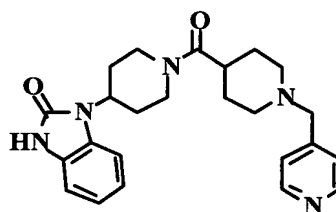
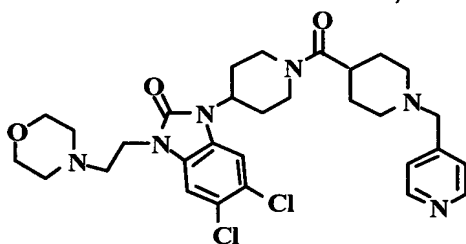
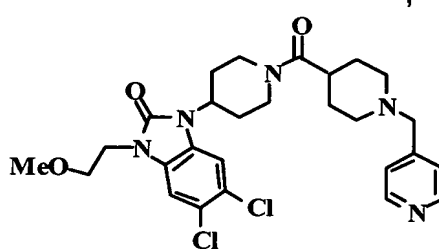
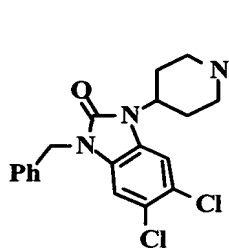
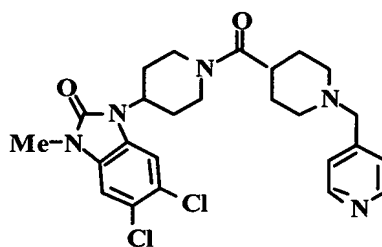
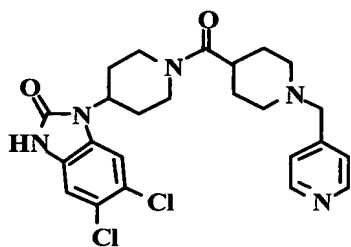
Em uma modalidade, os antagonistas de H<sub>3</sub>/agonistas inversos da presente invenção podem ter uma estrutura de acordo com a Fórmula (IV):

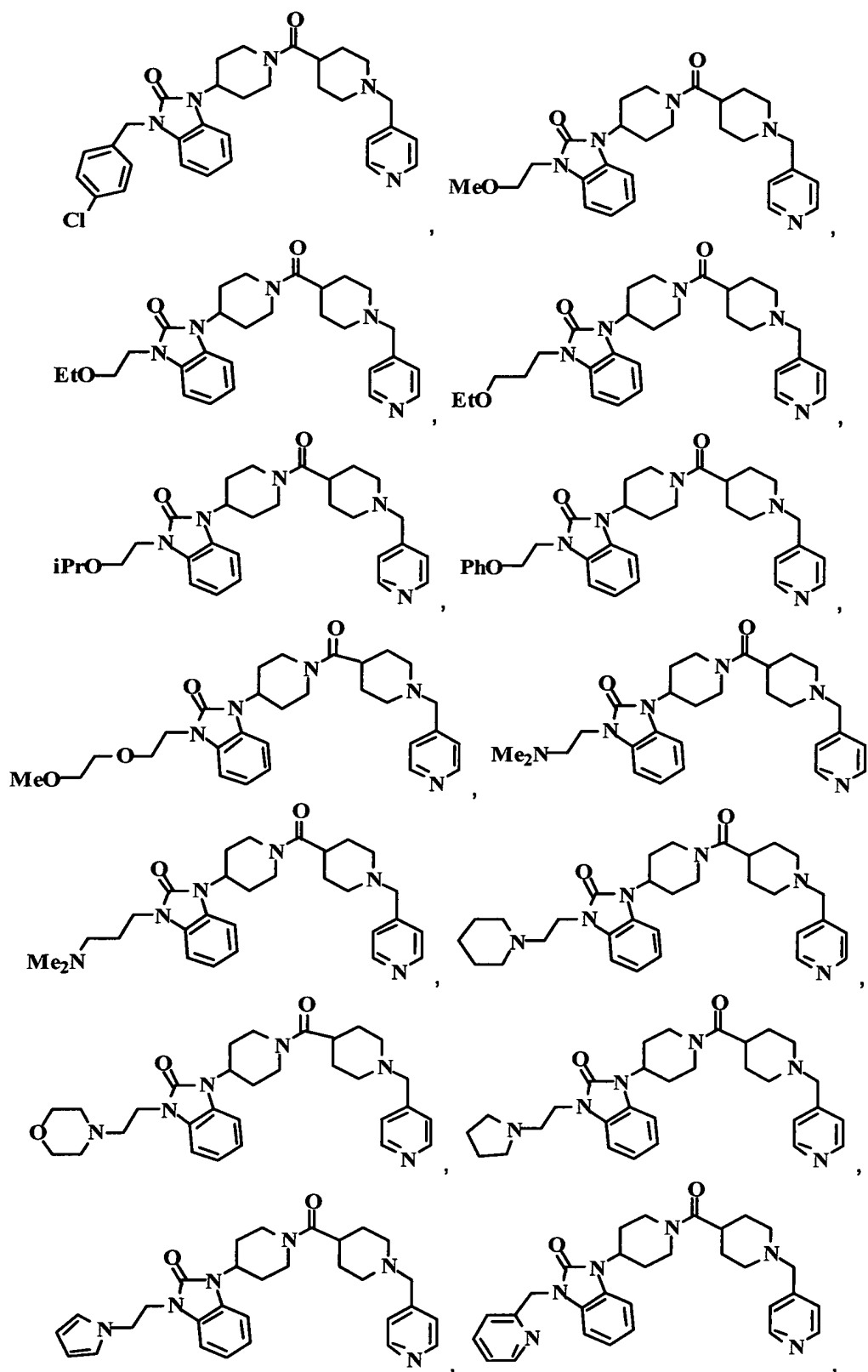


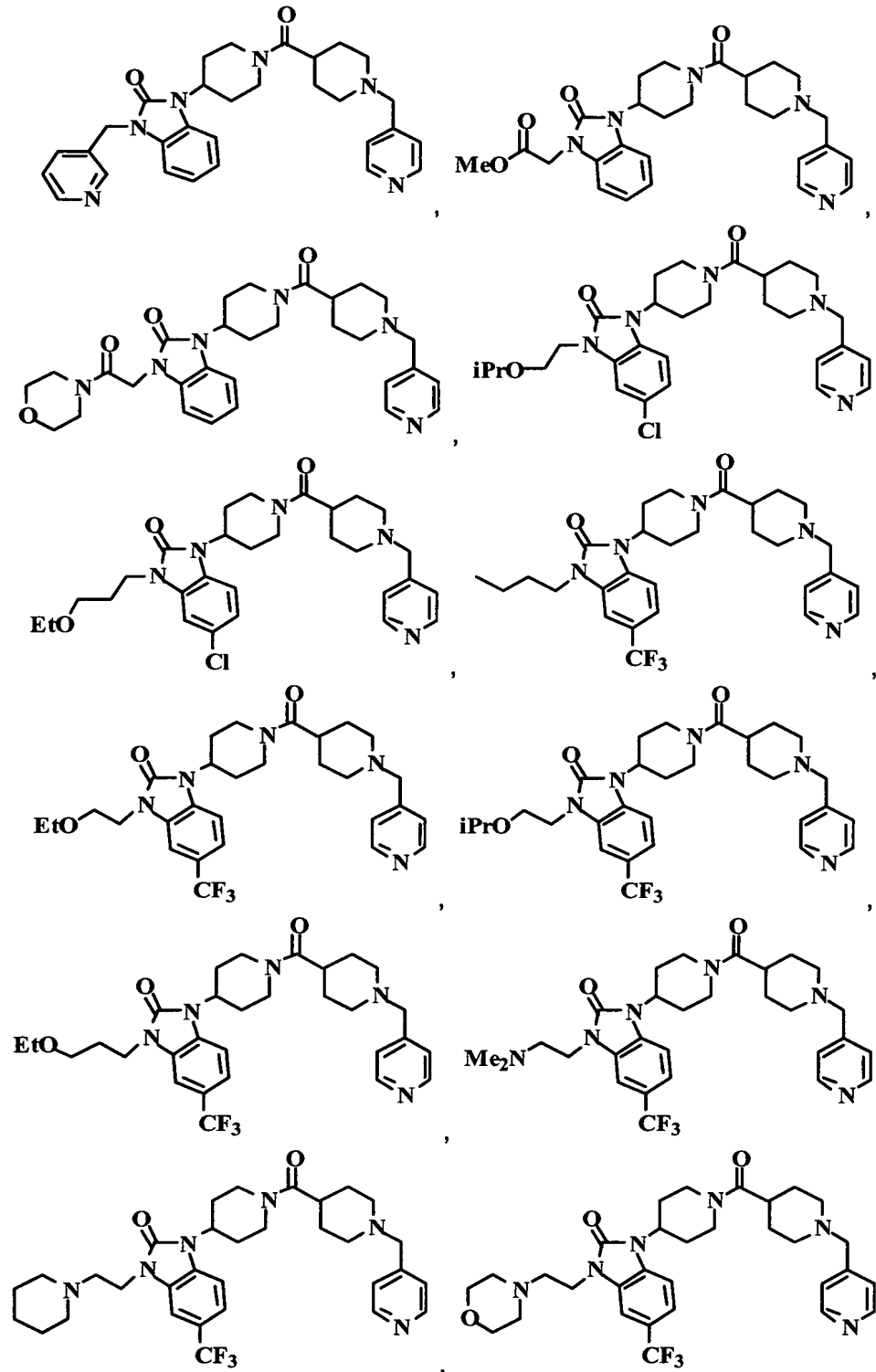
5 como descritos em U.S. 2004/0048843 que é aqui incorporada por referência em sua totalidade. Exemplos não-limitativos de compostos da Fórmula (IV) incluem:

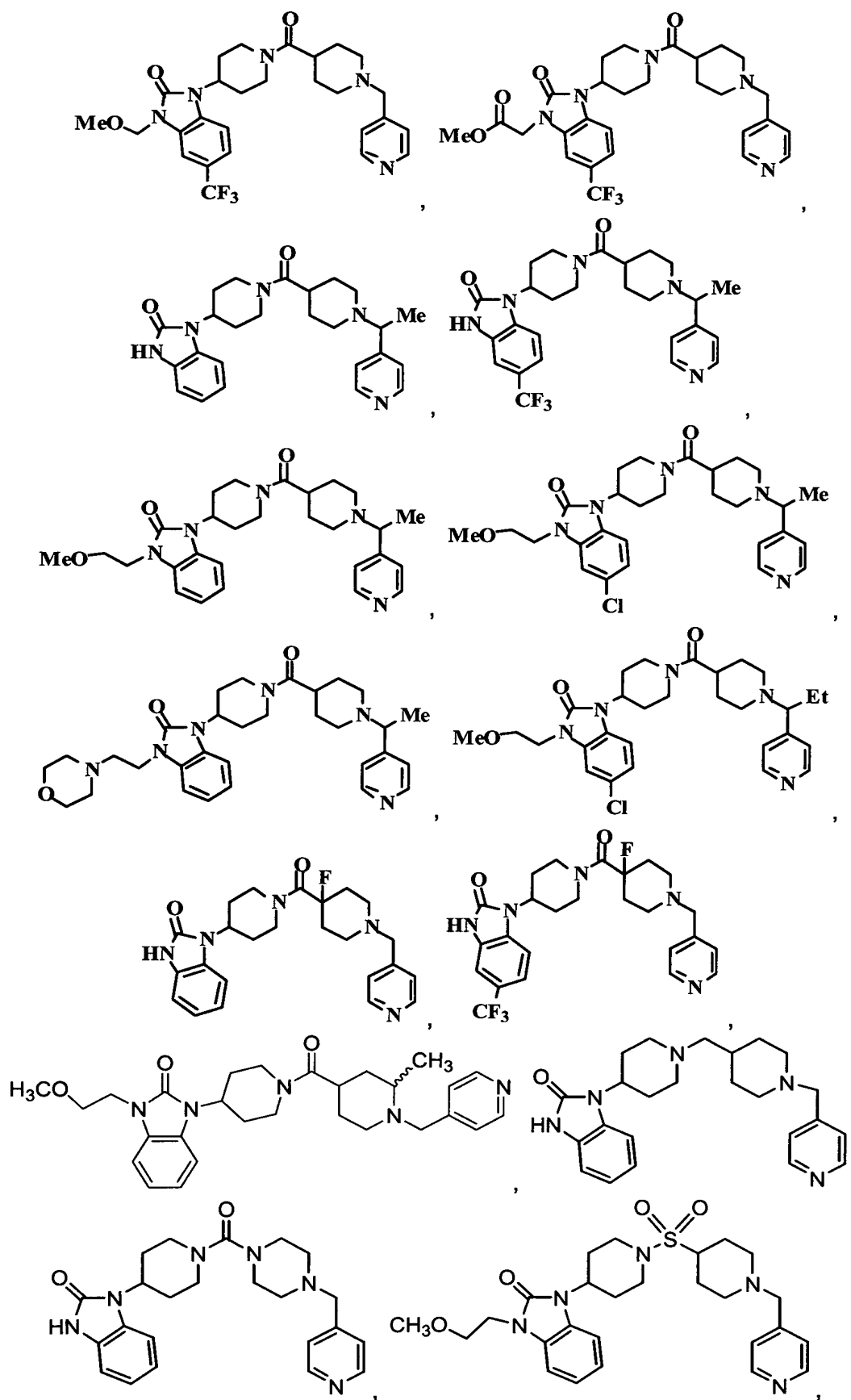


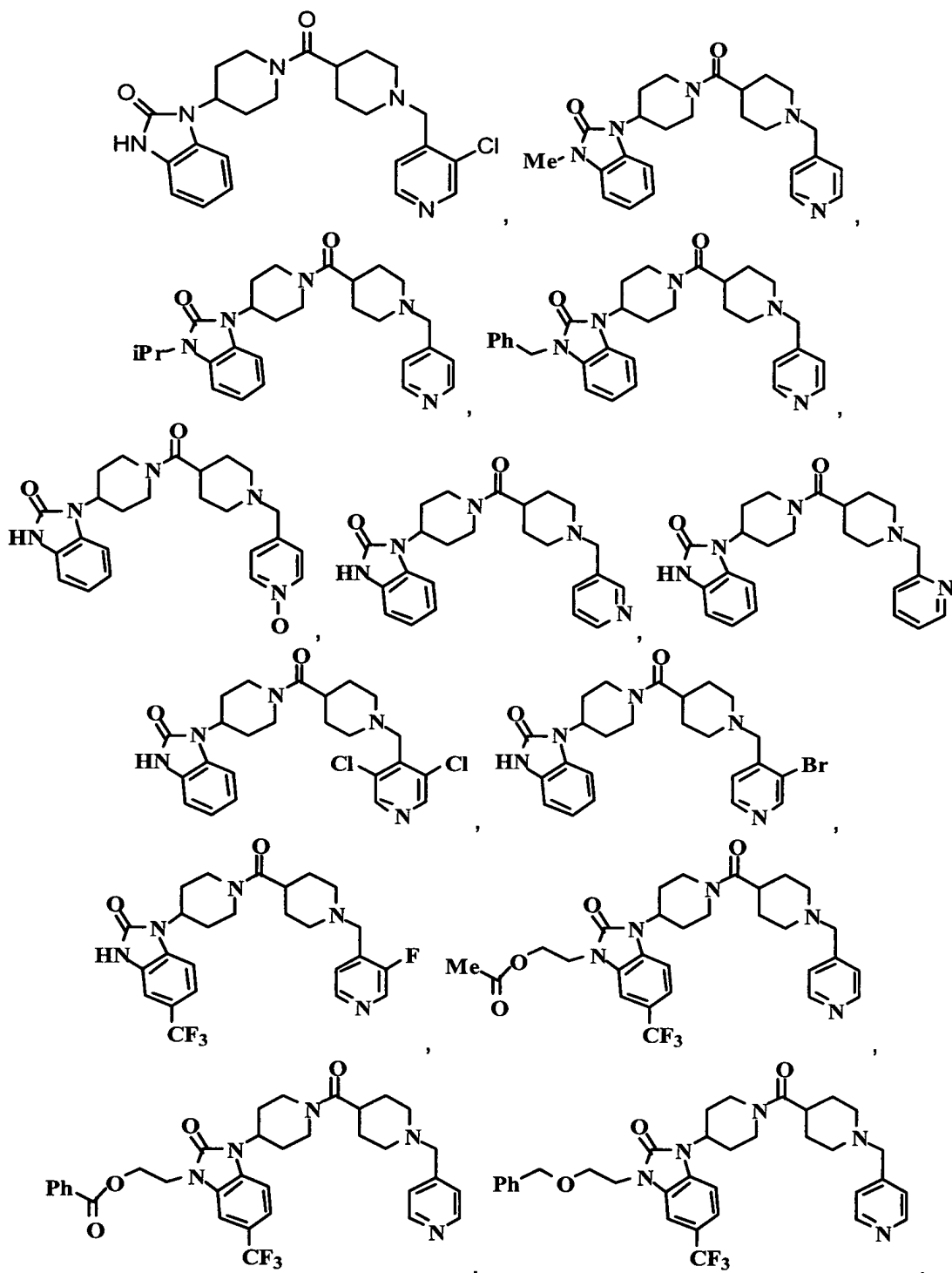


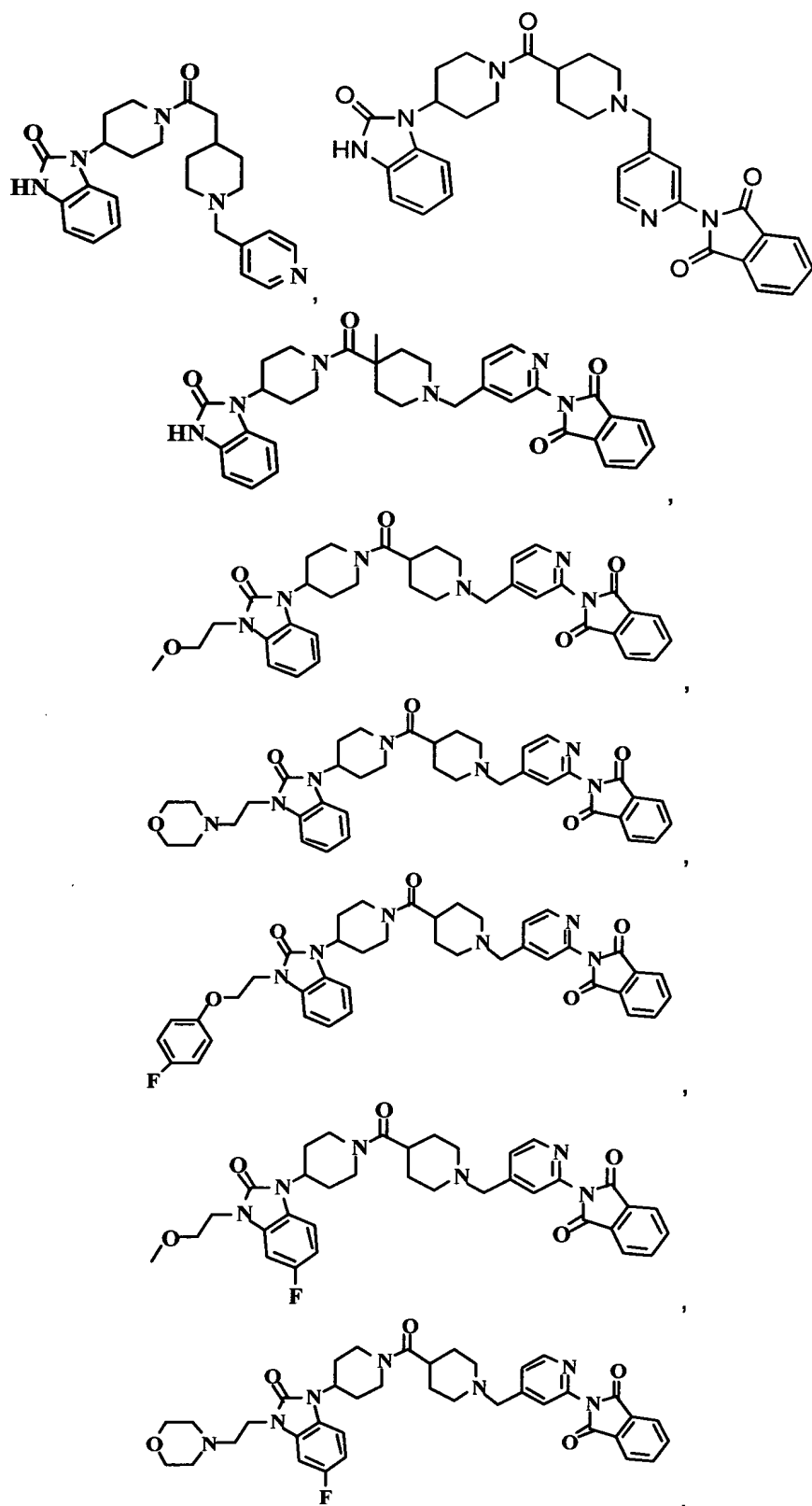


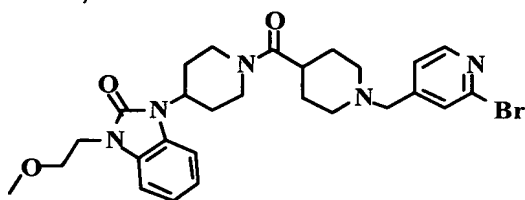
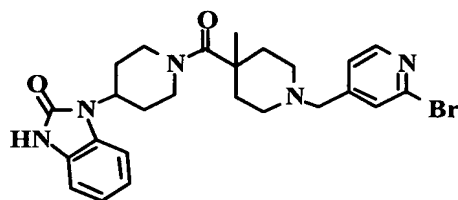
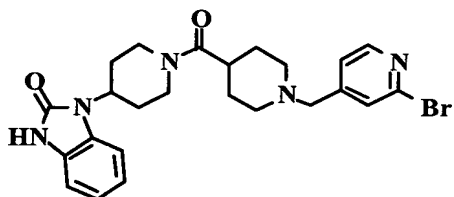
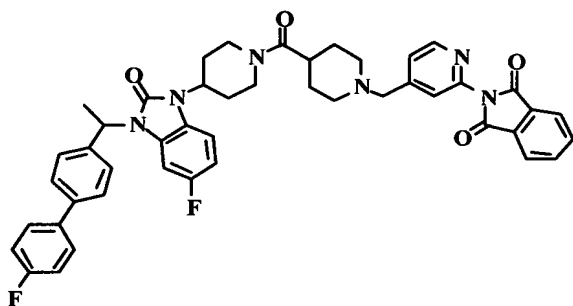
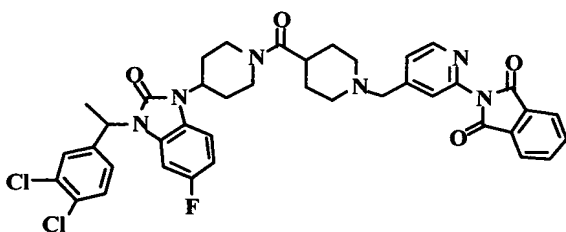
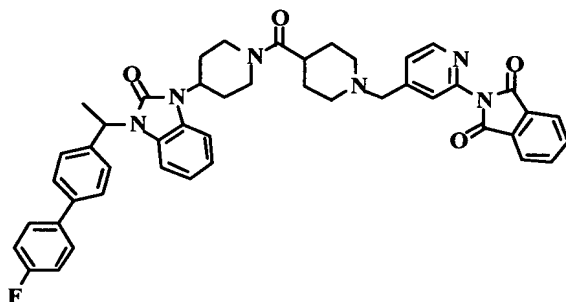
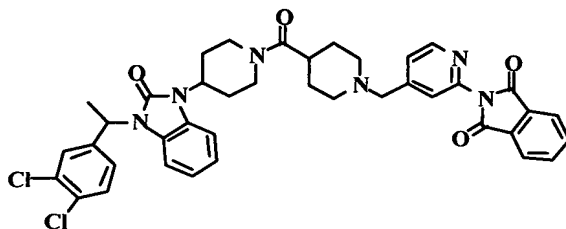
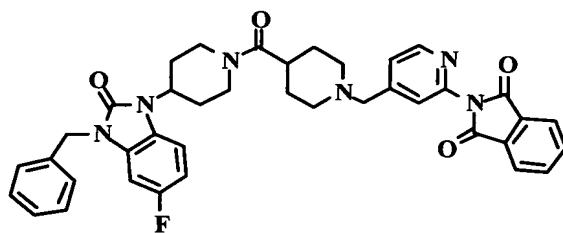


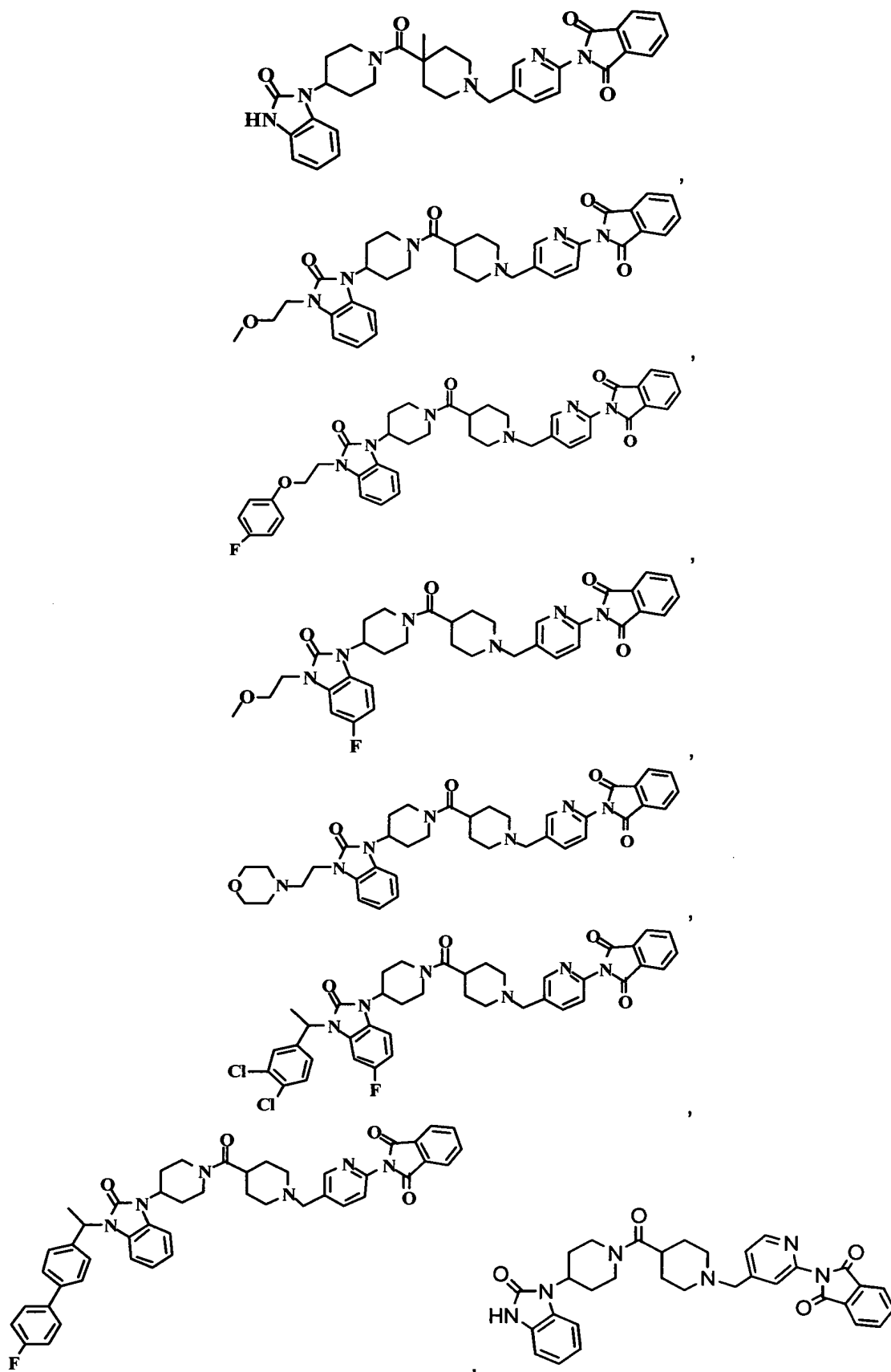


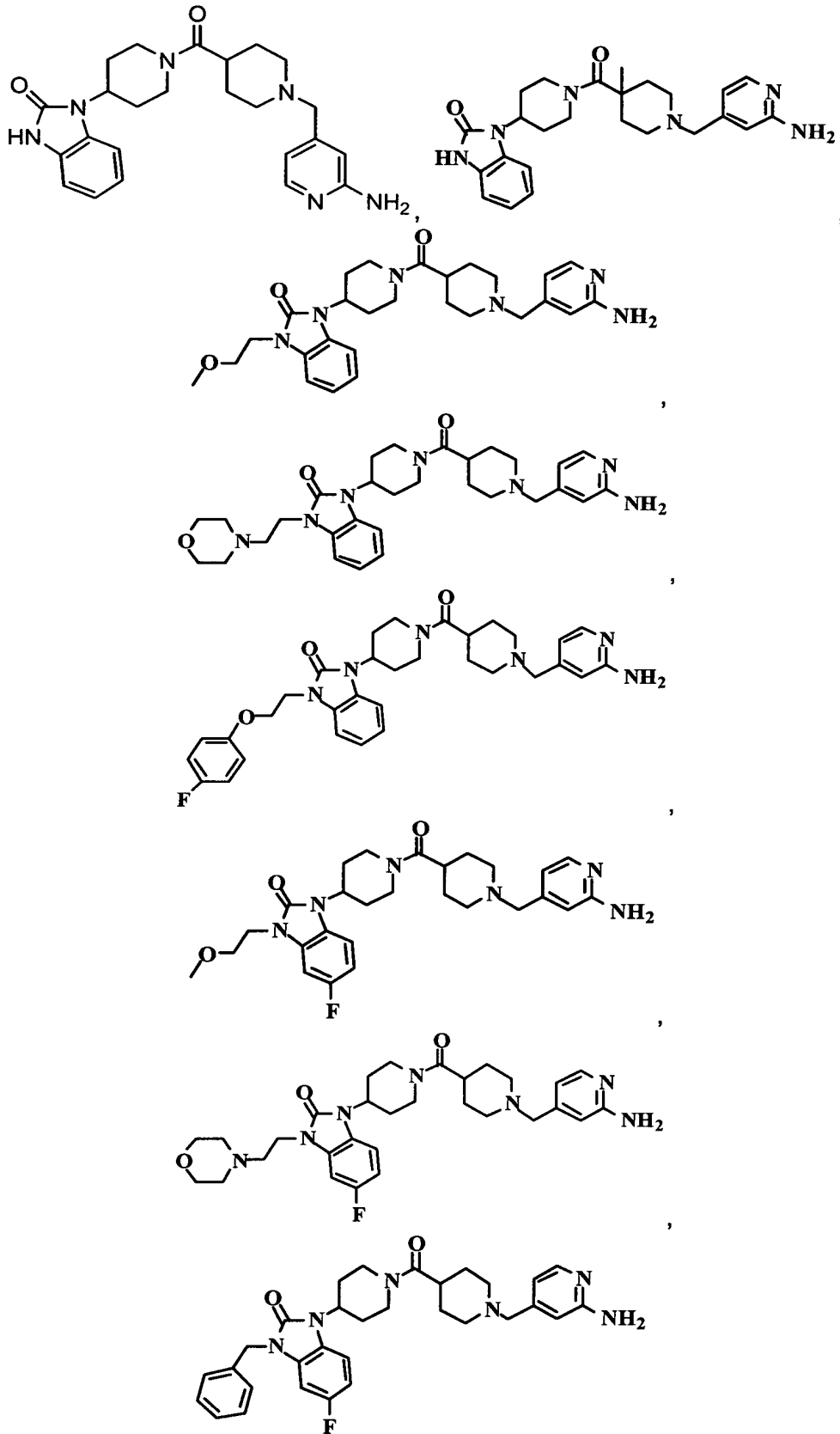


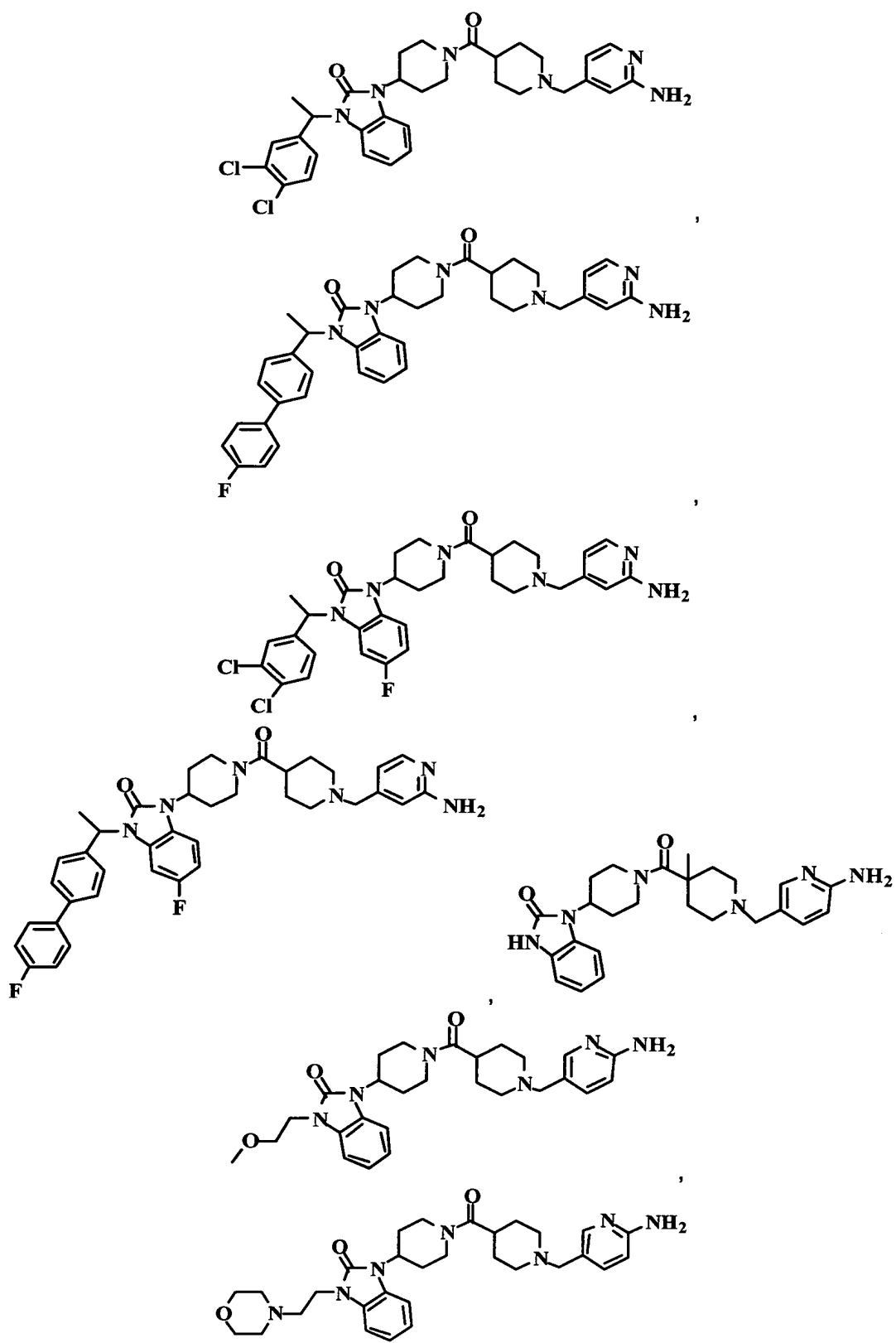


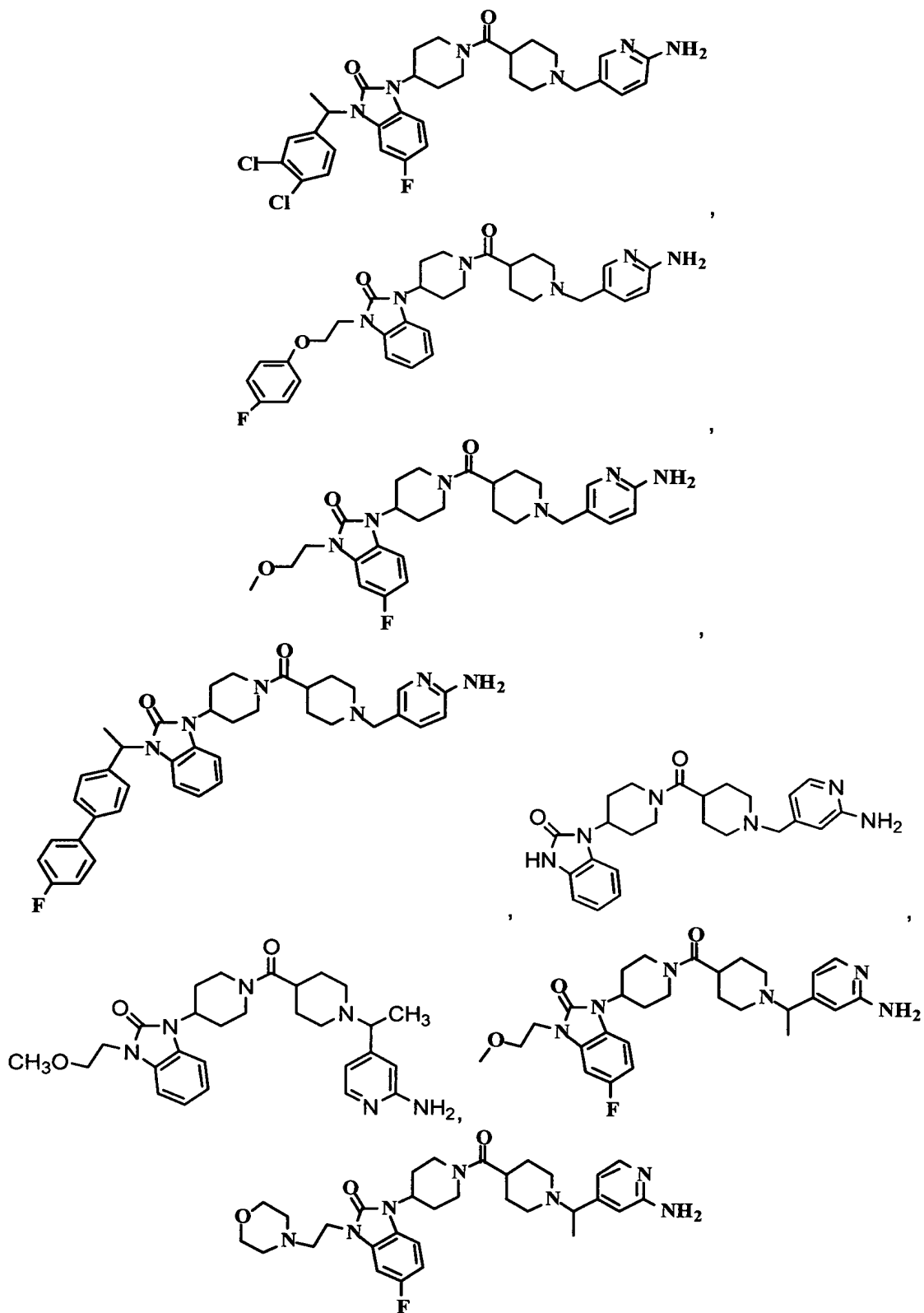


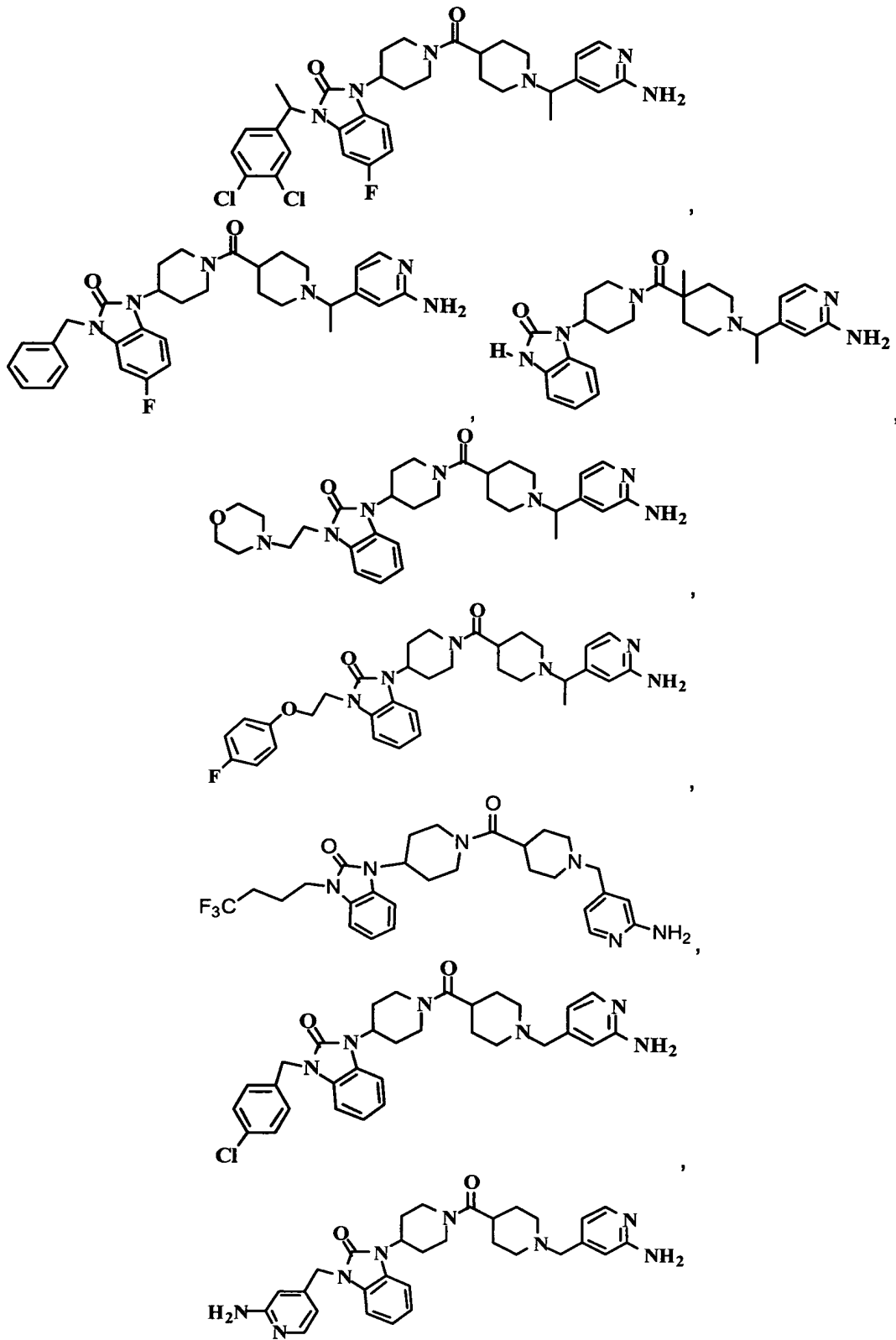


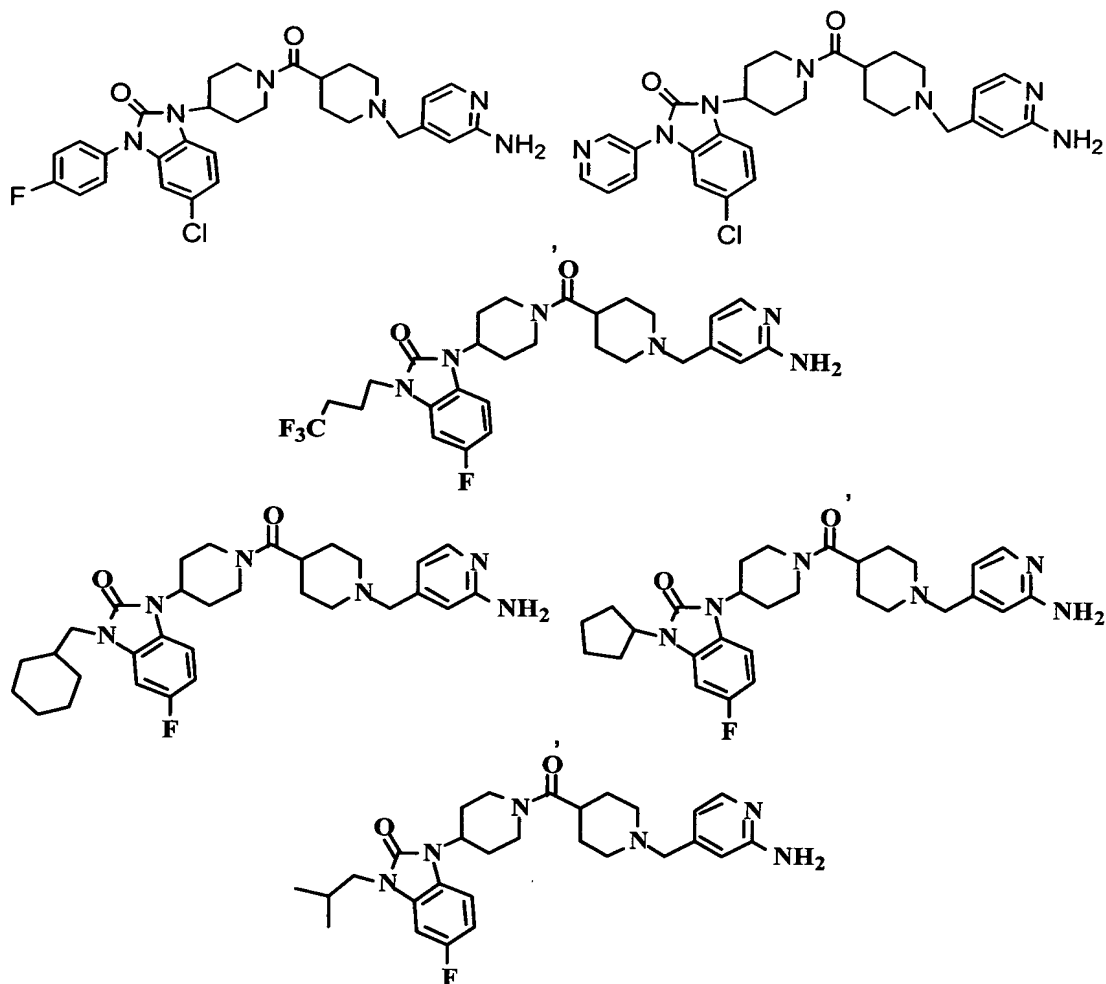




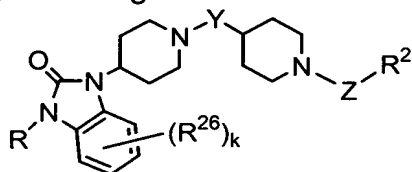






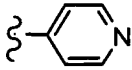
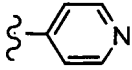
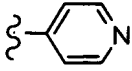
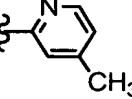
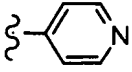
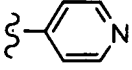
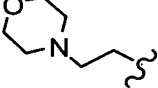
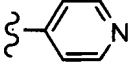
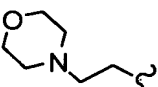
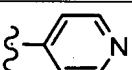
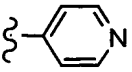
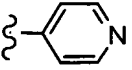
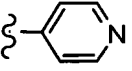
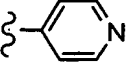
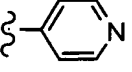
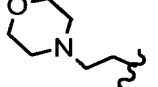
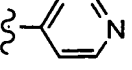
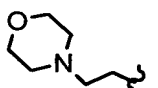
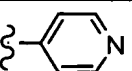
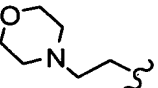
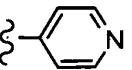


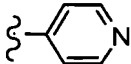
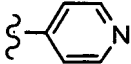
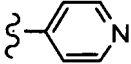
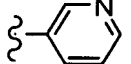
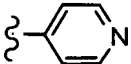
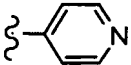
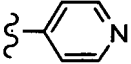
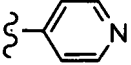
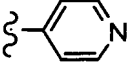
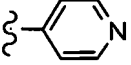
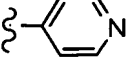
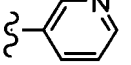
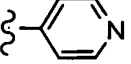
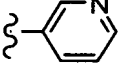
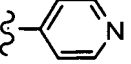
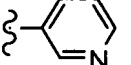
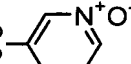
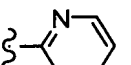
compostos da fórmula geral a seguir:

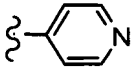
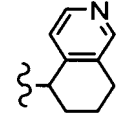
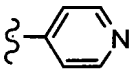
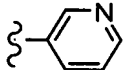
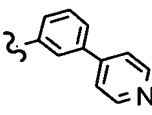
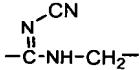
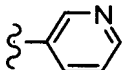
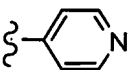
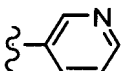
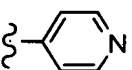
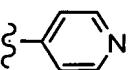
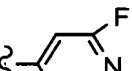
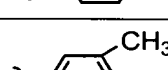
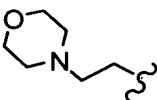
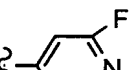

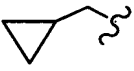
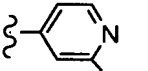


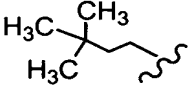
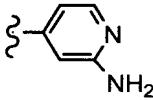
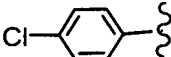
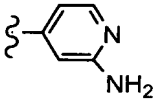
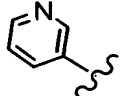
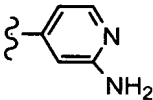

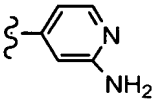
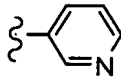
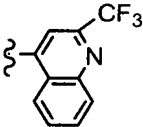
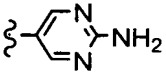
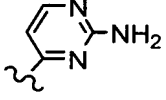
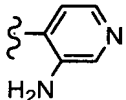
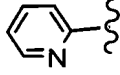
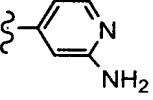
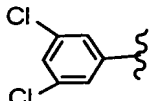
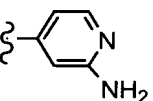
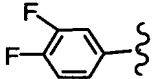
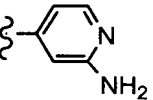
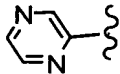
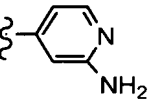
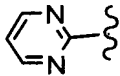
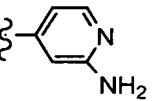
em que R,  $(R^{26})_k$ , Y, Z, e  $R^2$  são como definidos na Tabela a seguir:

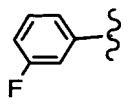
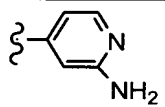
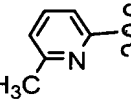
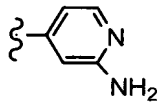
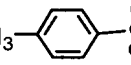
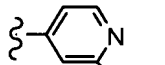
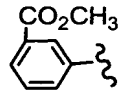
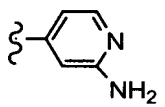
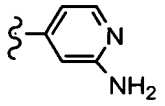
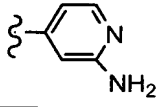
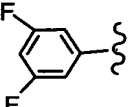
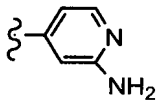
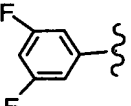
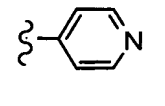
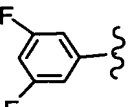
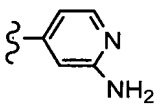
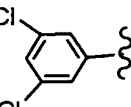
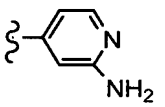
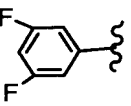
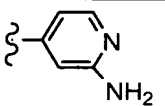
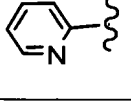
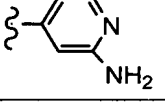
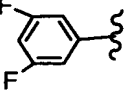
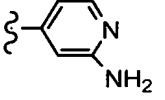
R	$(R^{26})_k$	Y	Z	$R^2$
H	H	-C(O)-	-CH <sub>2</sub> -	
	H	-C(O)-	-CH <sub>2</sub> -	
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H	-C(O)-	-CH(CH <sub>3</sub> )-	

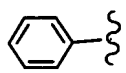
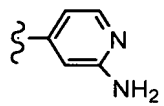
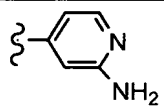
R	(R <sup>26</sup> ) <sub>k</sub>	Y	Z	R <sup>2</sup>
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H	-C(O)-	-CH(CH <sub>3</sub> )-	
CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	-C(O)-	-CH(CN)-	
CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	-C(O)-	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	
H	H	-C(O)-	ligação	
CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	5-F	-C(O)-	-CH <sub>2</sub> -	
CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	5-F	-C(O)-	-CH(CH <sub>3</sub> )-	
	5-F	-C(O)-	-CH <sub>2</sub> -	
	5-F	-C(O)-	-CH(CH <sub>3</sub> )-	
H	5-F	-C(O)-	-CH <sub>2</sub> -	
H	5-F	-C(O)-	-CH(CH <sub>3</sub> )-	
H	5-Cl	-C(O)-	-CH <sub>2</sub> -	
CH <sub>3</sub> -	5-F	-C(O)-	-CH <sub>2</sub> -	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -	5-Cl	-C(O)-	-CH <sub>2</sub> -	
	5-Cl	-C(O)-	-CH <sub>2</sub> -	
	5-Cl	-C(O)-	-CH(CH <sub>3</sub> )-	
	5-Cl	-C(O)-	-CH(CH <sub>3</sub> )-	

R	(R <sup>26</sup> ) <sub>k</sub>	Y	Z	R <sup>2</sup>
H	5-CF <sub>3</sub> -	-C(O)-	-CH <sub>2</sub> -	
H	H	-C(O)CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	
CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	-C(O)CH <sub>2</sub> -	ligação	
CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	-C(O)CH <sub>2</sub> -	ligação	
H	5-CF <sub>3</sub>	-C(O)NH-	-CH <sub>2</sub> -	
H	5-CF <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	
H	5-CF <sub>3</sub>	-C(=N-CN)- NH-	-CH <sub>2</sub> -	
H	H	-C(O)-	ligação	
H	H	-C(O)-	-C(O)-	
H	H	-C(O)-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	
H	H	-C(O)-	-C(O)CH <sub>2</sub> -	
H	5-CF <sub>3</sub>	-C(O)-	ligação	
CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	-C(O)-	-C(=NH)-	
CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	-C(O)-	-C(O)-	
H	5-CF <sub>3</sub>	-C(O)-	-C(O)-	
CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	-C(O)-	-C(O)NH-	
CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	-C(O)-	-C(O)-	
H	5-CF <sub>3</sub>	-C(O)-	-NH-C(O)-	

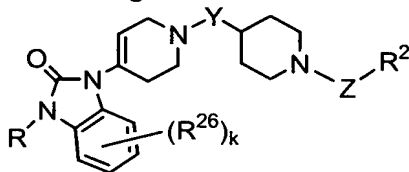
R	(R <sup>26</sup> ) <sub>k</sub>	Y	Z	R <sup>2</sup>
H	5-CF <sub>3</sub>	-C(O)-	-NH-C(O)-	
CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	-C(O)-	ligação	
CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	-C(O)-	-CH <sub>2</sub> -C(=O)-NH-	
CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	-C(O)-	-C(=O)-NH-CH <sub>2</sub> -	
CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	-C(O)-	ligação	
CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	-C(O)-		
CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	5-CF <sub>3</sub>	-C(O)-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	5-CF <sub>3</sub>	-C(O)-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	5-CF <sub>3</sub>	-C(O)-	-C(O)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	
CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	5-CF <sub>3</sub>	-C(O)-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	
CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	-C(O)-	-CH <sub>2</sub> -	
H	5-CF <sub>3</sub>	-C(O)-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	
	H	-C(O)-	-CH <sub>2</sub> -	
H	H	-C(O)-	-CH(CH <sub>3</sub> )-	
	5-F	-C(O)-	-CH <sub>2</sub> -	

R	(R <sup>26</sup> ) <sub>k</sub>	Y	Z	R <sup>2</sup>
	5-F	-C(O)-	-CH <sub>2</sub> -	
	H	-C(O)-	-CH <sub>2</sub> -	
	5-Cl	-C(O)-	-CH <sub>2</sub> -	
	5-Cl	-C(O)-	-CH <sub>2</sub> -	
H	5-CF <sub>3</sub> -	-C(O)-	-NH-C(O)-	
CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	5-CF <sub>3</sub> -	-C(O)-	ligação	
CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	-C(O)-	-CH <sub>2</sub> -	
CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	-C(O)-	-CH <sub>2</sub> -	
CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	-C(O)-	-CH <sub>2</sub> -	
	5-F	-C(O)-	-CH <sub>2</sub> -	
	5-F	-C(O)-	-CH <sub>2</sub> -	
	5-F	-C(O)-	-CH <sub>2</sub> -	
	5-F	-C(O)-	-CH <sub>2</sub> -	
	5-F	-C(O)-	-CH <sub>2</sub> -	

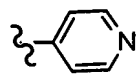
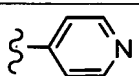
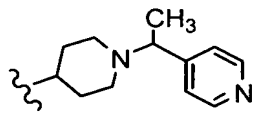
R	(R <sup>26</sup> ) <sub>k</sub>	Y	Z	R <sup>2</sup>
	5-F	-C(O)-	-CH <sub>2</sub> -	
	5-F	-C(O)-	-CH <sub>2</sub> -	
	5-F	-C(O)-	-CH <sub>2</sub> -	
	5-F	-C(O)-	-CH <sub>2</sub> -	
H	5-F	-C(O)-	-CH <sub>2</sub> -	
CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	5-F	-C(O)-	-CH <sub>2</sub> -	
	5-F	-C(O)-	-CH <sub>2</sub> -	
	5-Cl	-C(O)-	-CH <sub>2</sub> -	
	5-Cl	-C(O)-	-CH <sub>2</sub> -	
	5-Cl	-C(O)-	-CH <sub>2</sub> -	
	5-Cl	-C(O)-	-CH(CH <sub>3</sub> )-	
	5-CF <sub>3</sub> -	-C(O)-	-CH <sub>2</sub> -	
	5-CF <sub>3</sub> -	-C(O)-	-CH <sub>2</sub> -	

R	(R <sup>26</sup> ) <sub>k</sub>	Y	Z	R <sup>2</sup>
	5-CF <sub>3</sub> -	-C(O)-	-CH <sub>2</sub> -	
H	5-CF <sub>3</sub> -	-C(O)-	-CH <sub>2</sub> -	

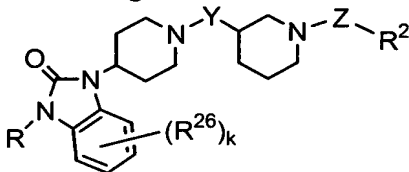
compostos da fórmula geral a seguir:



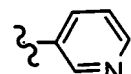
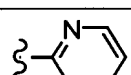
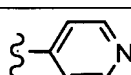
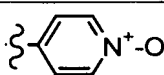
em que R, (R<sup>26</sup>)<sub>k</sub>, Y, Z, e R<sup>2</sup> são como definidos na Tabela a seguir:

R	(R <sup>26</sup> ) <sub>k</sub>	Y	Z	R <sup>2</sup>
H	H	-C(O)-	-CH <sub>2</sub> -	
N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	-C(O)-	-CH <sub>2</sub> -	
H	H	-C(O)-	-C(O)-	

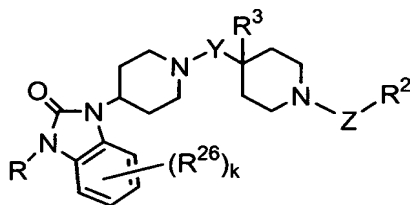
compostos da fórmula geral a seguir:



em que R, (R<sup>26</sup>)<sub>k</sub>, Y, Z, e R<sup>2</sup> são como definidos na Tabela a seguir:

R	(R <sup>26</sup> ) <sub>k</sub>	Y	Z	R <sup>2</sup>
H	5-CF <sub>3</sub> -	-C(O)-	-CH <sub>2</sub> -	
H	5-CF <sub>3</sub> -	-C(O)-	-CH <sub>2</sub> -	
H	5-CF <sub>3</sub> -	-C(O)-	-C(O)-	
H	5-CF <sub>3</sub> -	-C(O)-	-CH <sub>2</sub> -	

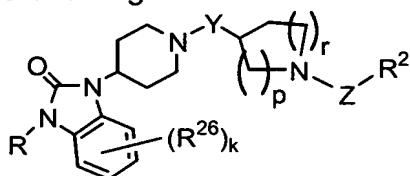
5 compostos da fórmula geral a seguir:



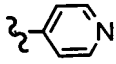
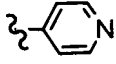
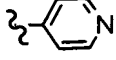
em que R,  $(R^{26})_k$ , Y, Z,  $R^3$ , e  $R^2$  são como definidos na Tabela a seguir:

R	$(R^{26})_k$	Y	$R^3$	Z	$R^2$
H	H	-C(O)-	-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> )-	
H	5-CF <sub>3</sub> -	-C(O)-	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	
H	5-CF <sub>3</sub> -	-C(O)-	-OH	-CH <sub>2</sub> -	
CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	-C(O)-	F	-CH(CH <sub>3</sub> )-	
H	H	-C(O)-	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	
CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	5-Cl	-C(O)-	F	-CH(CH <sub>3</sub> )-	
CH <sub>3</sub> C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	5-CF <sub>3</sub> -	-C(O)-	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	
CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	-C(O)-	F	-CH <sub>2</sub> -	
CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	-C(O)-	F	-CH <sub>2</sub> -	
H	5-F	-C(O)-	F	-CH <sub>2</sub> -	

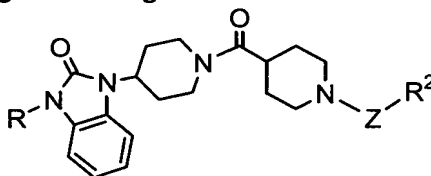
compostos da fórmula geral a seguir:



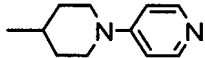
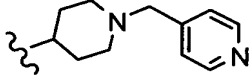
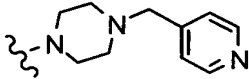
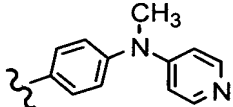
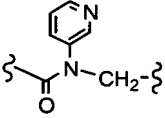
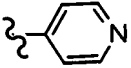
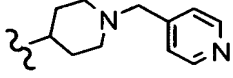
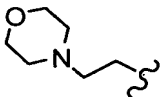
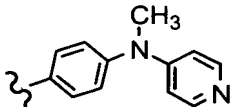
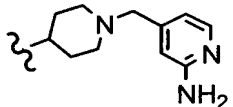
em que R,  $(R^{26})_k$ , Y, r, p, Z, e  $R^2$  são definidos como na Tabela a seguir:

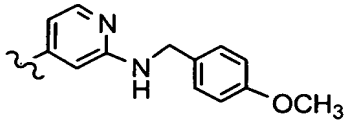
R	(R <sup>26</sup> ) <sub>k</sub>	Y	r	p	Z	R <sup>2</sup>
CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	-(O)-	0	1	-CH <sub>2</sub> -	
CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	-(O)-	1	1	-CH <sub>2</sub> -	
CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	-(O)-	1	3	-CH <sub>2</sub> -	

compostos da fórmula geral a seguir:

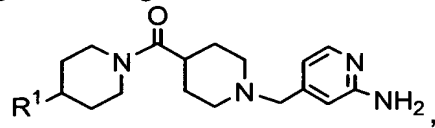


em que R, Z, e R<sup>2</sup> são definidos como na Tabela a seguir:

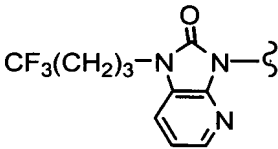
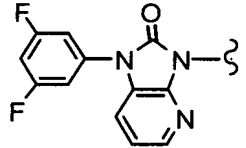
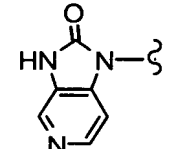
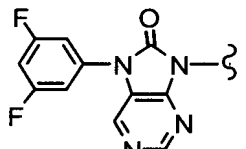
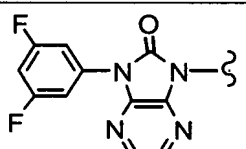
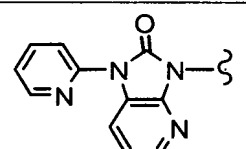
R	Z	R <sup>2</sup>
CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-C(O)-	
CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-C(O)-	
CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-C(O)-	
CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-C(O)-	
CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		
CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-C(O)-NH-	
	-C(O)-	
CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-C(O)-	

R	Z	R <sup>2</sup>
H	-CH <sub>2</sub> -	

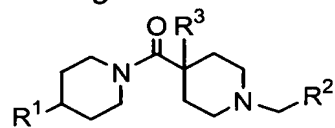
compostos da fórmula geral a seguir:



em que R<sup>1</sup> é definido como mostrado na Tabela a seguir:

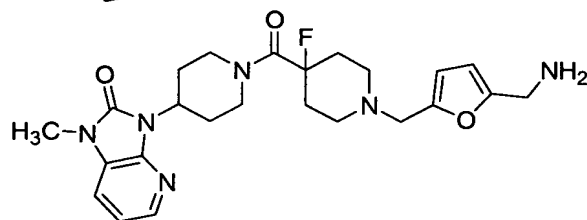
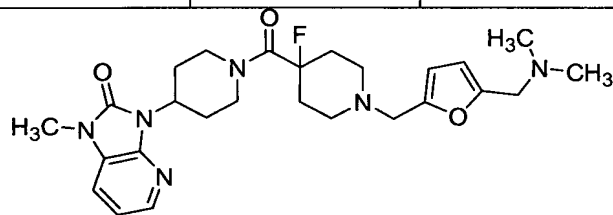
R <sup>1</sup>







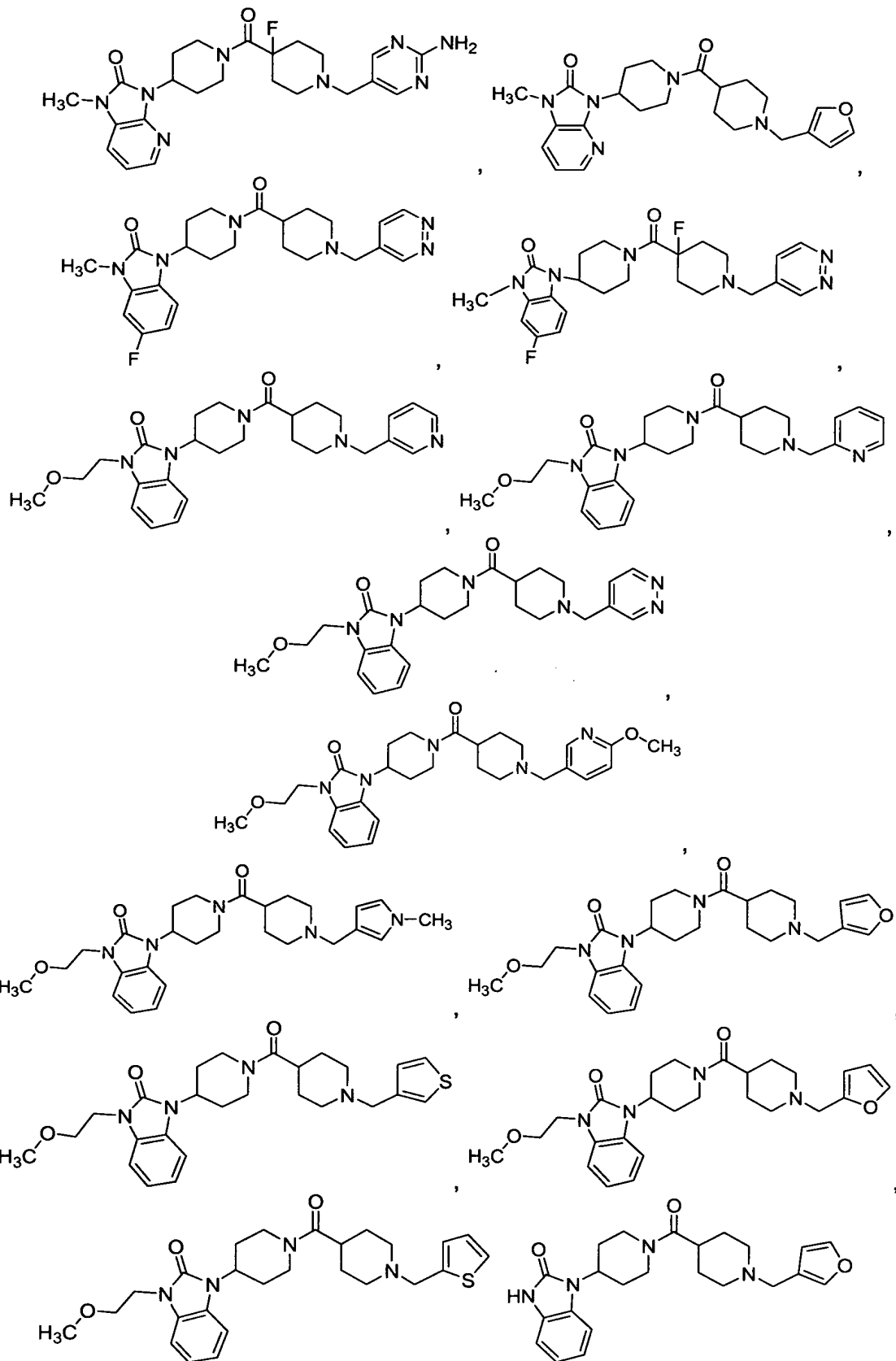
compostos da fórmula geral a seguir:

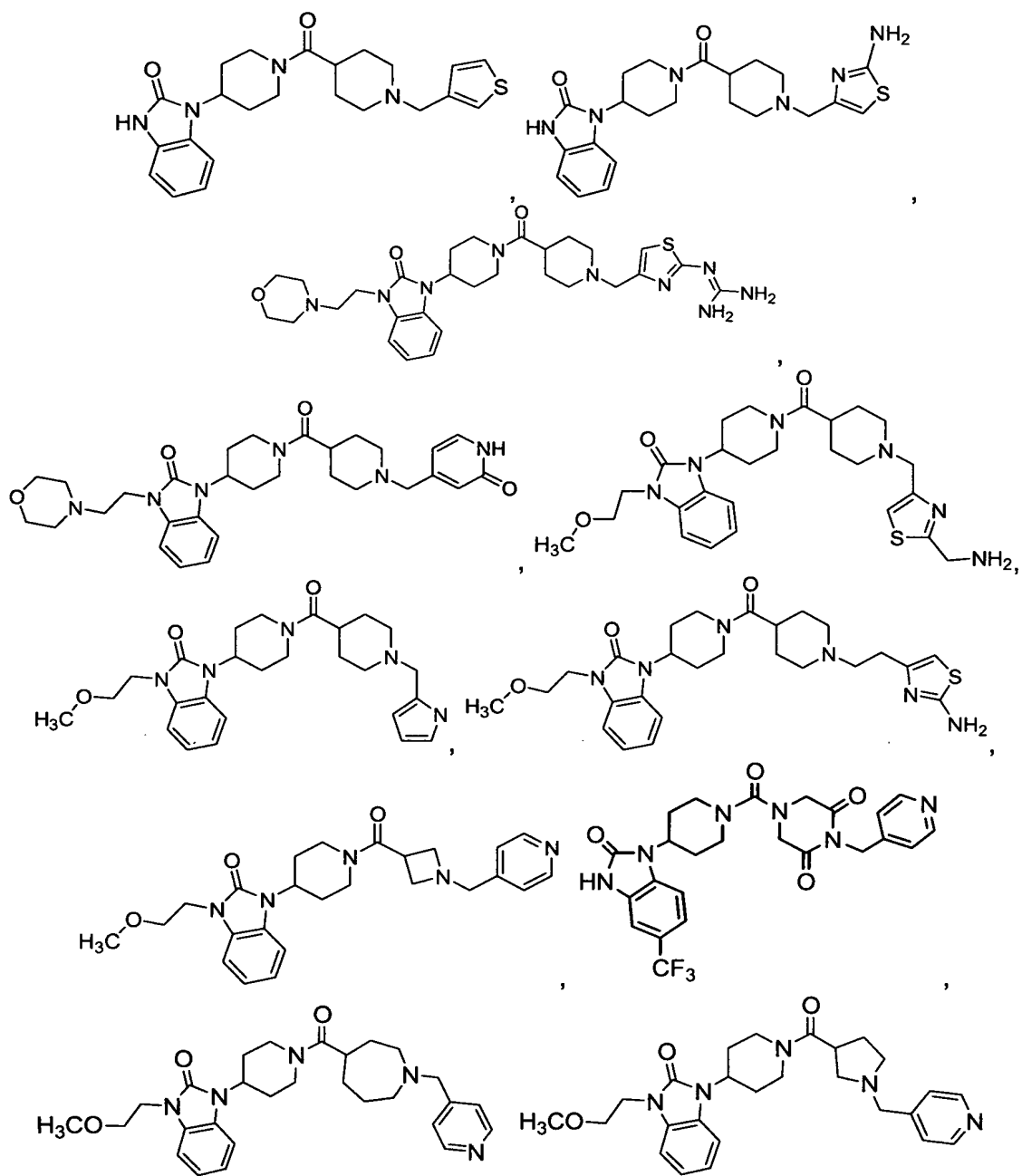


em que  $R^1$ ,  $R^3$ , e  $R^2$  são definidos como mostrados na Tabela a seguir:

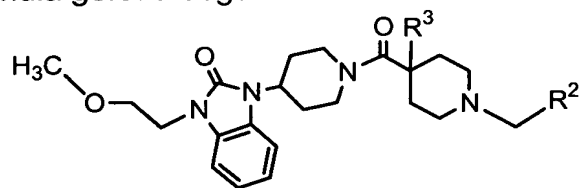
$R^1$	$R^3$	$R^2$
	F	
	H	
	H	
	F	
	H	
	H	



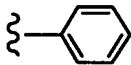
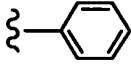
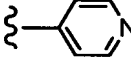
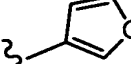
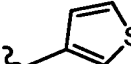
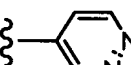
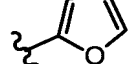
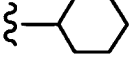
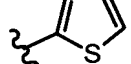
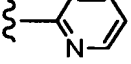




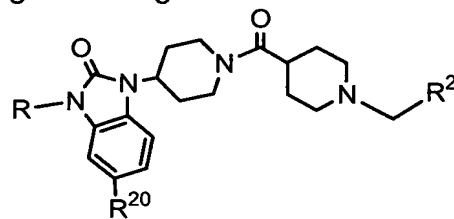
compostos da fórmula geral a seguir:



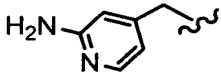
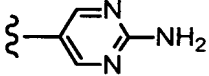

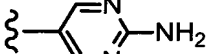
em que R<sup>3</sup> e R<sup>2</sup> são definidos como mostrados na Tabela a seguir:

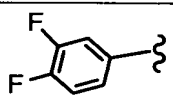
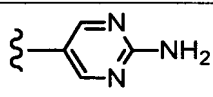
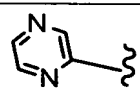
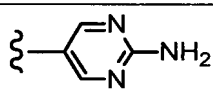
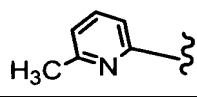
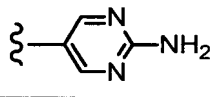
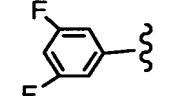
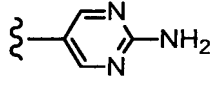
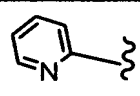
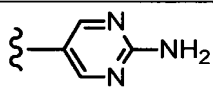
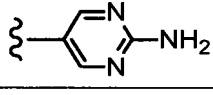
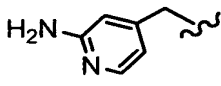
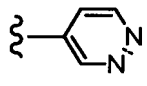
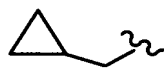
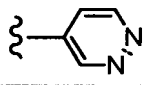
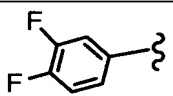
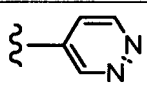
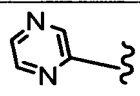
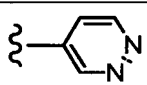
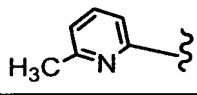
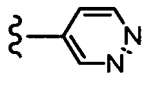
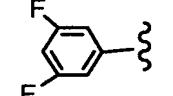
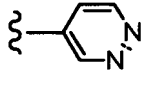
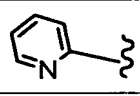
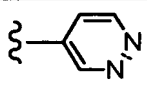
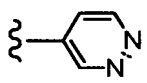
$R^3$	$R^2$
H	
F	
F	
F	
F	
F	
F	
F	
F	
F	

compostos da fórmula geral a seguir:

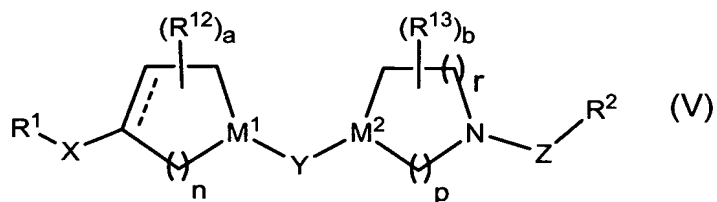


em que R,  $R^{20}$ , e  $R^2$  são definidos como mostrados na Tabela a seguir:

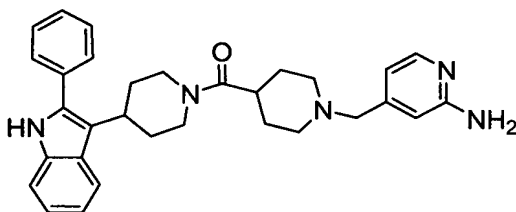
R	$R^{20}$	$R^2$
	H	
	F	

R	R <sup>20</sup>	R <sup>2</sup>
	F	
	F	
	F	
	F	
	-CF <sub>3</sub>	
CF <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	F	
	H	
	F	
	F	
	F	
	F	
	F	
	-CF <sub>3</sub>	
CF <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	F	

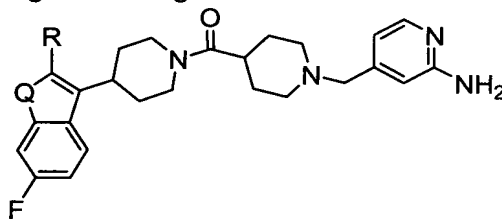
Em uma modalidade, os antagonistas de H<sub>3</sub>/agonistas inversos da presente invenção podem ter uma estrutura de acordo com a Fórmula (V):



como descritos em U.S. 2004/0019099 que é aqui incorporada por referência em sua totalidade. Exemplos não-limitativos de compostos da Fórmula (V) incluem:

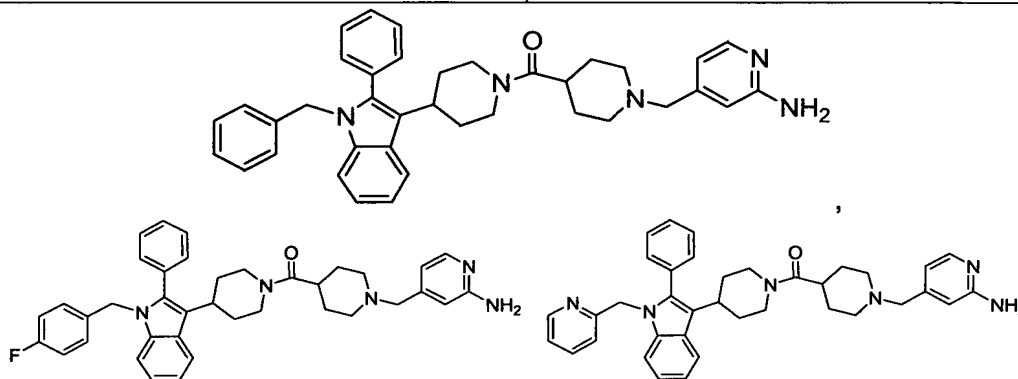


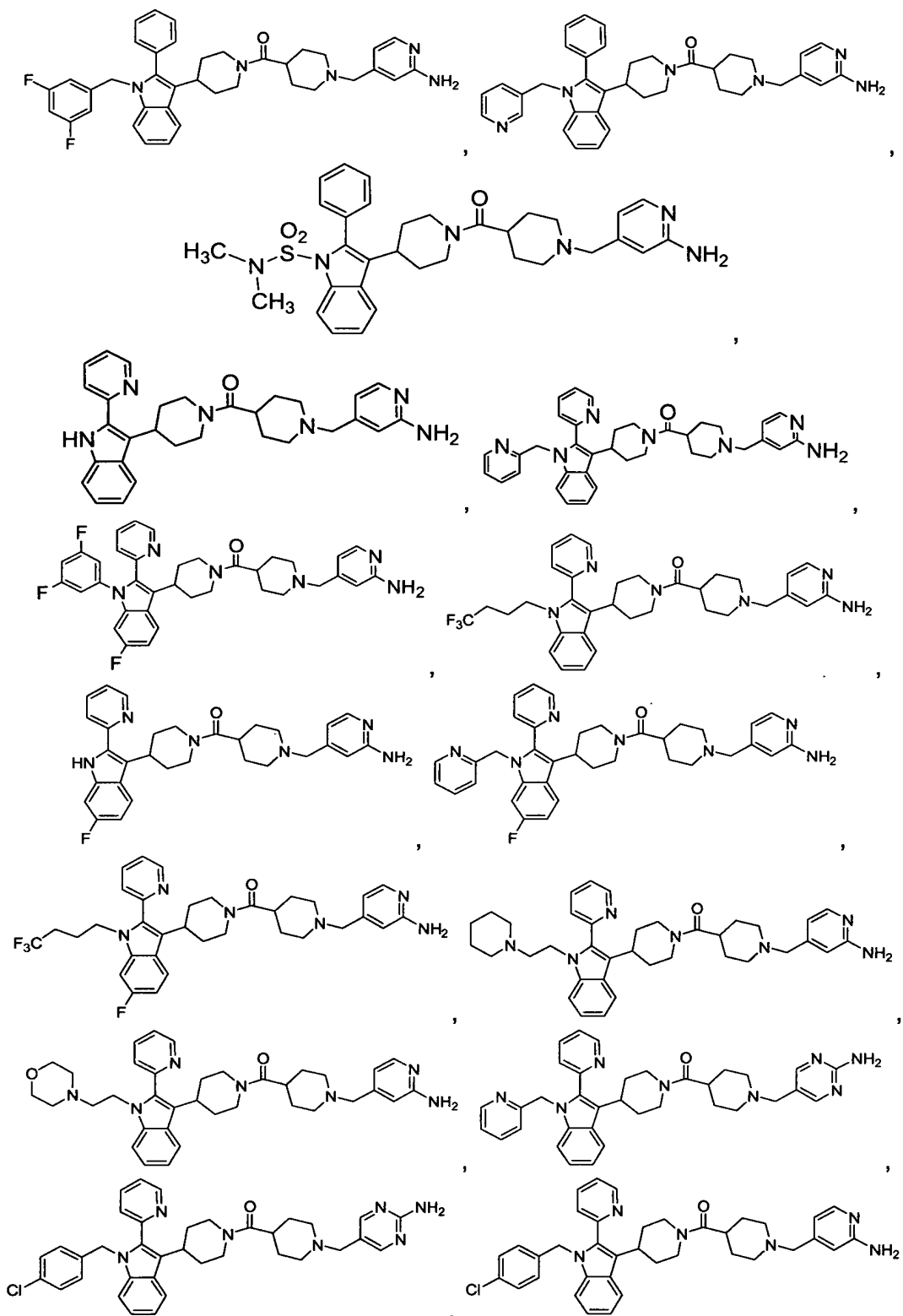
compostos da fórmula geral a seguir:

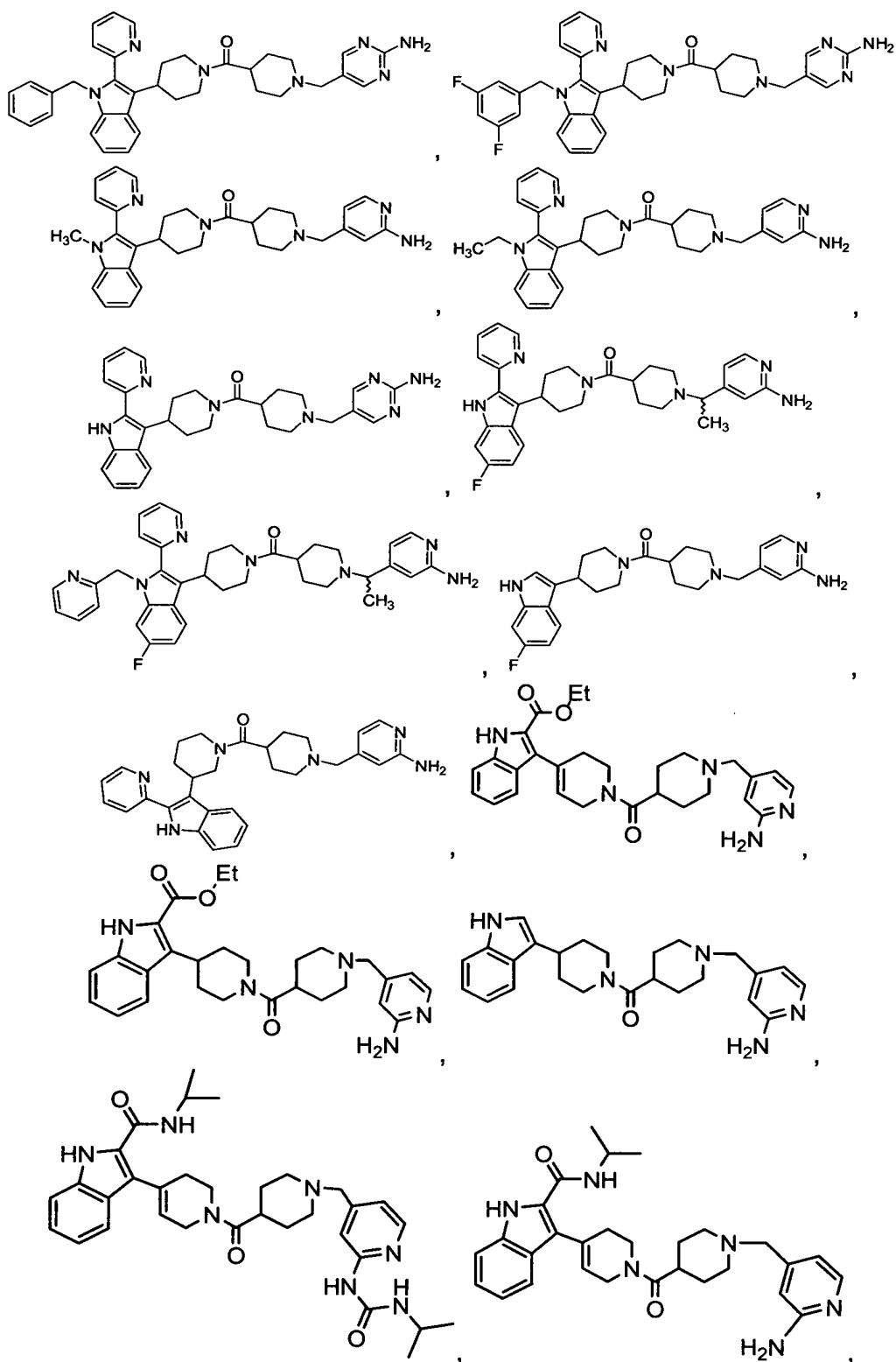


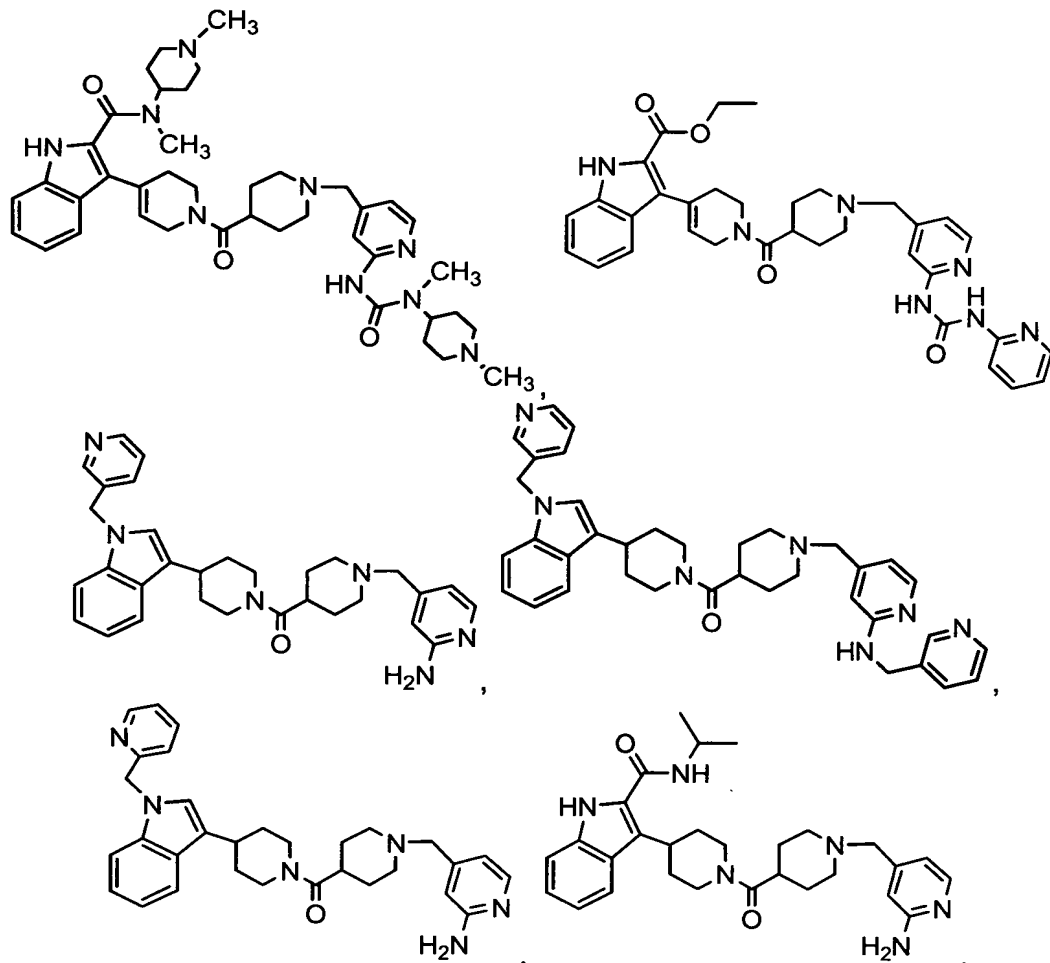
5 em que Q e R são como definidos na Tabela a seguir:

Q	R
O	
O	-CH <sub>3</sub>
S	-CH <sub>3</sub>
S	-C(O)-O-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
O	H

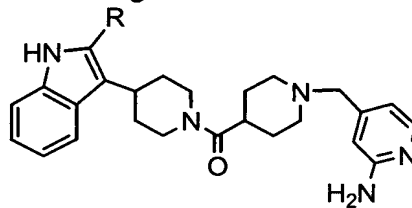






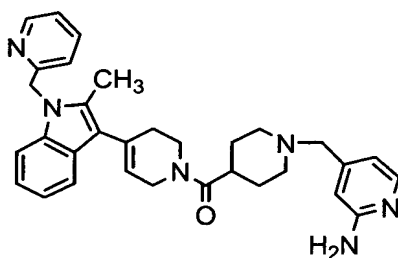


compostos da fórmula geral a seguir:

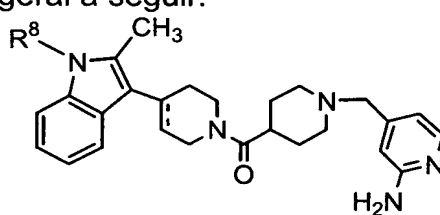


em que R é como definido na Tabela a seguir:

R
-C(O)-NH-CH <sub>3</sub>
-C(O)-NH-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

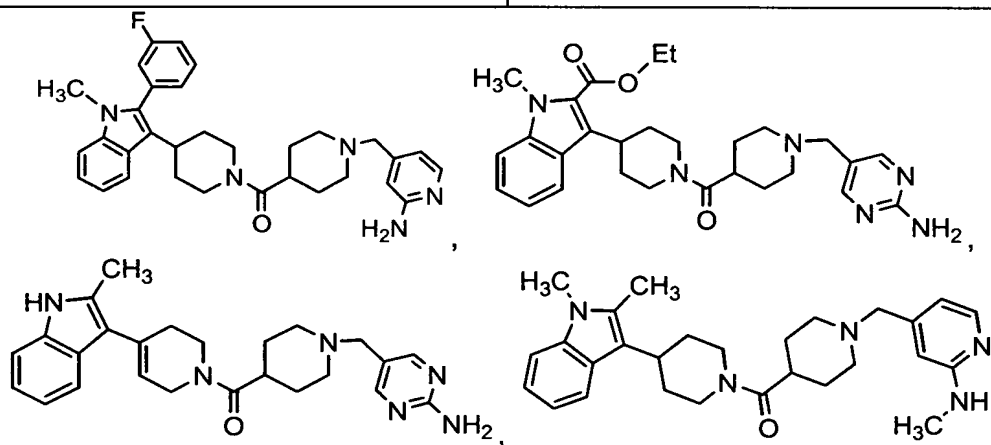


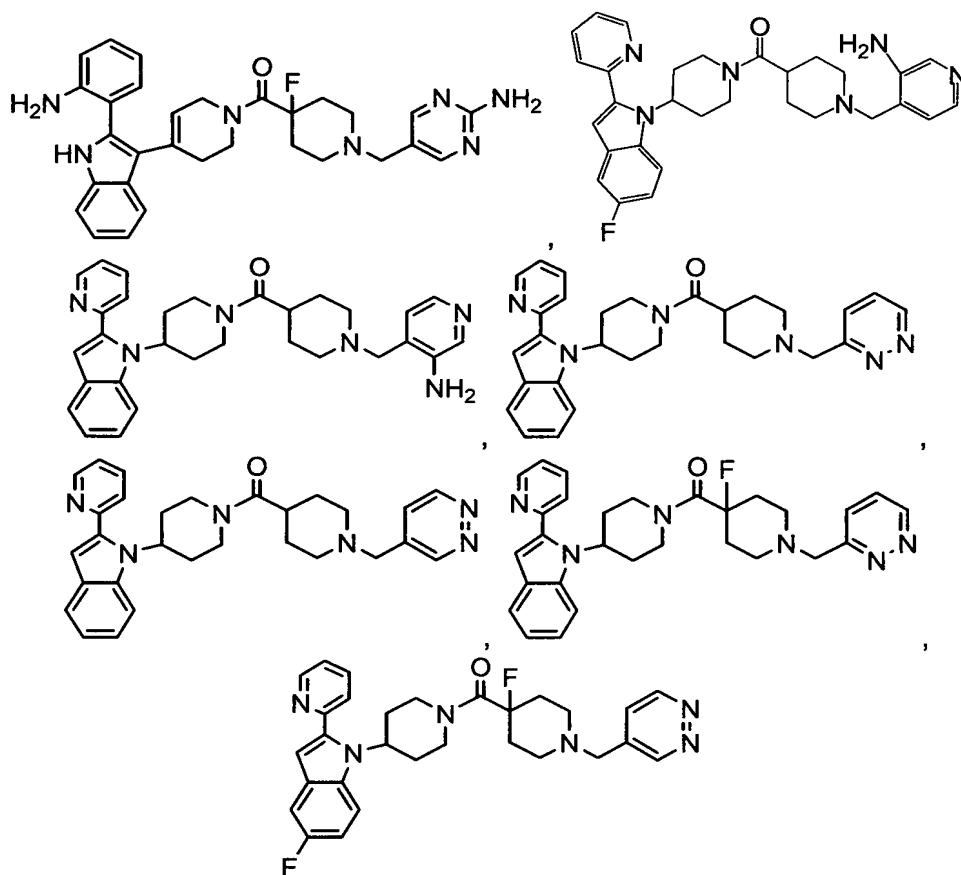
compostos da fórmula geral a seguir:



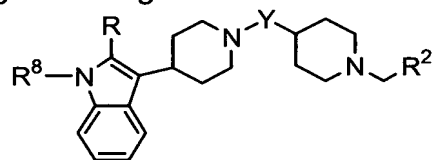
em que R é como definido na Tabela a seguir:

R <sup>8</sup>	Ligação dupla opcional
	presente
CF <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	presente
CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -	presente
	ausente
H	ausente
	ausente





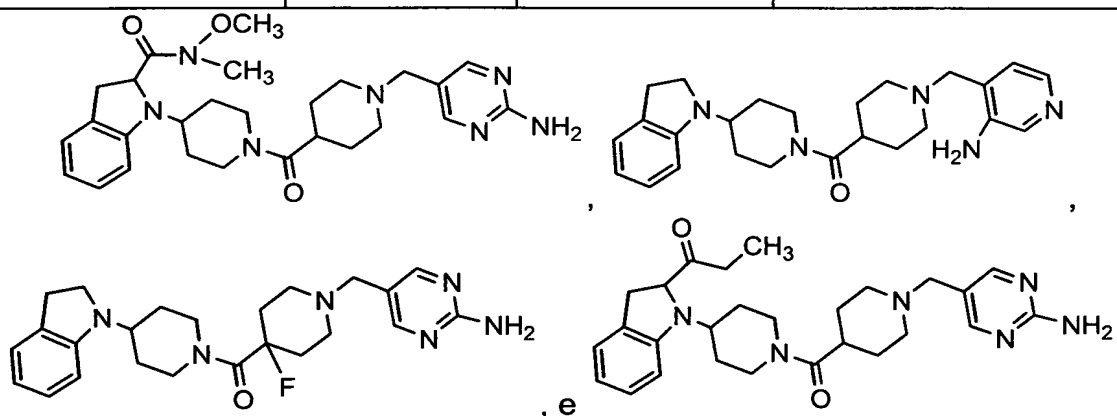
compostos da fórmula geral a seguir:



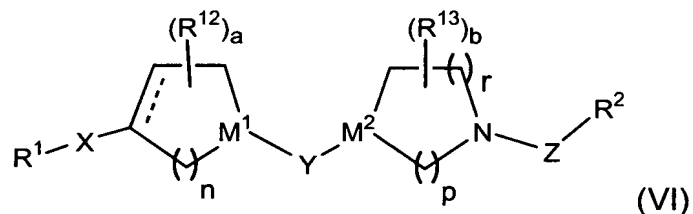
em que  $R$ ,  $R^8$  e  $R^2$  são como definidos na Tabela a seguir:

$R$	$R^8$	$Y$	$R^2$
		$-C(O)-$	
		$-C(O)-$	

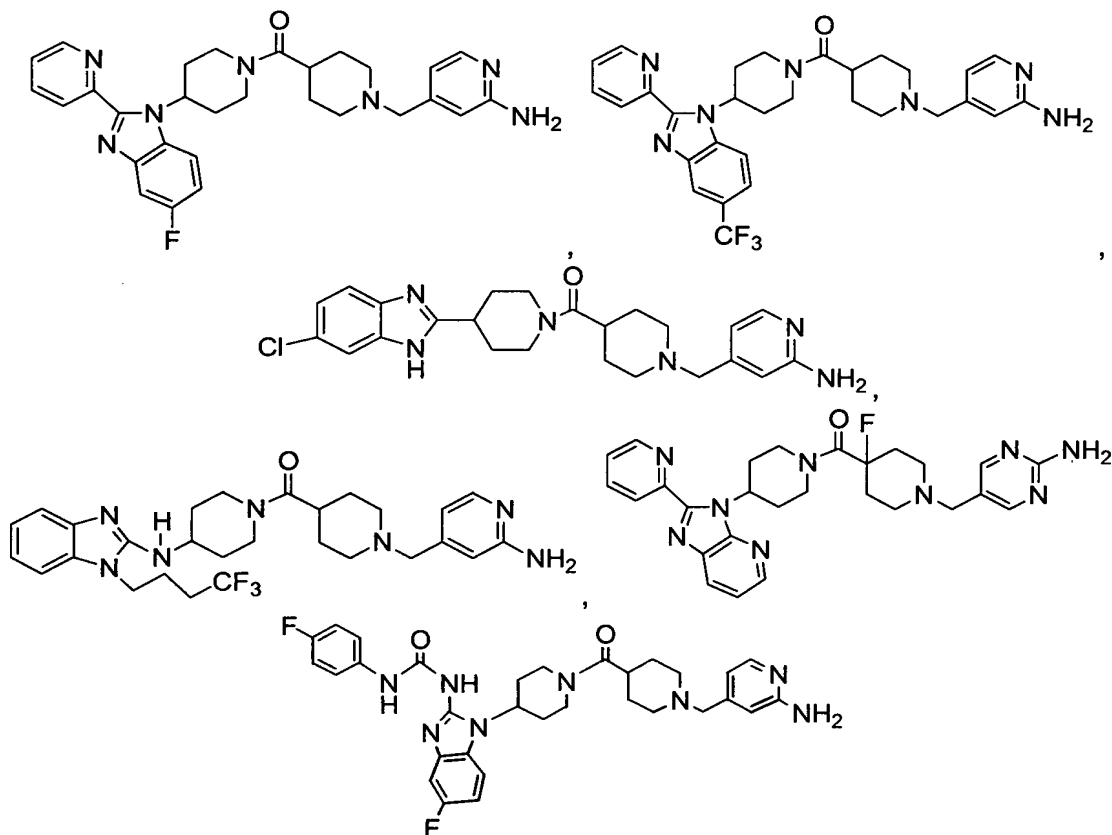
R	R <sup>8</sup>	Y	R <sup>2</sup>
		-C(O)-	
	H	ligação	
	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	-C(O)-	
		-C(O)-	
		-C(O)-	
		-C(O)-	
		-C(O)-	
	H	-C(O)-	



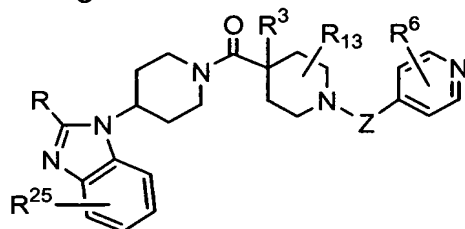
Em uma modalidade, os antagonistas de H<sub>3</sub>/agonistas inversos da presente invenção podem ter uma estrutura de acordo com a Fórmula (VI):



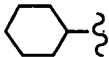
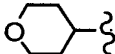
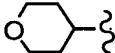
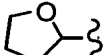
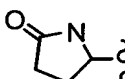
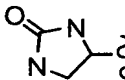
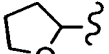
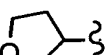
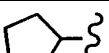
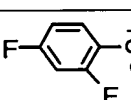
5 como descritos em U.S. 2004/0097483 que é aqui incorporada por referência em sua totalidade. Exemplos não-limitativos de compostos da Fórmula (VI) incluem:

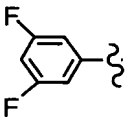

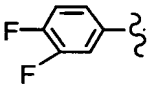


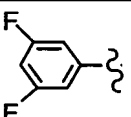
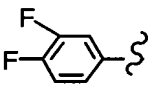

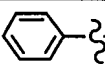
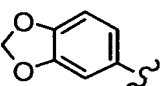
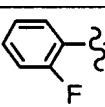
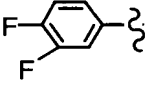

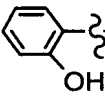
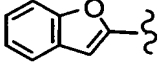


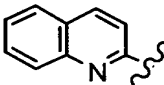
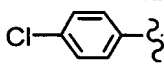
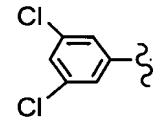
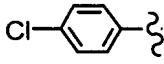
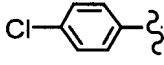
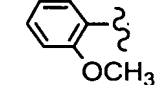
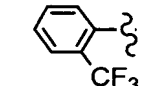
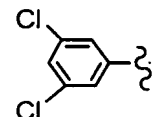
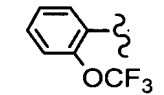
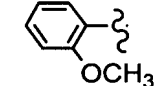
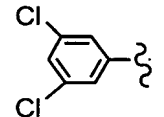
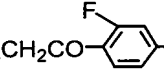
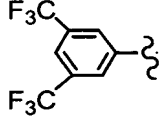
compostos da fórmula a seguir:

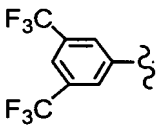
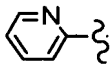
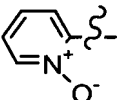
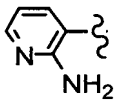
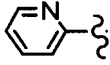
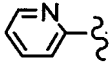
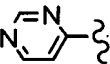
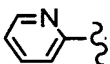
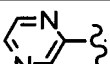
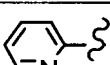
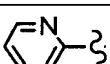
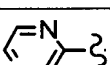
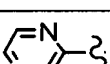
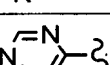
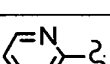
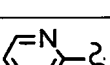


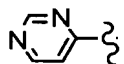
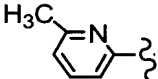
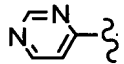
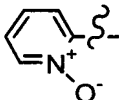
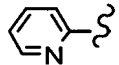
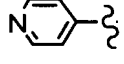
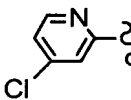
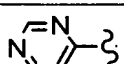
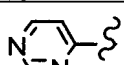
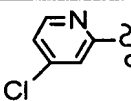
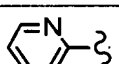
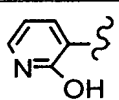
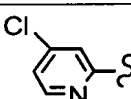
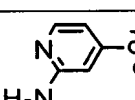
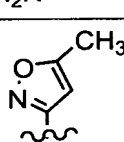
em que R, R<sup>25</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>13</sup>, Z e R<sup>6</sup> são como mostrados na tabela a seguir:

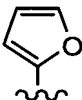
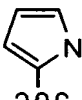
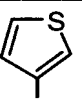
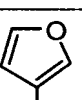
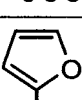
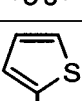
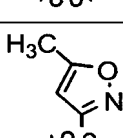
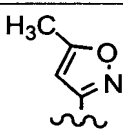

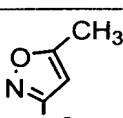
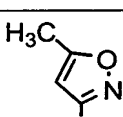
Nº	R	R <sup>25</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>13</sup>	Z	R <sup>6</sup>	Dados Físicos MS (MH <sup>+</sup> )
7	-CH <sub>3</sub>	5-OCH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	463
8	-CH <sub>3</sub>	6-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	467
9	-CH <sub>3</sub>	5-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	467
10	-CH <sub>3</sub>	5-Br	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	512
11		5-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	535
12	benzila	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	527
13	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-Br	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	540
14	-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	488
15	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	526
16	-CH <sub>2</sub> NHC(O)CH <sub>3</sub>	5-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	524
17	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	481
18	-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	5-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	482
19	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	6,7-di-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	499
20		6-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	521
21		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	521
22		6-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	507
23		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	520
24		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	521
25		5-Br	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	568
26		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	507
27		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	507
28		H	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	531

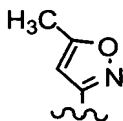
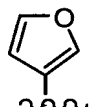
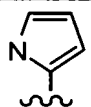
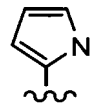
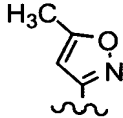
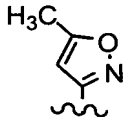
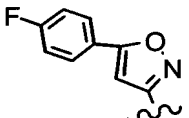
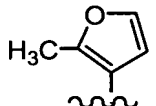
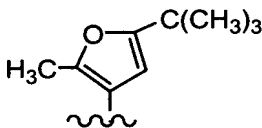
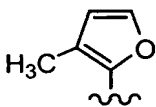
Nº	R	R <sup>25</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>13</sup>	Z	R <sup>6</sup>	Dados Físicos MS (MH <sup>+</sup> )
29		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	549
30		6-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	531
31		6,7-di-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	567
32		6-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	547
33		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	531
34		5-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	565
35		H	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	531
36		5-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	547
37		5-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	529
38		6-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	557
39		5-Br	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	592
40		5-Br	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	610
41		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	547
42		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	529
43		6-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	553

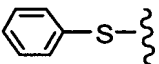
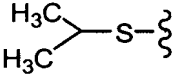
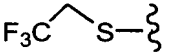
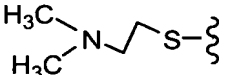
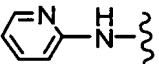
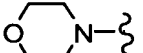
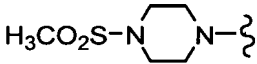
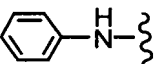
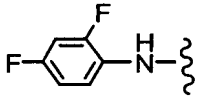
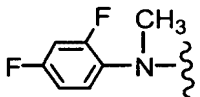
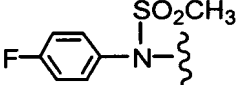
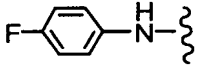
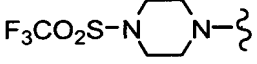
Nº	R	R <sup>25</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>13</sup>	Z	R <sup>6</sup>	Dados Físicos MS (MH <sup>+</sup> )
44		6-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	564
45		H	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	529
46		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	581
47		5-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	563
48		6-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	563
49		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	543
50		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	581
51		5-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	597
52		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	597
53		5-Br	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	604
54		6-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	597
55		5-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	571
56		5-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	665

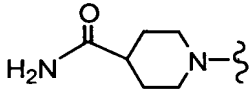
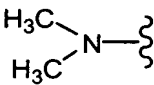
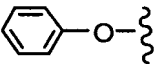
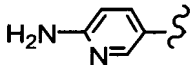
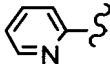
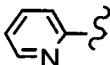

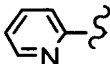
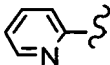
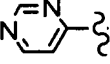

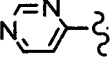

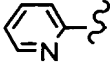
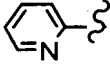

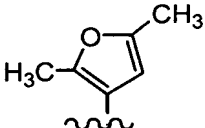
Nº	R	R <sup>25</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>13</sup>	Z	R <sup>6</sup>	Dados Físicos MS (MH <sup>+</sup> )
57		5-Br	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	710
58		6-etóxi	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	540
59		5-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	546
60		H	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	511
61		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	H	499
62		6-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	530
63		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	515
64		6-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	514
65		6-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	515
66		7-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	531
67		H	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	496
68		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	515
69		5-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	531
70		5-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	531
71		5,6-di-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	532
72		5-Br	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	575

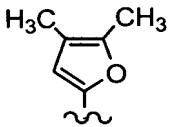
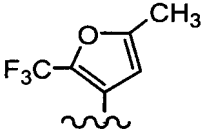
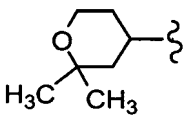
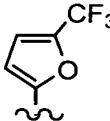
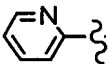

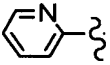
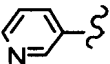
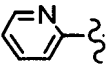
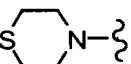
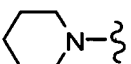
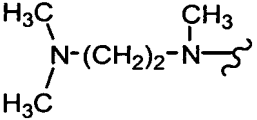
Nº	R	R <sup>25</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>13</sup>	Z	R <sup>6</sup>	Dados Físicos MS (MH <sup>+</sup> )
73		6-etóxi	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	541
74		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	528
75		6-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	515
76		5-Br	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	591
77		5-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	530
78		5-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	530
79		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	548
80		5-CF <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	565
81		H	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	497
82		6,7-di-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	567
83		6,7-di-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	532
84		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	530
85		5-CF <sub>3</sub> , 7-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	617
86		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	529
87		H	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	500

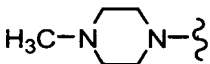
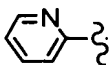
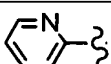
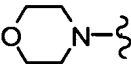
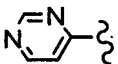
Nº	R	R <sup>25</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>13</sup>	Z	R <sup>6</sup>	Dados Físicos MS (MH <sup>+</sup> )
88		H	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	485
89		H	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	489
90		6-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	514
91		6-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	503
92		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	503
93		H	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	501
94		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	518
95		5-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	534
96		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	519
97		6,7-di-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	536
98		5-Br	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	579

Nº	R	R <sup>25</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>13</sup>	Z	R <sup>6</sup>	Dados Físicos MS (MH <sup>+</sup> )
99		6-etóxi	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	544
100		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	503
101		5-Br	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	563
102		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	502
103		5-CF <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	568
104		5-CF <sub>3</sub> ,7-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	586
105		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	598
106		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	517
107		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	573
108		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	517
109	CH <sub>3</sub> -S-	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	483
110	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -S-	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	497
111	CH <sub>3</sub> -SO <sub>2</sub> -	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	515

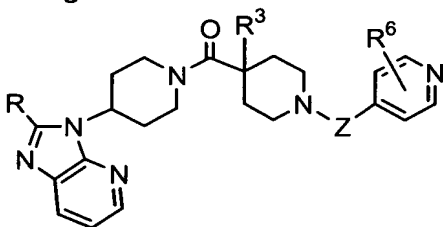
Nº	R	R <sup>25</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>13</sup>	Z	R <sup>6</sup>	Dados Físicos MS (MH <sup>+</sup> )
112		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	545
113		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	511
114		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	551
115		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	540
116	HS-	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	469
117	CH <sub>3</sub> -S-	5-F	H	2-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	497
118	CH <sub>3</sub> -S-	5-F	F	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	501
119		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	529
120		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	522
121		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	599
123		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	528
124		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	564
125		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	578
126		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	624
127		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	546
128		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	653
129	CH <sub>3</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	510

Nº	R	R <sup>25</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>13</sup>	Z	R <sup>6</sup>	Dados Físicos MS (MH <sup>+</sup> )
	NH-						
130		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	563
131		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	480
132	CH <sub>3</sub> -O-	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	467
133	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	481
134	CH <sub>3</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	511
135	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-O-	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	495
136		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	529
137		H	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	511
138		5-CF <sub>3</sub> ,7-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	582
139		5-F	H	H		2-NH <sub>2</sub>	528
140		5-F	F	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	532
141		5-F	OH	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	530
142		5-F	H	H		2-NH <sub>2</sub>	529
143		5-F	H	H		2-NH <sub>2</sub>	529
144		5-F	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	528
145		6-F	H	H		2-NH <sub>2</sub>	528
146	H	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	437
147		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	531

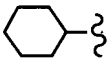
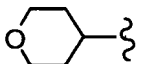
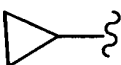
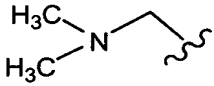

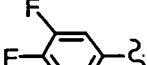
Nº	R	R <sup>25</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>13</sup>	Z	R <sup>6</sup>	Dados Físicos MS (MH <sup>+</sup> )
148		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	531
149		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	585
150		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	549
151		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	571
152		H	F	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	514
153	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	523
154	CH <sub>3</sub> -S-	5-F	H	H		2-NH <sub>2</sub>	497
155		5-F	H	2-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	528
156		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	514
157		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	3-NH <sub>2</sub>	514
158		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	589
159		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	520
160	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O-	5-F	F	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	499
161		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	537

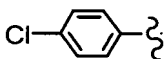
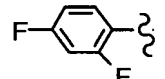
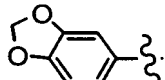
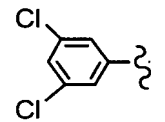
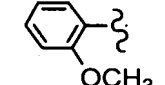
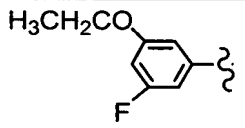
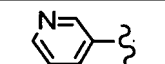
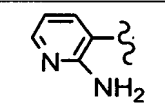
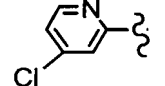
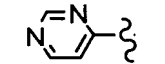
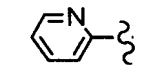
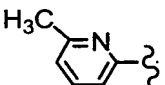
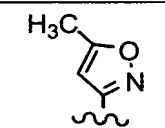

Nº	R	R <sup>25</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>13</sup>	Z	R <sup>6</sup>	Dados Físicos MS (MH <sup>+</sup> )
162		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	535
163		5-F	H	5-OH	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	530
164		5-F	F	H	-CH <sub>2</sub> -	3-NH <sub>2</sub>	532
165		5-F	F	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	540
166		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	3-NH <sub>2</sub>	515

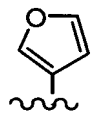
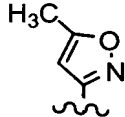
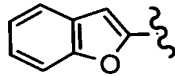
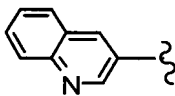
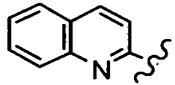
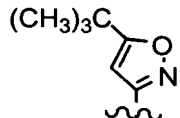
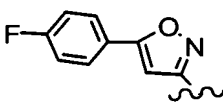
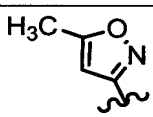
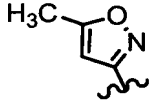

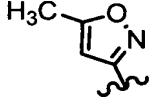
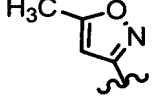
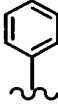
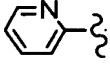

compostos da fórmula a seguir:

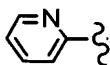
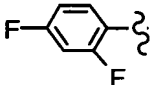
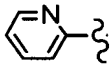
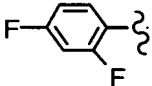


em que R, R<sup>3</sup>, Z e R<sup>6</sup> são como mostrados na tabela a seguir:

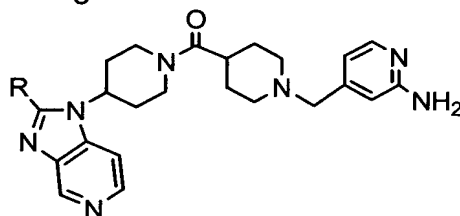
Nº	R	R <sup>3</sup>	Z	R <sup>6</sup>	Dados Físicos MS (MH <sup>+</sup> )
167		H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	502
168	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	464
169		H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	504
170		H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	460
171	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	462
172		H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	477
173		H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	514
174		H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	532

Nº	R	R <sup>3</sup>	Z	R <sup>6</sup>	Dados Físicos MS (MH <sup>+</sup> )
175		H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	530
176		H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	532
177		H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	540
178		H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	564
179		H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	526
180		H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	558
181		H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	497
182		H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	512
183		H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	531
184		H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	498
185		H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	497
186		H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	511
187		H	-CH <sub>2</sub> -	3-NH <sub>2</sub>	501
188		H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	486

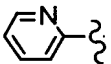
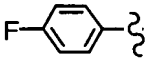
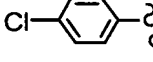
Nº	R	R <sup>3</sup>	Z	R <sup>6</sup>	Dados Físicos MS (MH <sup>+</sup> )
189		H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	486
190		H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	501
191		H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	536
192		H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	547
193		H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	547
194		H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	543
195		H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	581
196		F	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	519
197		H		2-NH <sub>2</sub>	515
198		OH	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	517
199			-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	577
200		F	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	515
201		F	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	504

Nº	R	R <sup>3</sup>	Z	R <sup>6</sup>	Dados Físicos MS (MH <sup>+</sup> )
202		H	-CH <sub>2</sub> -	3-NH <sub>2</sub>	497
203		H	-CH <sub>2</sub> -	3-NH <sub>2</sub>	532
204		F	-CH <sub>2</sub> -	3-NH <sub>2</sub>	515
205		F	-CH <sub>2</sub> -	3-NH <sub>2</sub>	550

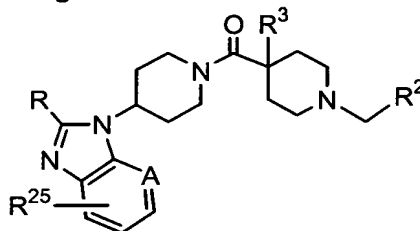
compostos da fórmula a seguir:



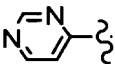
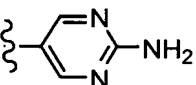
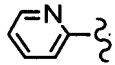
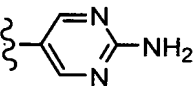
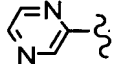
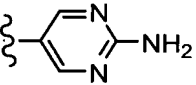
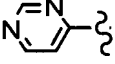
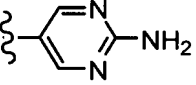
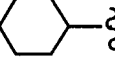
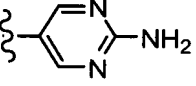
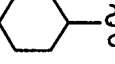
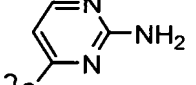
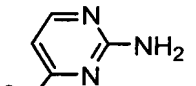
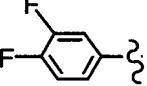
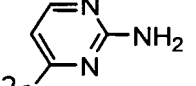
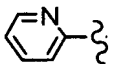
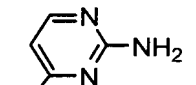
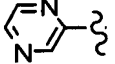
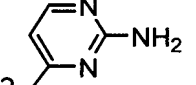
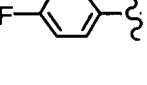
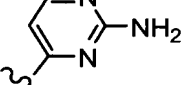
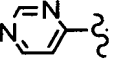
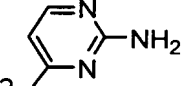
em que R é como mostrado na tabela a seguir:

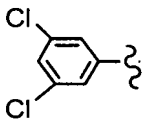
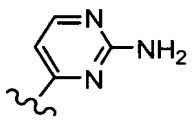
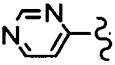
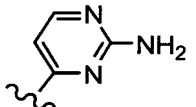
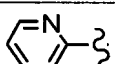
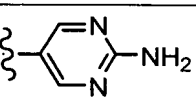
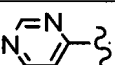
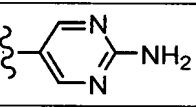
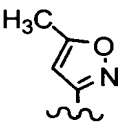
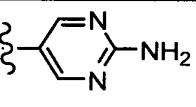
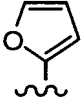
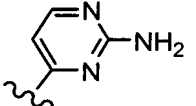
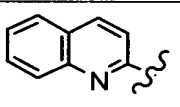
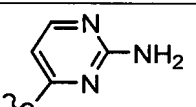
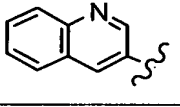
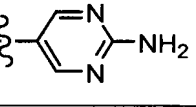
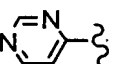
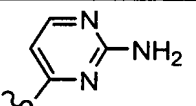
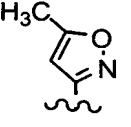
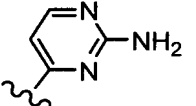
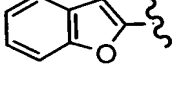
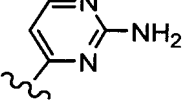
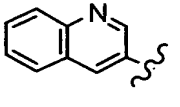
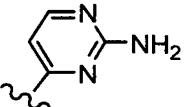
Nº	R	Dados Físicos MS (MH <sup>+</sup> )
206	-CH <sub>3</sub>	434
207		497
208		514
209		530

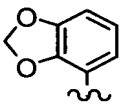
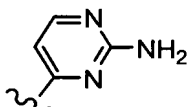
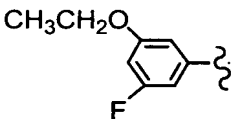
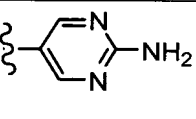
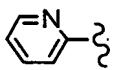
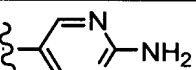
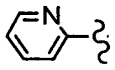
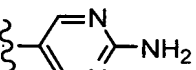
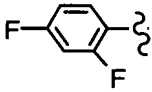
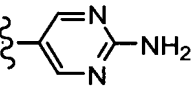
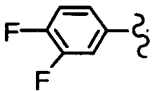
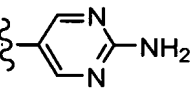
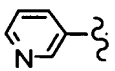
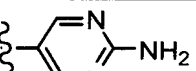
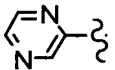
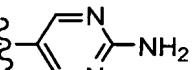
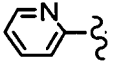
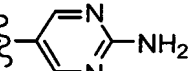
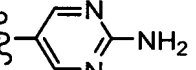
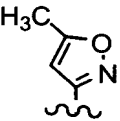
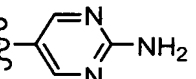
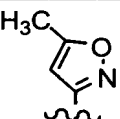
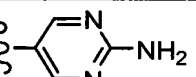
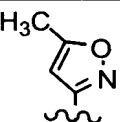
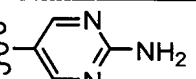
compostos da fórmula a seguir:

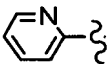
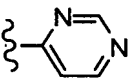
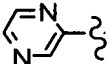
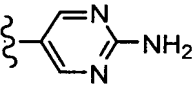
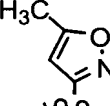
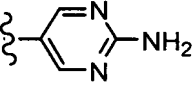
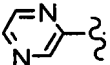
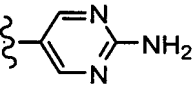
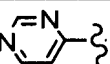
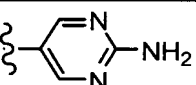
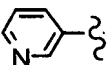
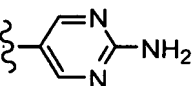
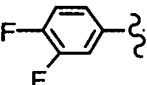
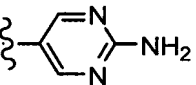
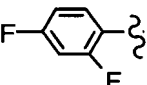
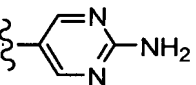
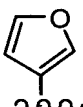
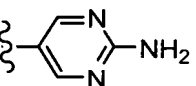
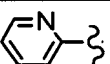
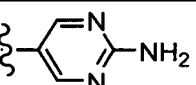
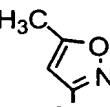
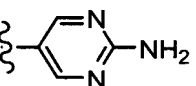
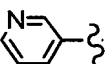
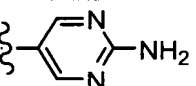
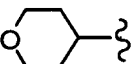
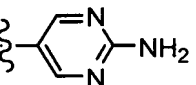
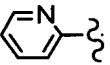
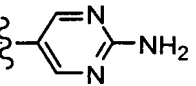


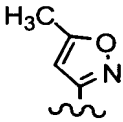
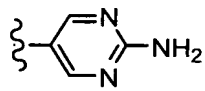
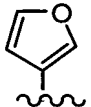
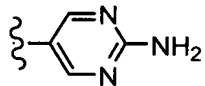
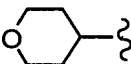
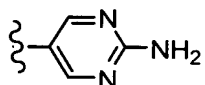
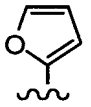
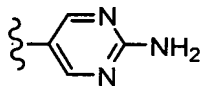
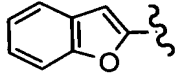
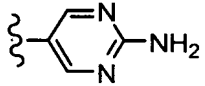
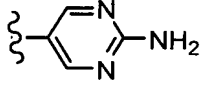
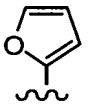
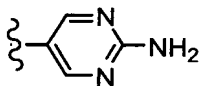
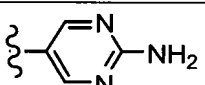
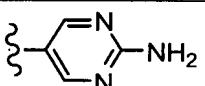
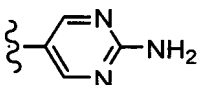
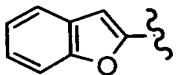
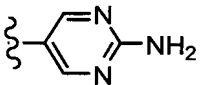
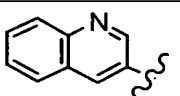
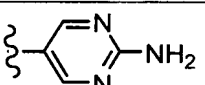
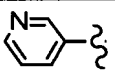
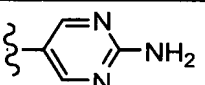
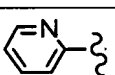
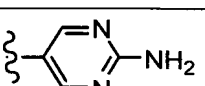
em que R, R<sup>25</sup>, UM, R<sup>3</sup>, e R<sup>2</sup> são como mostrados na tabela a seguir:

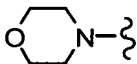
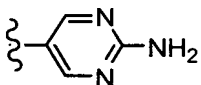
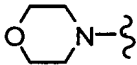
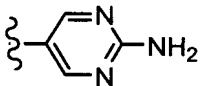
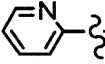
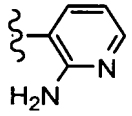
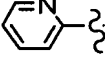
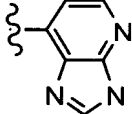
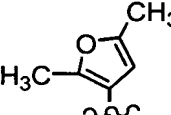
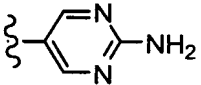
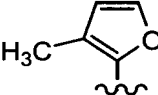
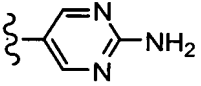

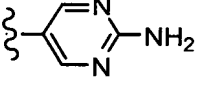
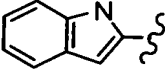
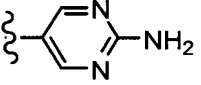
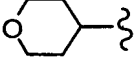
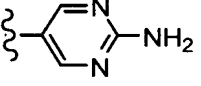
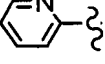
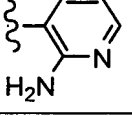
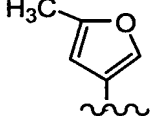
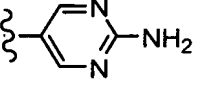
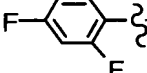
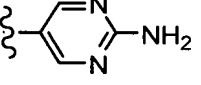
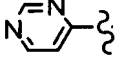
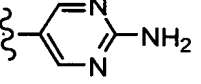
Nº	R	R <sup>25</sup>	A	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Dados Físicos MS (MH <sup>+</sup> )
210		5-Cl	C	H		532
211		5-F	C	H		515
212		5-Cl	C	H		532
213		5-F	C	H		516
214		H	N	H		503
215		H	N	H		503
216	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	N	H		463
217		5-F	C	H		550
218		5-F	C	H		515
219		5-Cl	C	H		532
220		6-Cl	C	H		548
221		5-F	C	H		516

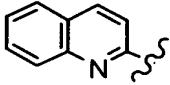
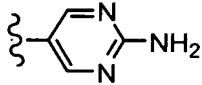
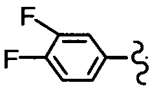
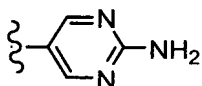
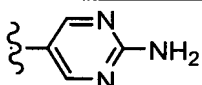
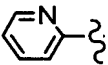
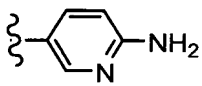
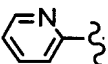
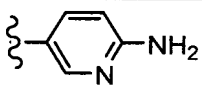
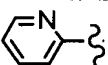
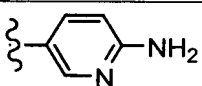
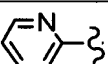
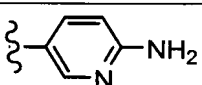
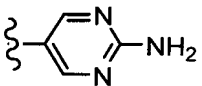
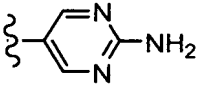
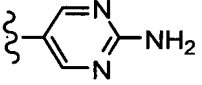
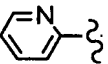
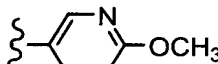
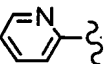
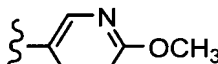
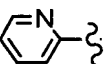
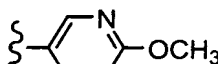
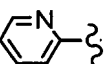
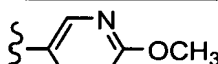
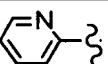
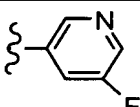
N°	R	R <sup>25</sup>	A	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Dados Físicos MS (MH <sup>+</sup> )
222		6-Cl	C	H		600
223		5-Cl	C	H		532
224		6-F	C	H		515
225		H	N	H		499
226		H	N	H		502
227		H	N	H		487
228		H	N	H		548
229		H	N	H		548
230		H	N	H		499
231		H	N	H		502
232		H	N	H		537
233		H	N	H		548

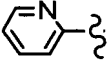
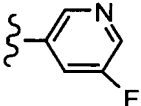
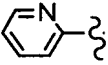
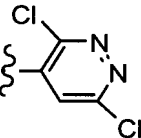
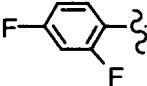
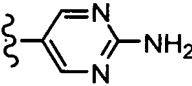
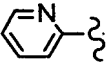
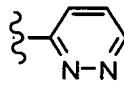
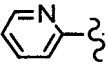
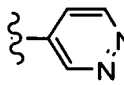
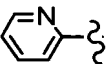
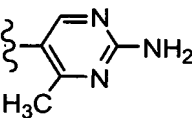
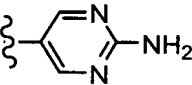
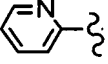
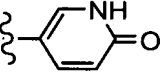
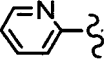
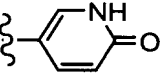
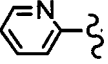
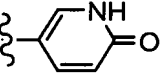
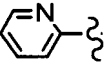
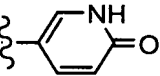
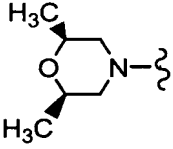
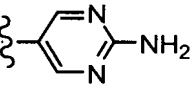
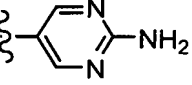
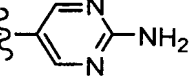
Nº	R	R <sup>25</sup>	A	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Dados Físicos MS (MH <sup>+</sup> )
234		H	N	H		541
235		H	N	H		559
236		H	N	H		498
237		5-F	C	F		533
238		5-F	C	H		550
239		5-F	C	H		550
240		5-F	C	H		515
241		5-F	C	H		516
242		H	C	H		497
243	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -	H	N	H		478
244		5-F	C	H		519
245		H	C	H		501
246		5,6-di-F	C	H		537

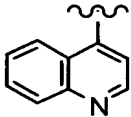
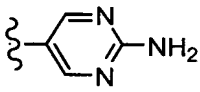
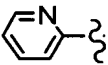
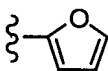
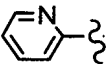
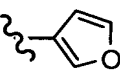
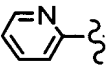
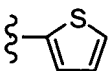
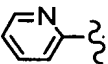
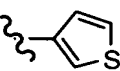
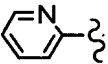
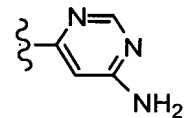
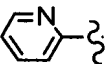
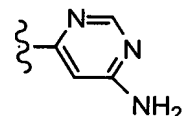
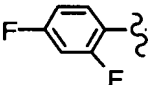
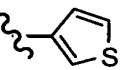
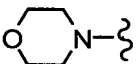
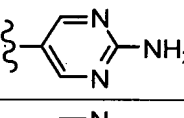
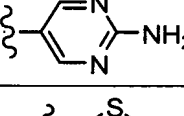
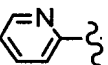
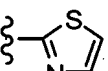
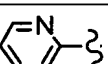
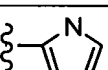
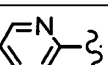
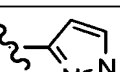
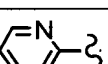
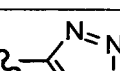
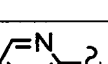
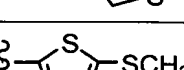
Nº	R	R <sup>25</sup>	A	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Dados Físicos MS (MH <sup>+</sup> )
247		5-F	C	H		500
248		5,6-di-F	C	H		534
249		5-F	C	F		537
250		5-F	C	F		534
251		5-F	C	F		534
252		5-F	C	F		533
253		5-F	C	F		568
254		5-F	C	F		568
255		H	N	H		487
256		H	C	F		515
257		H	C	F		519
258		H	N	F		516
259		H	N	H		505
260		H	N	F		516

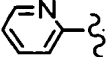
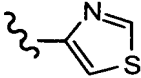
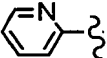
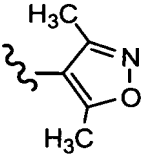
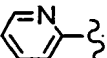
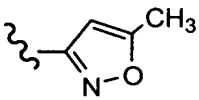
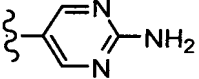
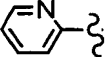
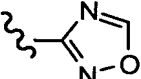
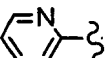
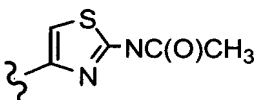
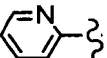
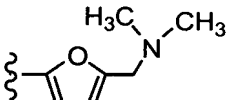
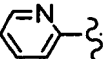
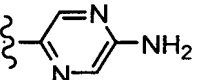
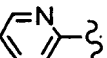
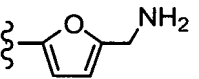
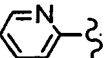
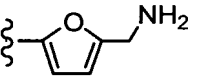
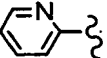
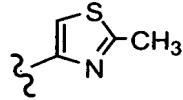

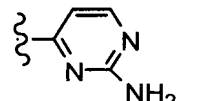
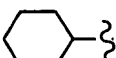
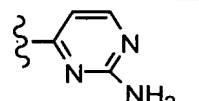
Nº	R	R <sup>25</sup>	A	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Dados Físicos MS (MH <sup>+</sup> )
261		H	N	F		520
262		5-F	C	H		504
263		5-F	C	H		522
264		5-F	C	H		504
265		H	N	H		537
266	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -	H	N	F		496
267		H	N	F		505
268	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -O-	5-F	C	H		482
269	CH <sub>3</sub> -S-	5-F	C	H		484
270	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -O-	5-F	C	F		500
271		H	N	F		555
272		H	N	F		566
273		H	N	H		498
274		5,6-di-F	C	F		551

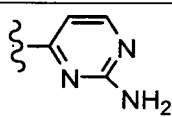
N°	R	R <sup>25</sup>	A	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Dados Físicos MS (MH <sup>+</sup> )
275		5-F	C	F		541
276		5-F	C	H		523
277		5-F	C	H		514
278		5-F	C	H		539
279		H	N	H		515
280		H	N	H		501
281		H	N	F		505
282		H	N	H		536
283		H	N	F		523
284		5-F	C	F		532
285		H	N	H		501
286		H	N	H		533
287		H	N	F		517

Nº	R	R <sup>25</sup>	A	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Dados Físicos MS (MH <sup>+</sup> )
288		H	N	H		548
289		H	N	H		533
290	CH <sub>3</sub> S-	5-F	C	F		502
291		H	N	F		515
292		5-F	C	F		532
293		5-F	C	H		514
294		H	N	H		497
295	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-	5-F	C	F		499
296	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -S-	5-F	C	F		516
297	CH <sub>3</sub> -O-	5-F	C	F		486
298		H	N	H		512
299		H	N	F		530
300		5-F	C	F		547
301		5-F	C	H		529
302		5-F	C	H		517

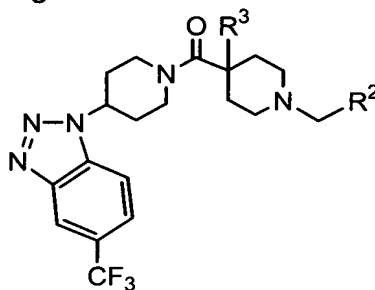
Nº	R	R <sup>25</sup>	A	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Dados Físicos MS (MH <sup>+</sup> )
303		5-F	C	F		535
304		H	N	H		551
305		H	N	F		551
306		5-F	C	H		500
307		5-F	C	H		500
308		5-F	C	F		547
309	(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N-	5-F	C	F		527
310		H	N	H		498
311		H	N	F		516
312		5-F	C	H		515
313		5-F	C	F		533
314		5-F	C	F		569
315	CH <sub>3</sub> -S-	H	N	F		485
316	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -O-	H	N	F		483

N°	R	R <sup>25</sup>	A	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Dados Físicos MS (MH <sup>+</sup> )
317		H	N	F		566
318		H	N	F		489
319		H	N	F		489
320		H	N	F		505
321		H	N	F		505
322		5-F	C	F		533
323		H	N	F		516
325		H	N	F		540
325		H	N	F		524
326	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-O-	5-F	C	F		514
327		H	N	F		506
328		H	N	F		488
329		H	N	F		489
330		H	N	F		507
331		H	N	F		551

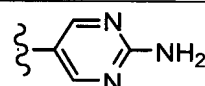
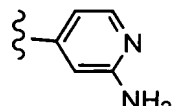
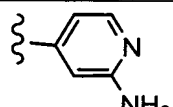
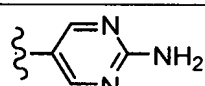
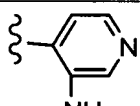
Nº	R	R <sup>25</sup>	A	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Dados Físicos MS (MH <sup>+</sup> )
332		H	N	F		506
333		H	N	F		518
334		H	N	F		504
335	CH <sub>3</sub> -O-	H	N	F		464
336		H	N	F		491
337		H	N	F		563
338		5-F	C	H		545
339		5-F	C	F		533
340		H	N	F		518
341		5-F	C	H		535
342		H	N	F		520
343		6-Cl	C	H		548
345		H	N	H		503

Nº	R	R <sup>25</sup>	A	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Dados Físicos MS (MH <sup>+</sup> )
346	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	H	N	H		463

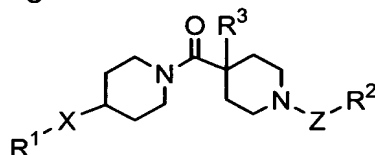
compostos da fórmula a seguir:



em que R<sup>3</sup> e R<sup>2</sup> são como mostrados na tabela a seguir:

No.	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Dados Físicos MS (MH <sup>+</sup> )
347	H		489
348	F		506
349	F		488
350	F		507
351	F		506

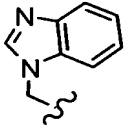
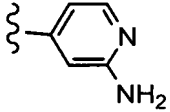
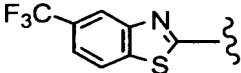
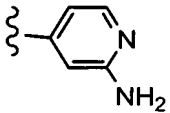
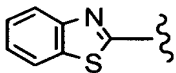
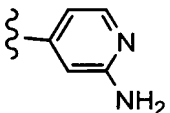
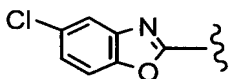
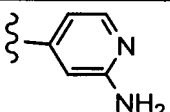
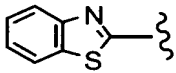
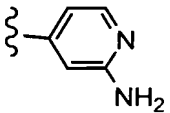
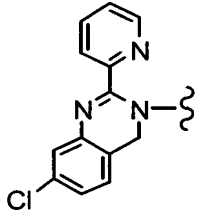
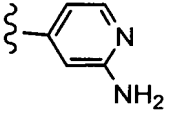
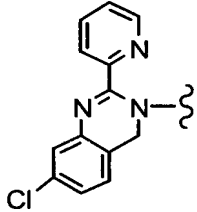
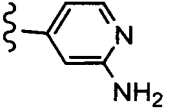
compostos da fórmula a seguir:



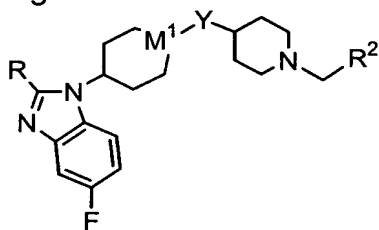
em que R<sup>1</sup>-X-, Z, R<sup>3</sup>, e R<sup>2</sup> são como mostrados na tabela a seguir:

No.	R <sup>1</sup> -X-	Z	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Dados Físicos MS (MH <sup>+</sup> )
352		-CH <sub>2</sub> -	H		509
353		-CH <sub>2</sub> -	H		510
354		-CH <sub>2</sub> -	H		523
355		-CH <sub>2</sub> -	H		532
356		-CH <sub>2</sub> -	H		496
357		-CH <sub>2</sub> -	H		506
358		-CH <sub>2</sub> -	H		542
359		-CH <sub>2</sub> -	H		451
360		-CH <sub>2</sub> -	H		537

No.	R <sup>1</sup> -X-	Z	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Dados Físicos MS (MH <sup>+</sup> )
361		-CH <sub>2</sub> -	H		495
362		-CH <sub>2</sub> -	H		501
363		-CH <sub>2</sub> -	H		510
364		-CH <sub>2</sub> -	H		533
365		-CH <sub>2</sub> -	H		420
366		-CH <sub>2</sub> -	H		449
367		-CH <sub>2</sub> -	H		497
368		-CH <sub>2</sub> -	H		533
369		-CH <sub>2</sub> -	H		487
370		-CH <sub>2</sub> -	H		509

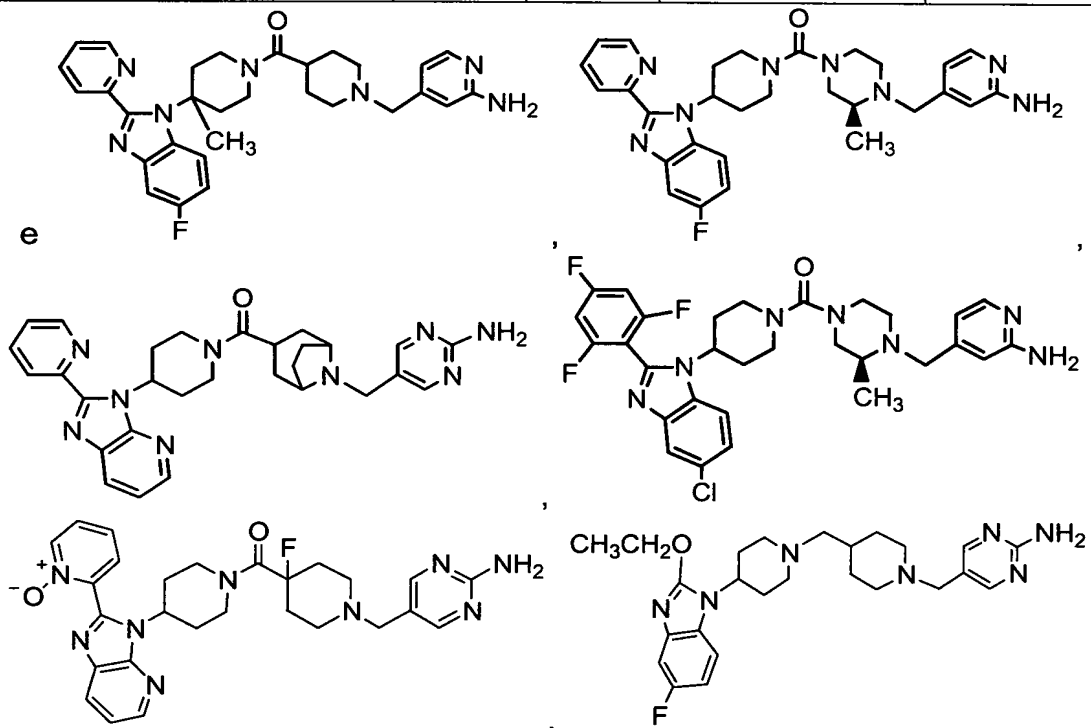
No.	R <sup>1</sup> -X-	Z	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Dados Físicos MS (MH <sup>+</sup> )
371		-CH <sub>2</sub> -	H		433
372		-CH <sub>2</sub> -	H		504
373		-CH <sub>2</sub> -	H		436
374		-CH <sub>2</sub> -	H		472
375		- (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H		464
376		-CH <sub>2</sub> -	H		544
377		-CH <sub>2</sub> -	F		562

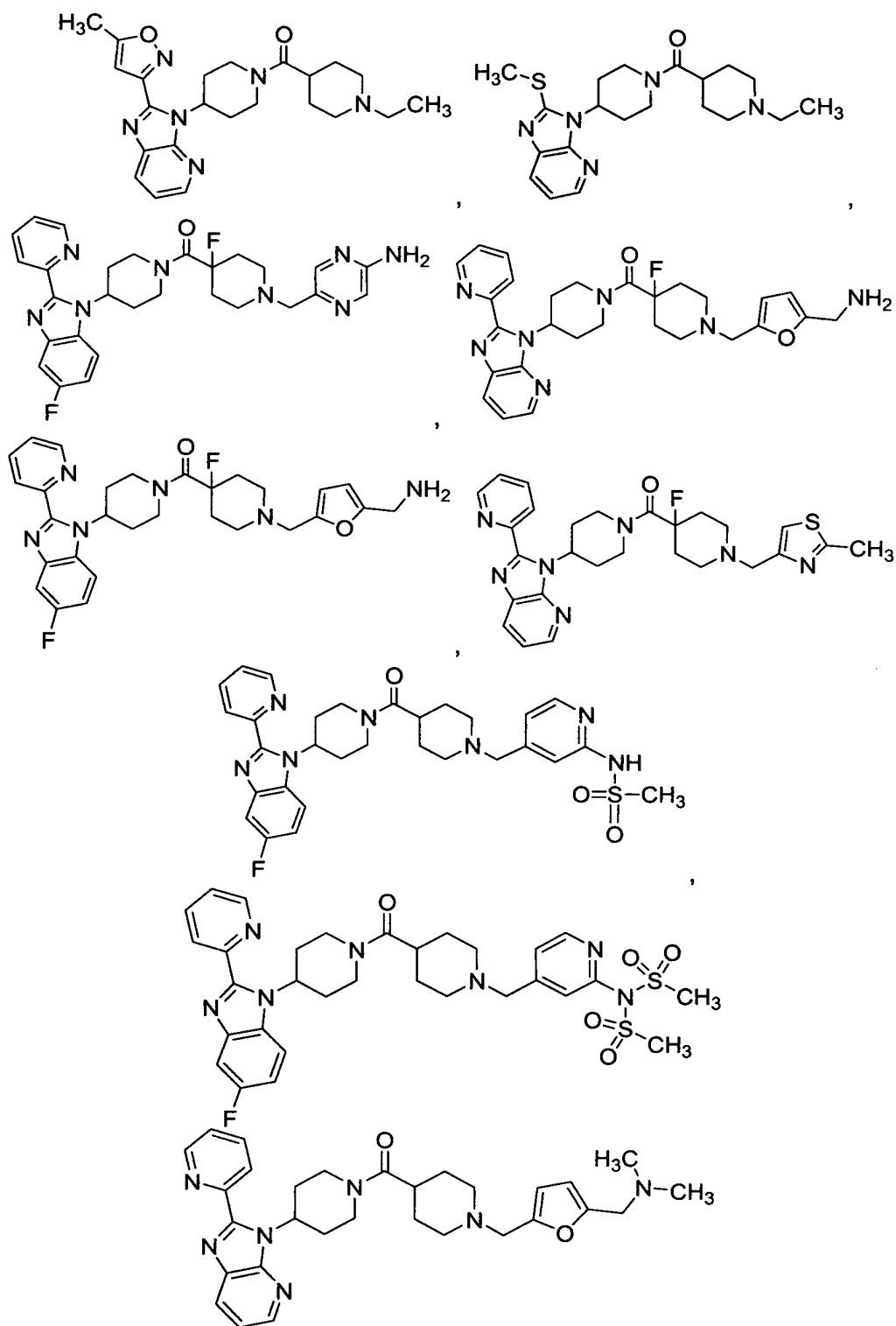
compostos da fórmula a seguir:

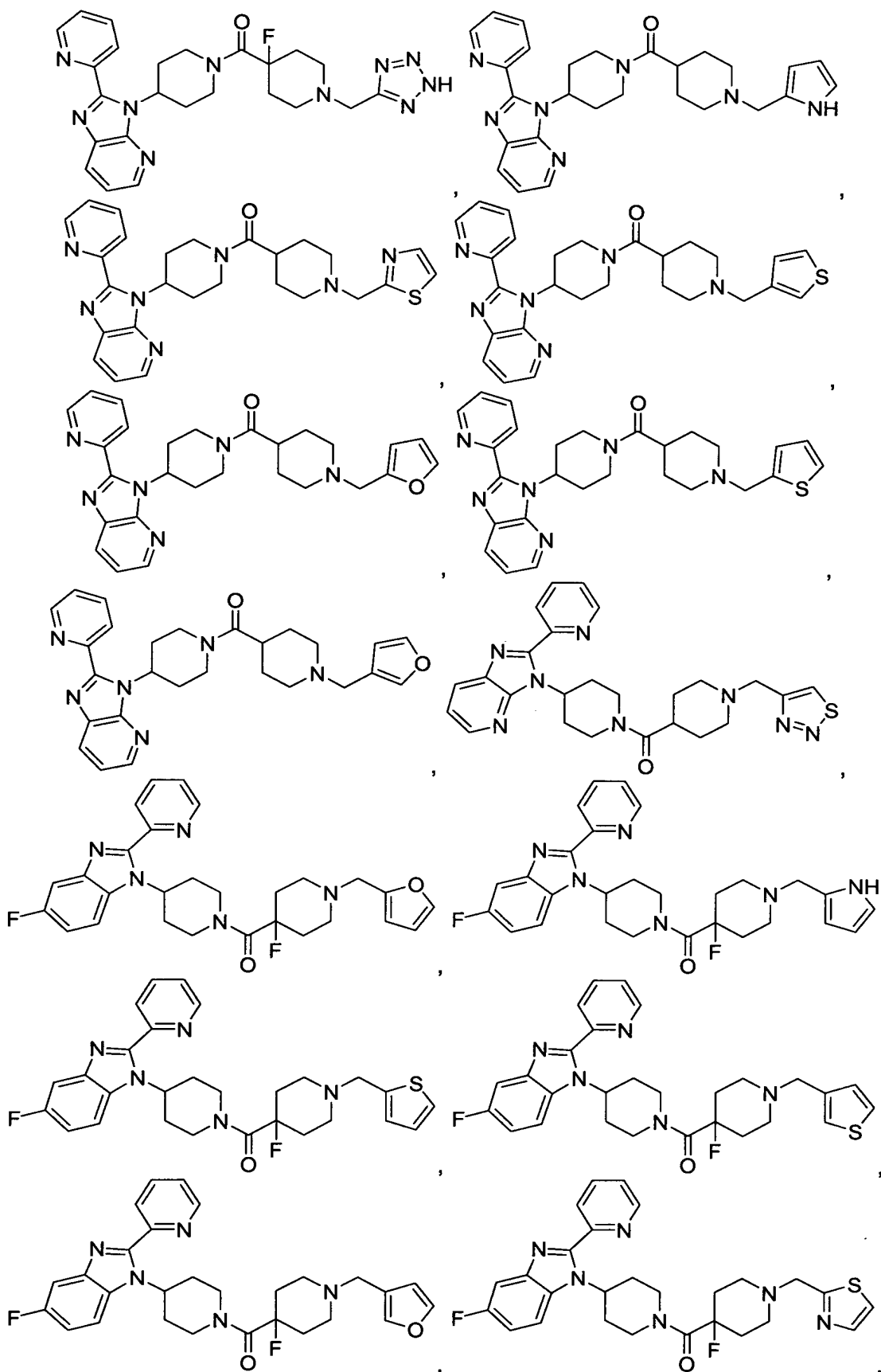


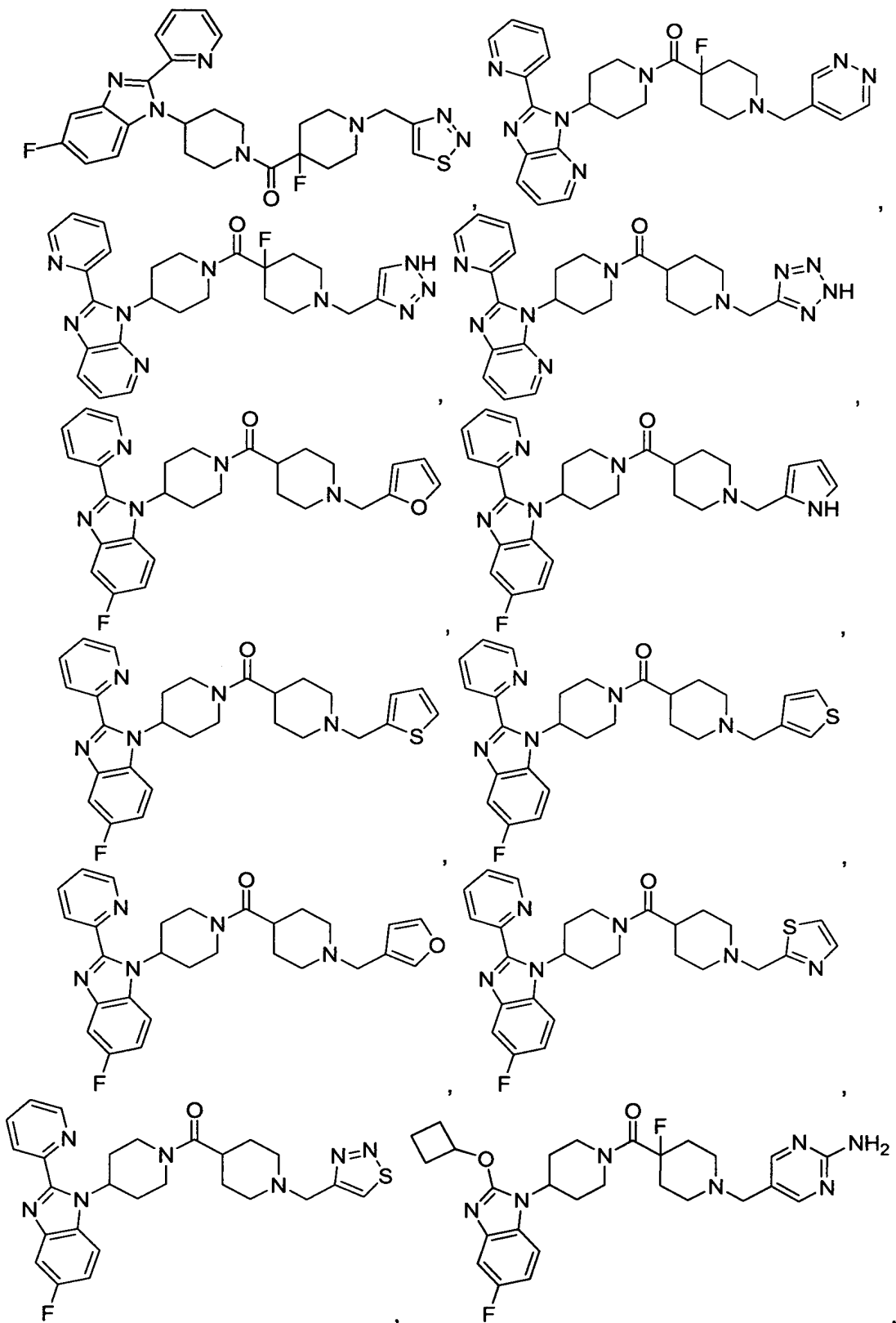
em que R, M<sup>1</sup>, Y, e R<sup>2</sup> são como mostrados na tabela a seguir:

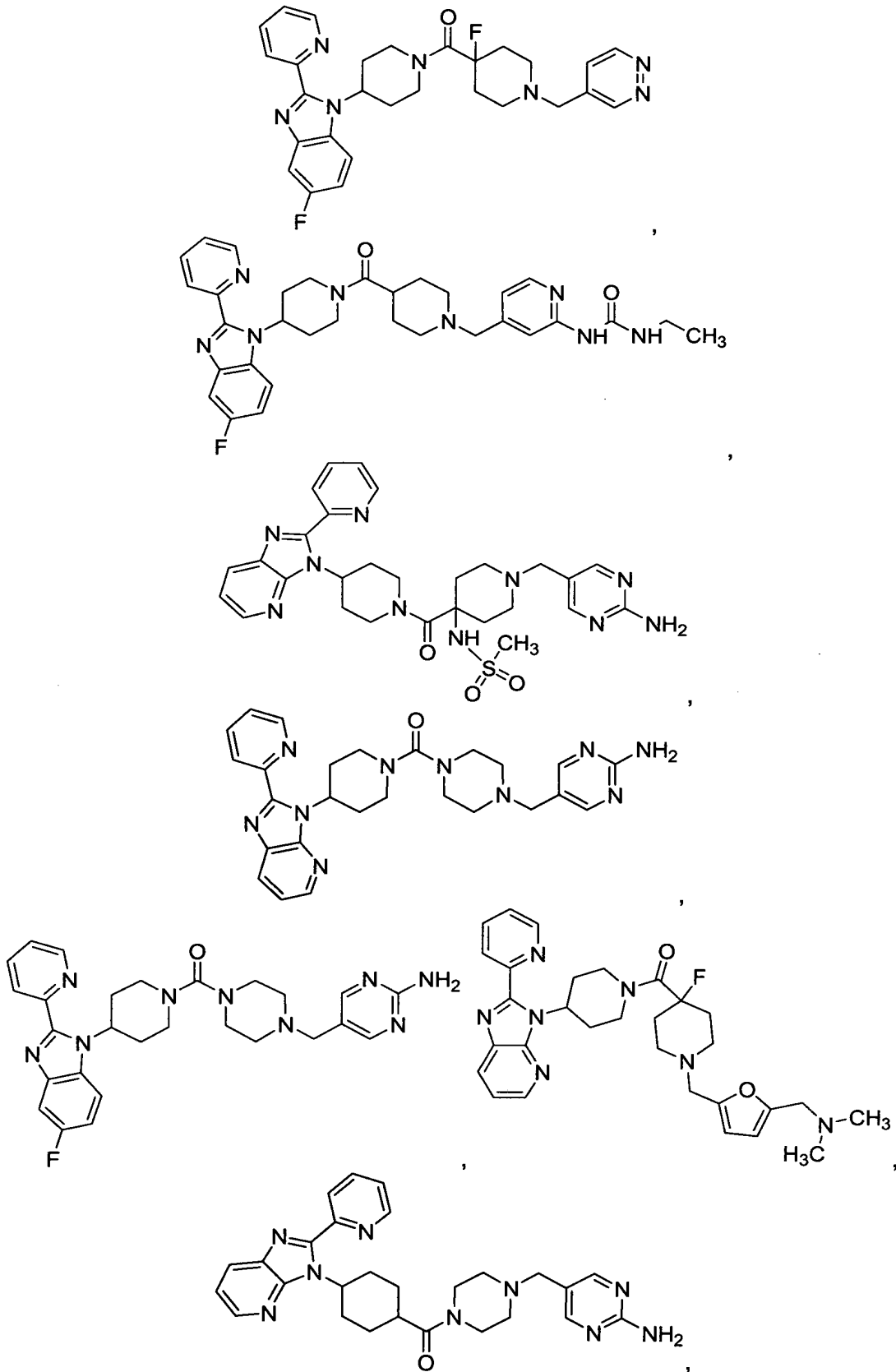
No.	R	M <sup>1</sup>	Y	R <sup>2</sup>	Dados Físicos MS (MH <sup>+</sup> )
378		CH	-CH <sub>2</sub> -		500
379		N	-NH-		502
380		N	-NH-		490
381		N	-NH-		494
382		N	-NH-		501
383		N	-NH-		500

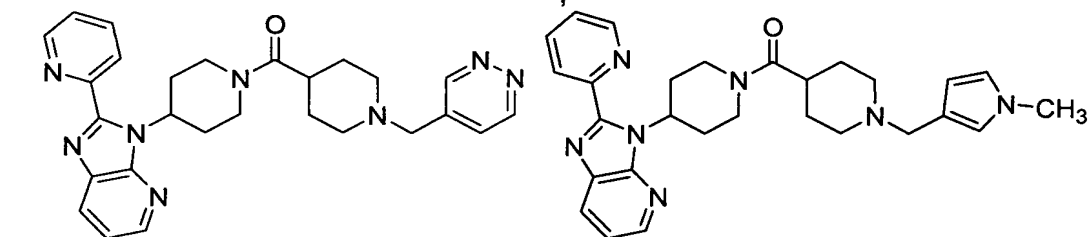
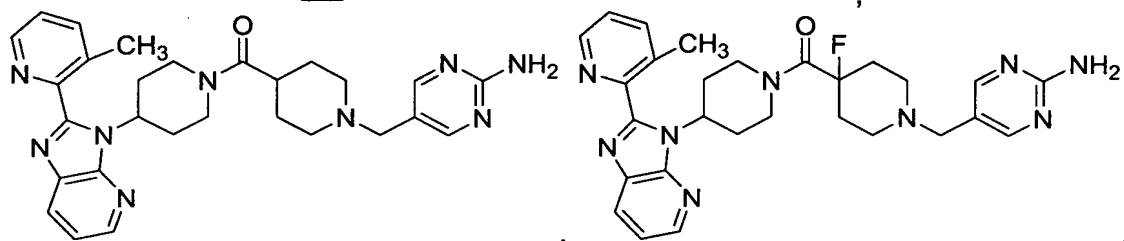
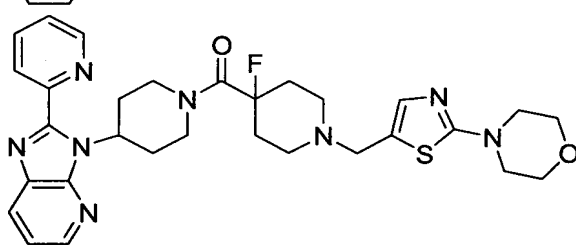
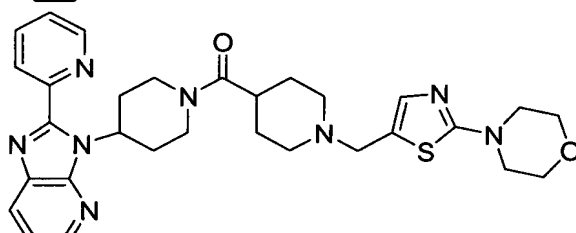
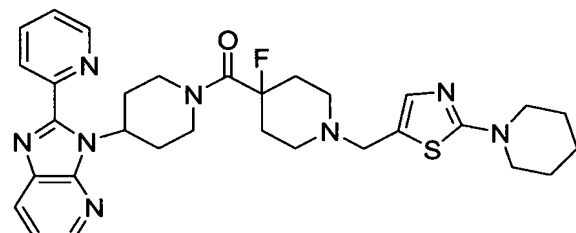
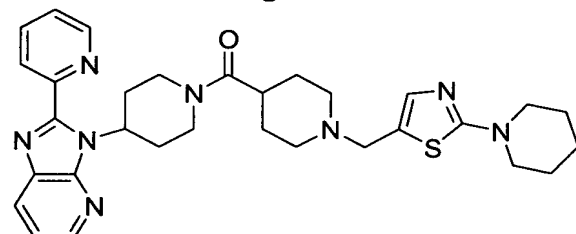
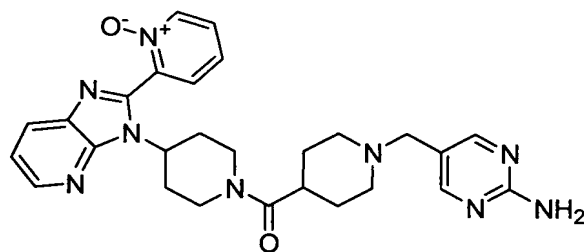


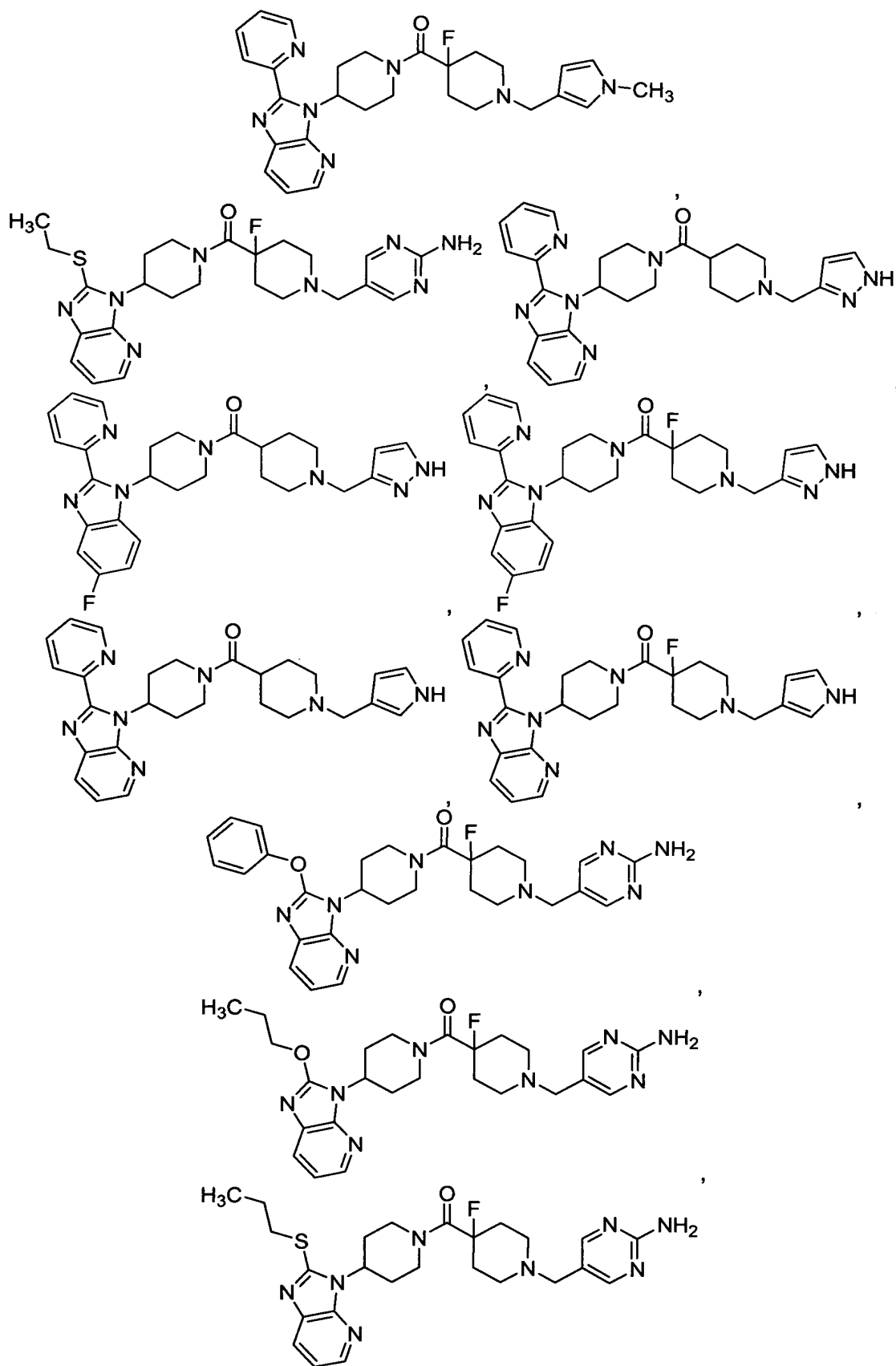




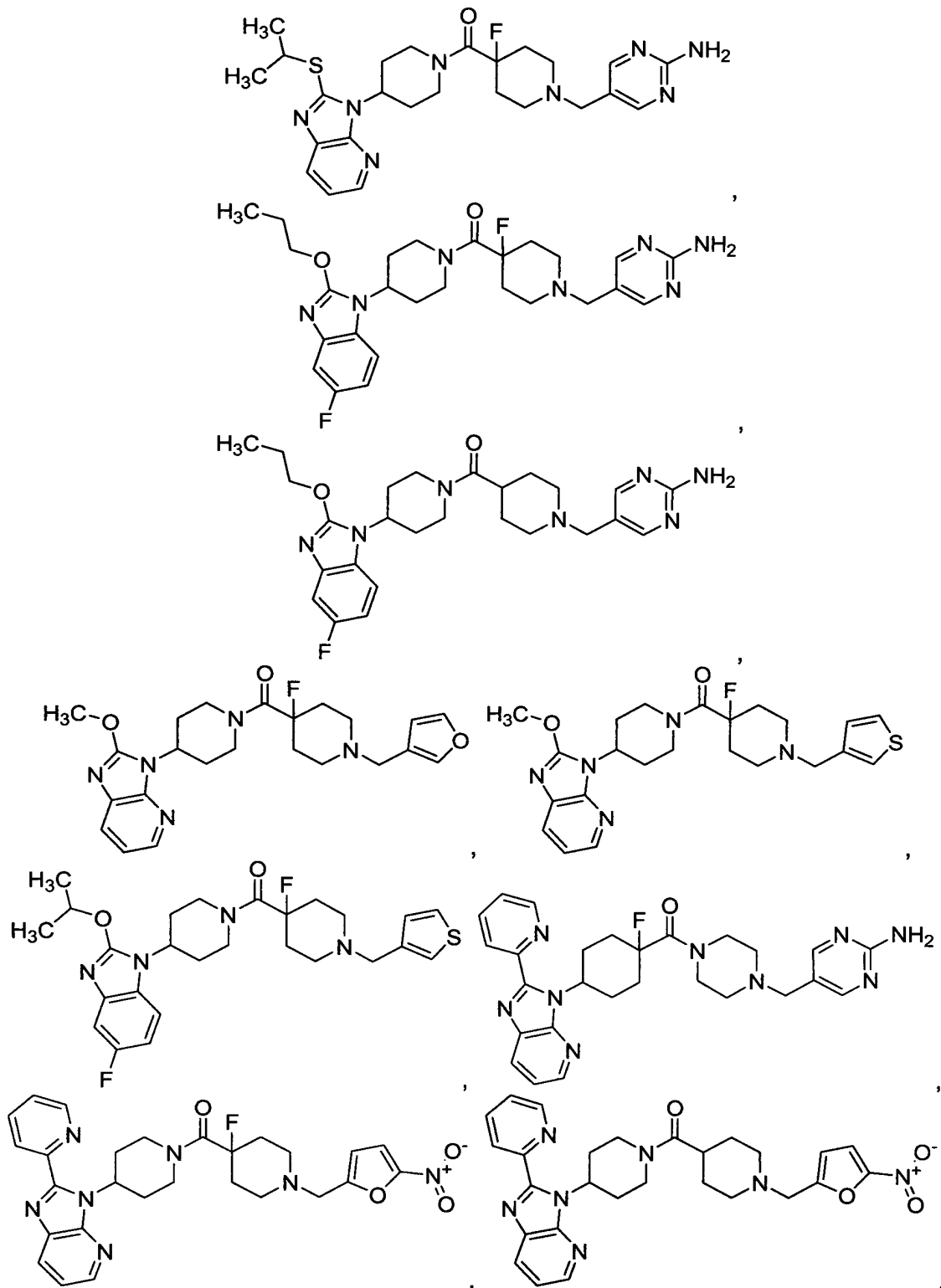


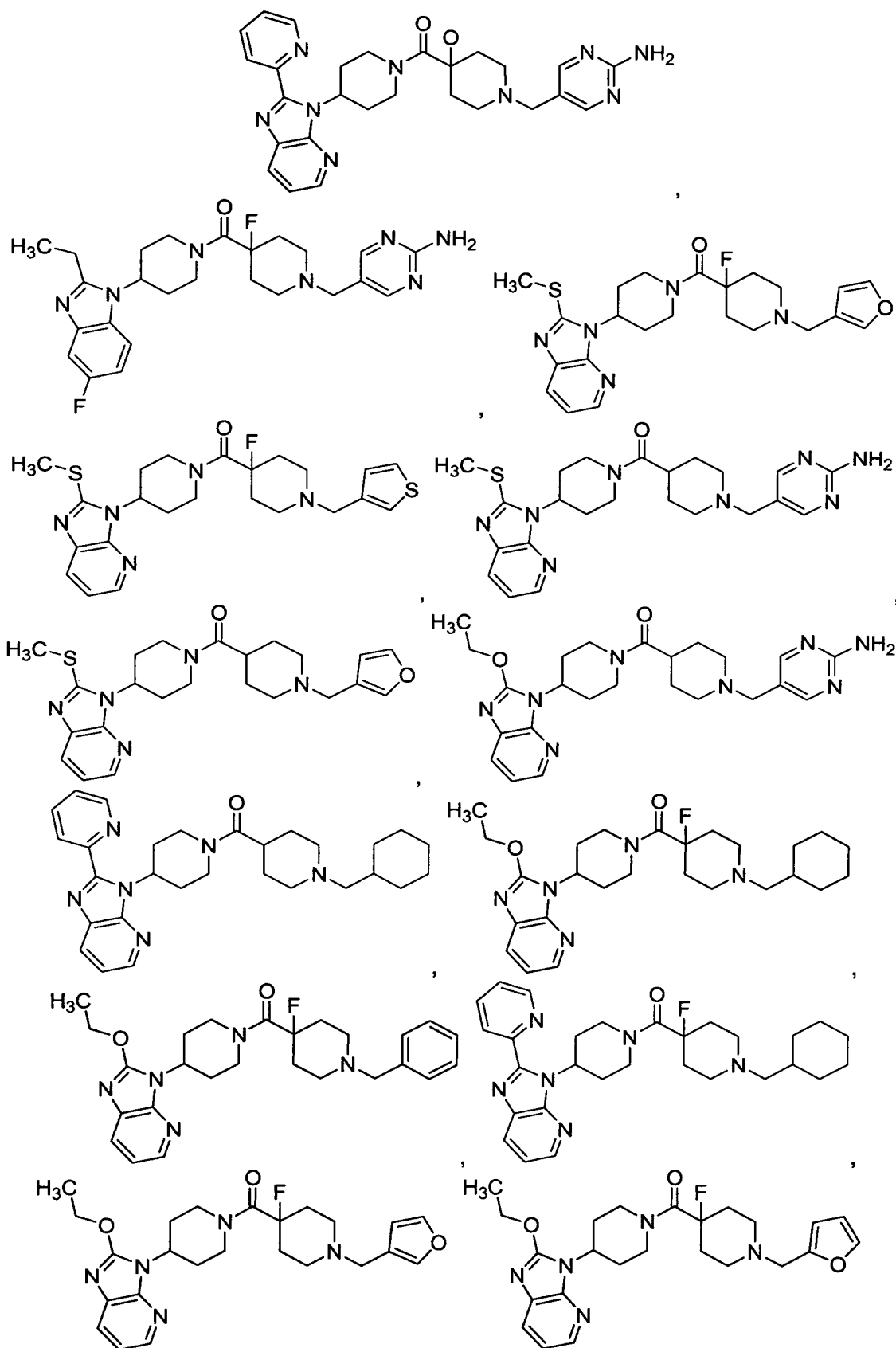


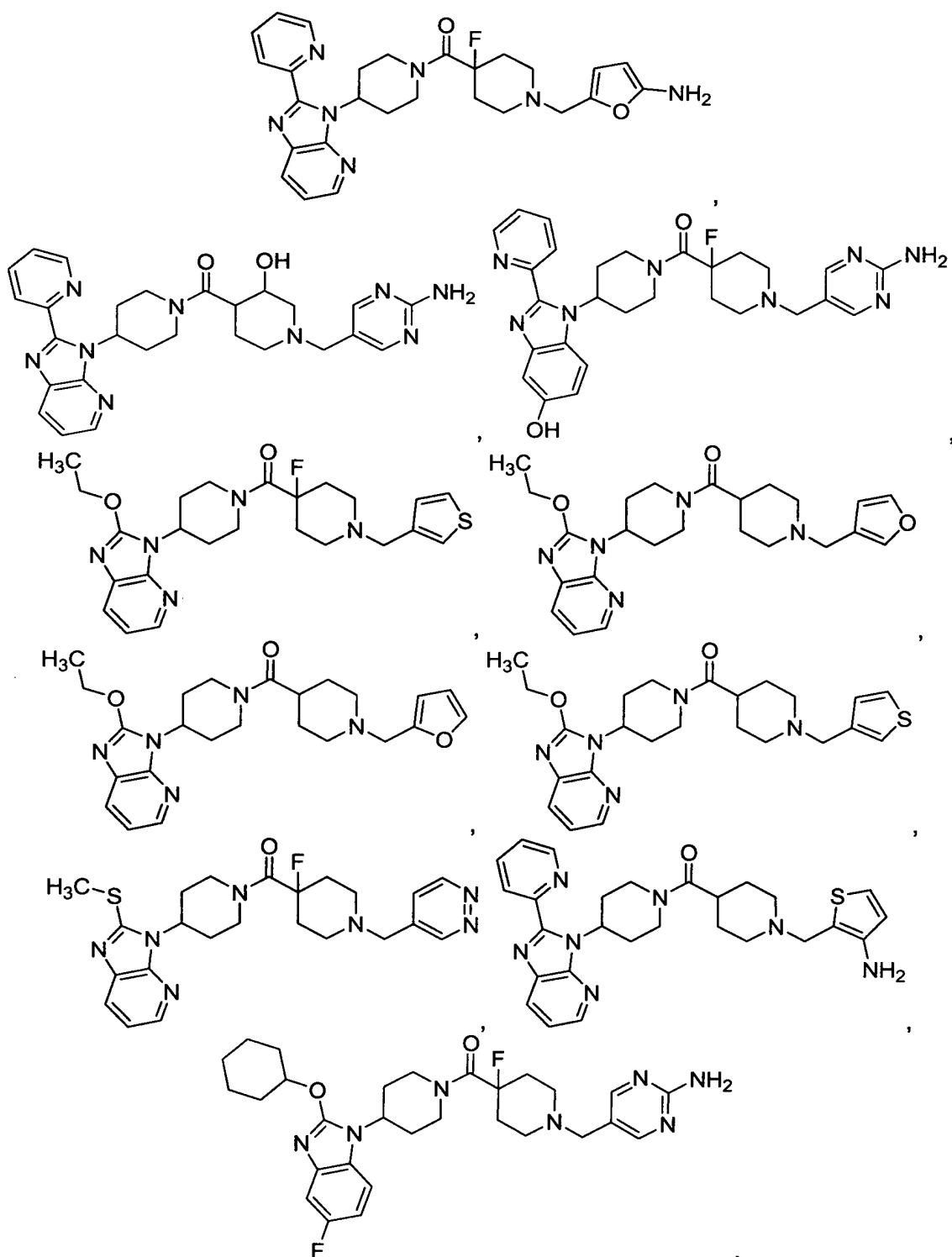


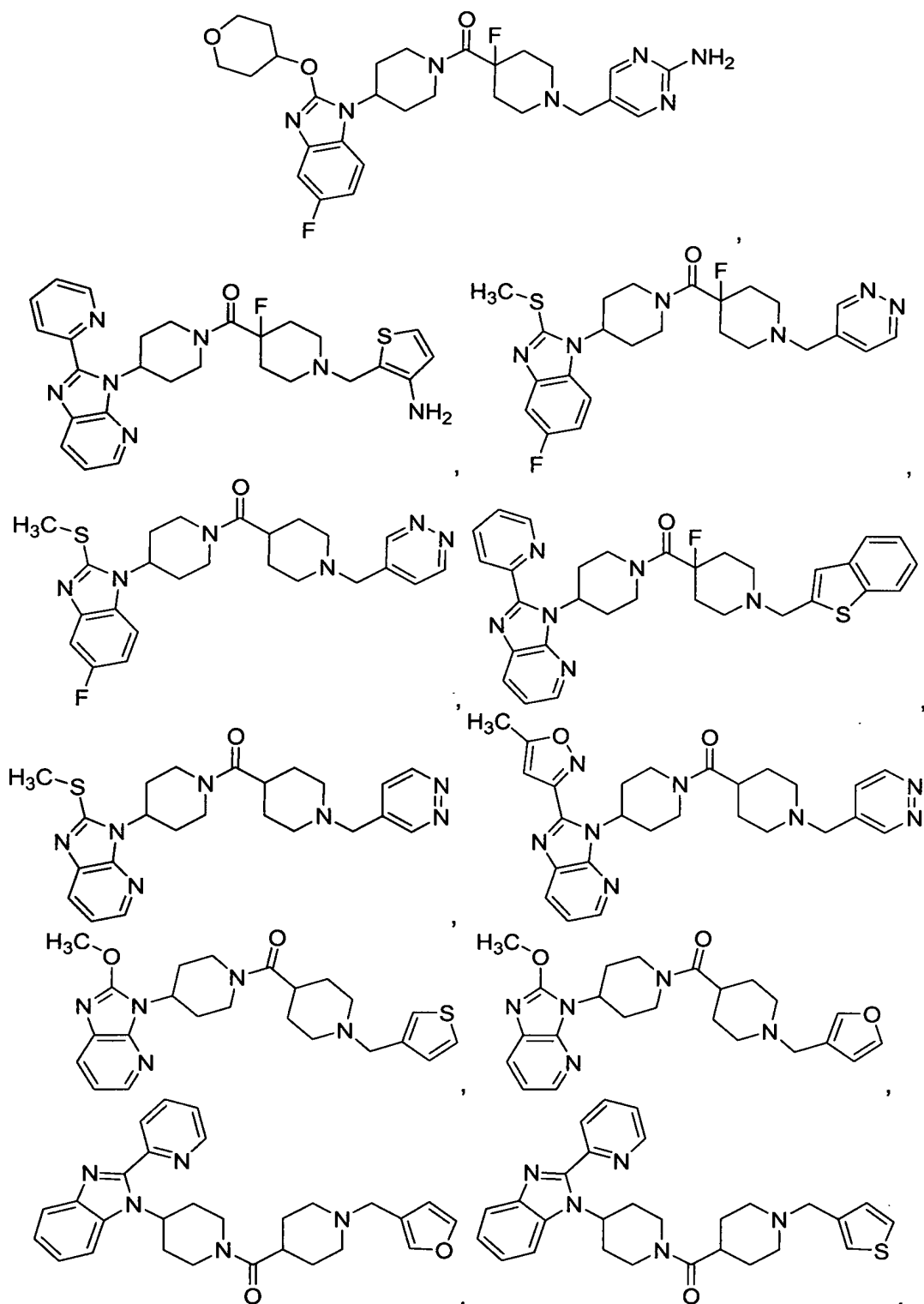


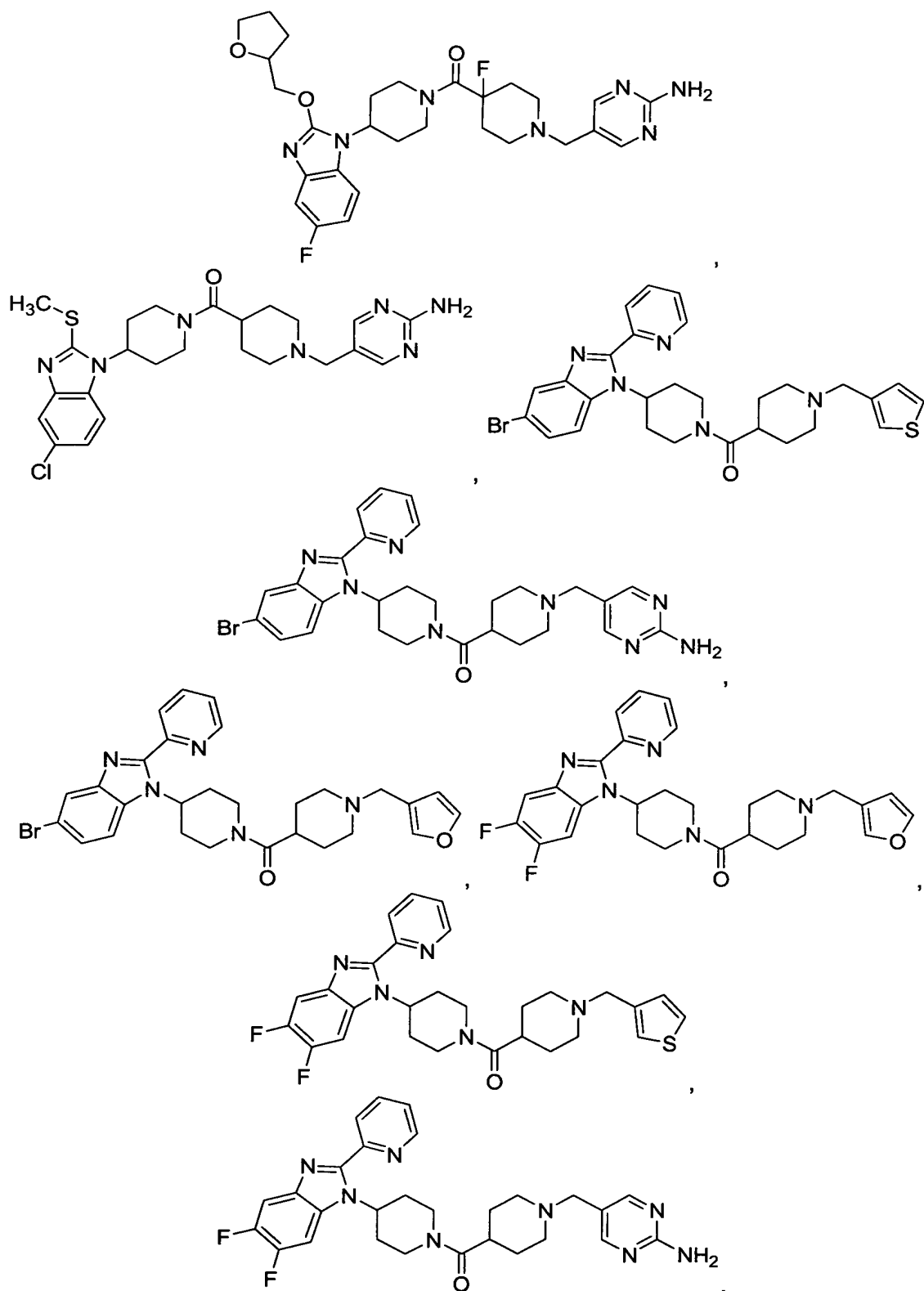


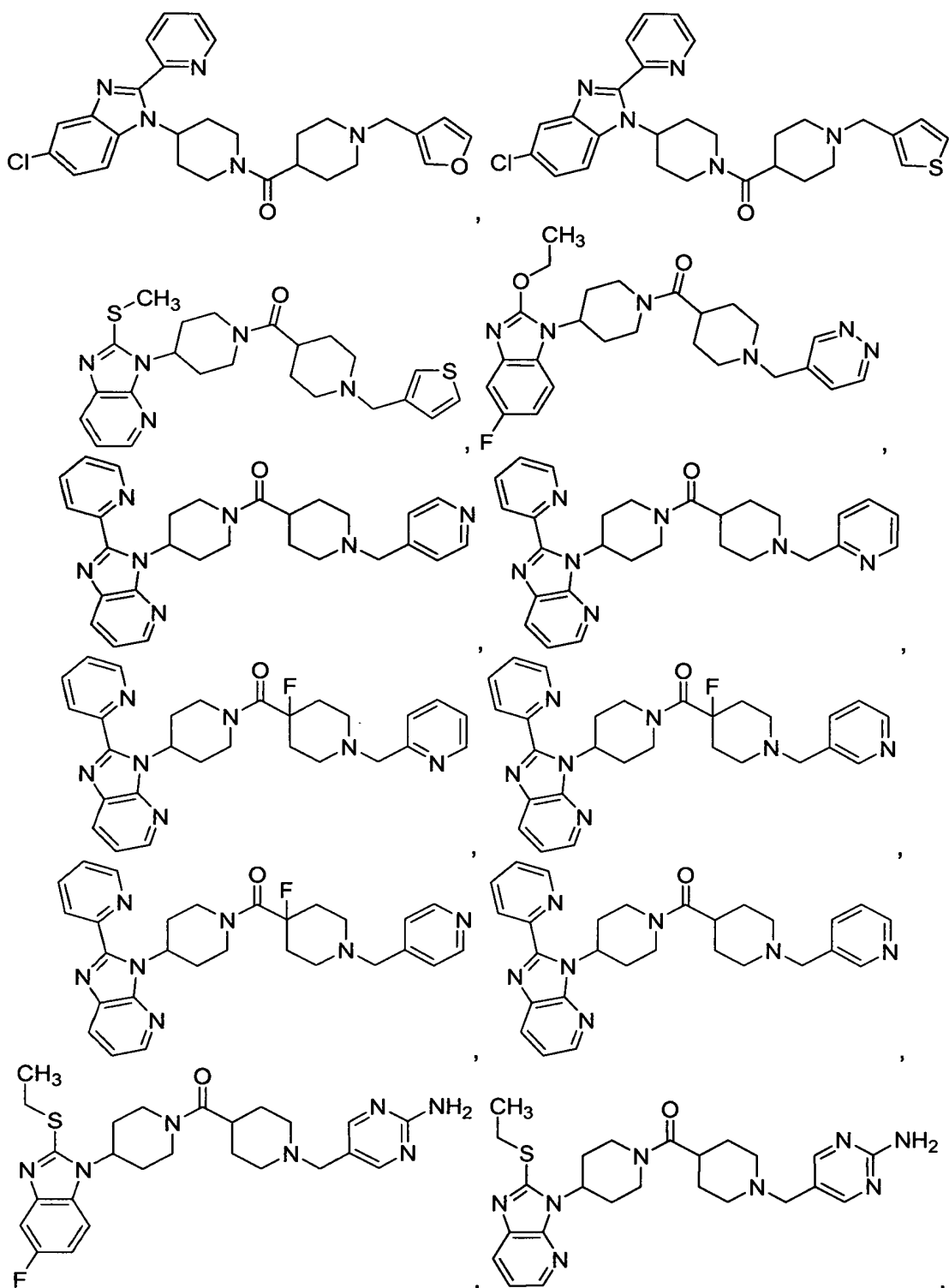


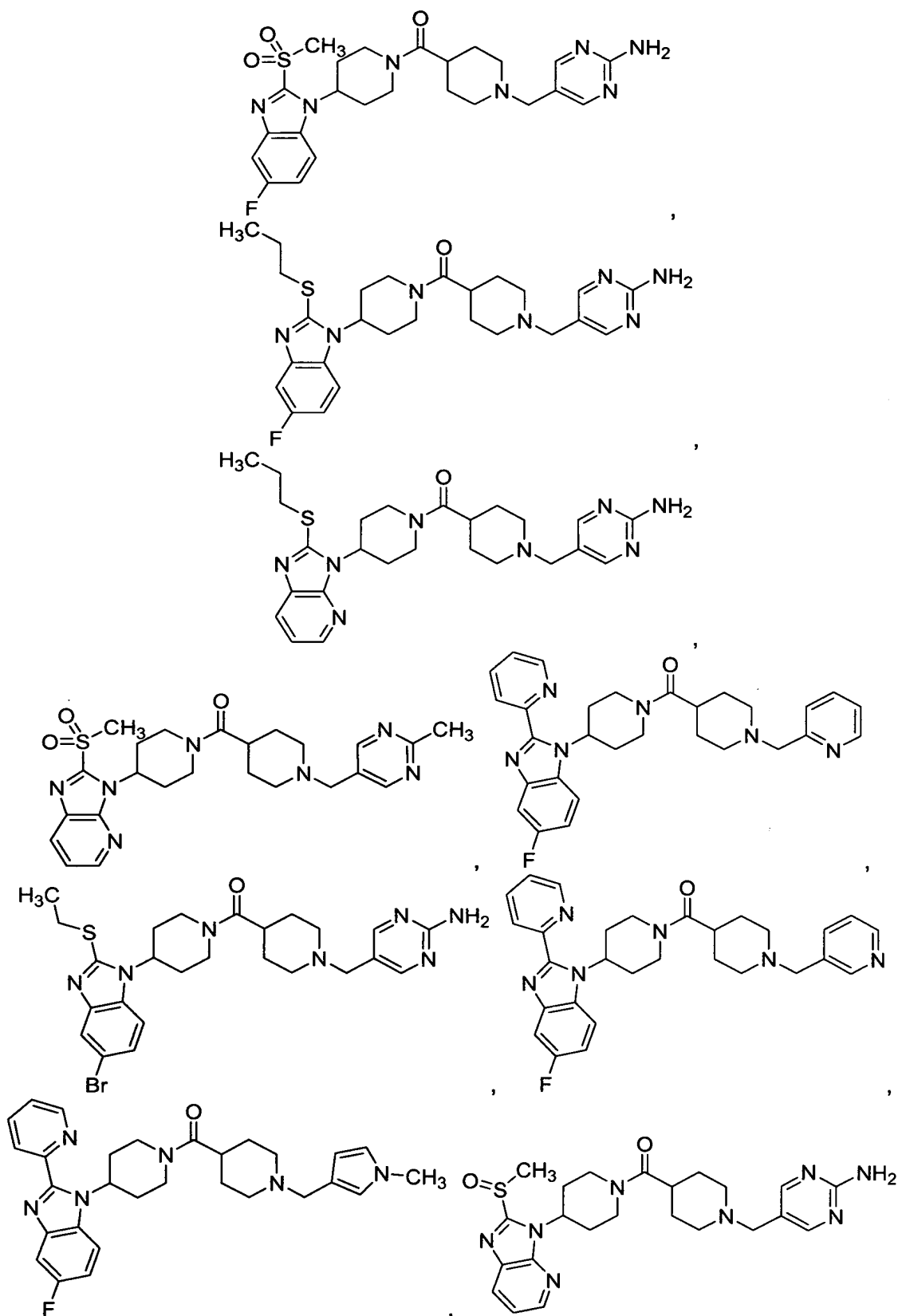


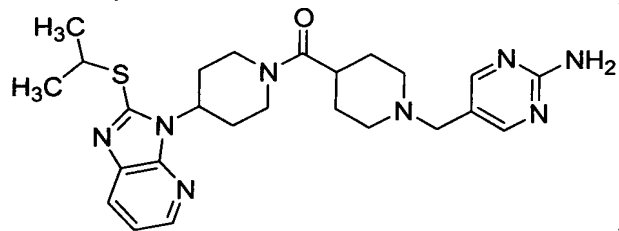
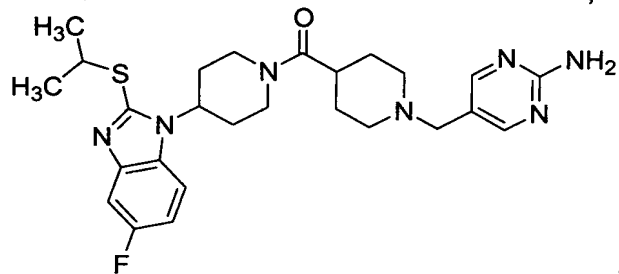
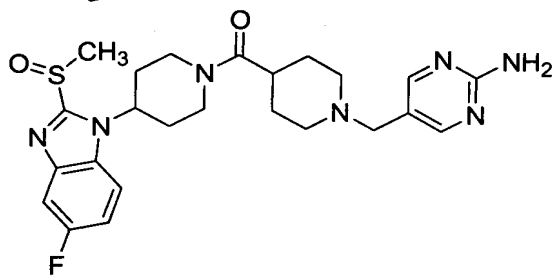
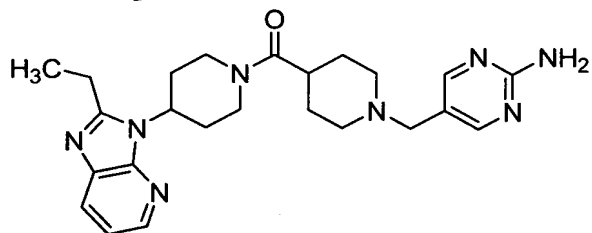
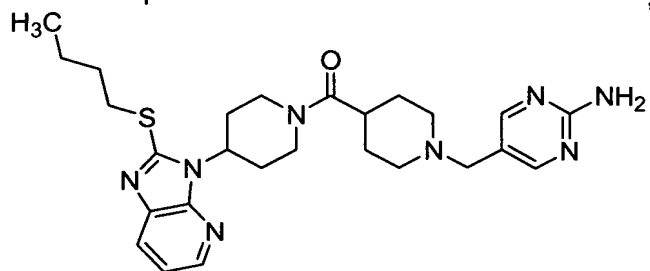
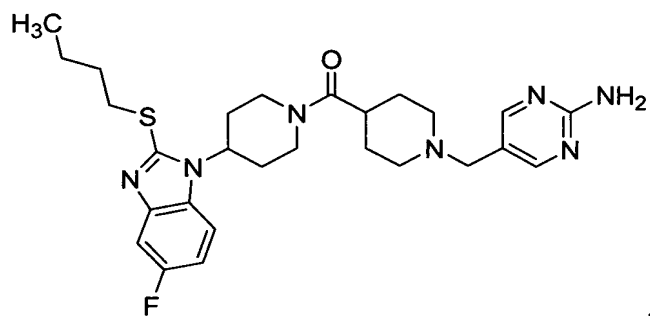


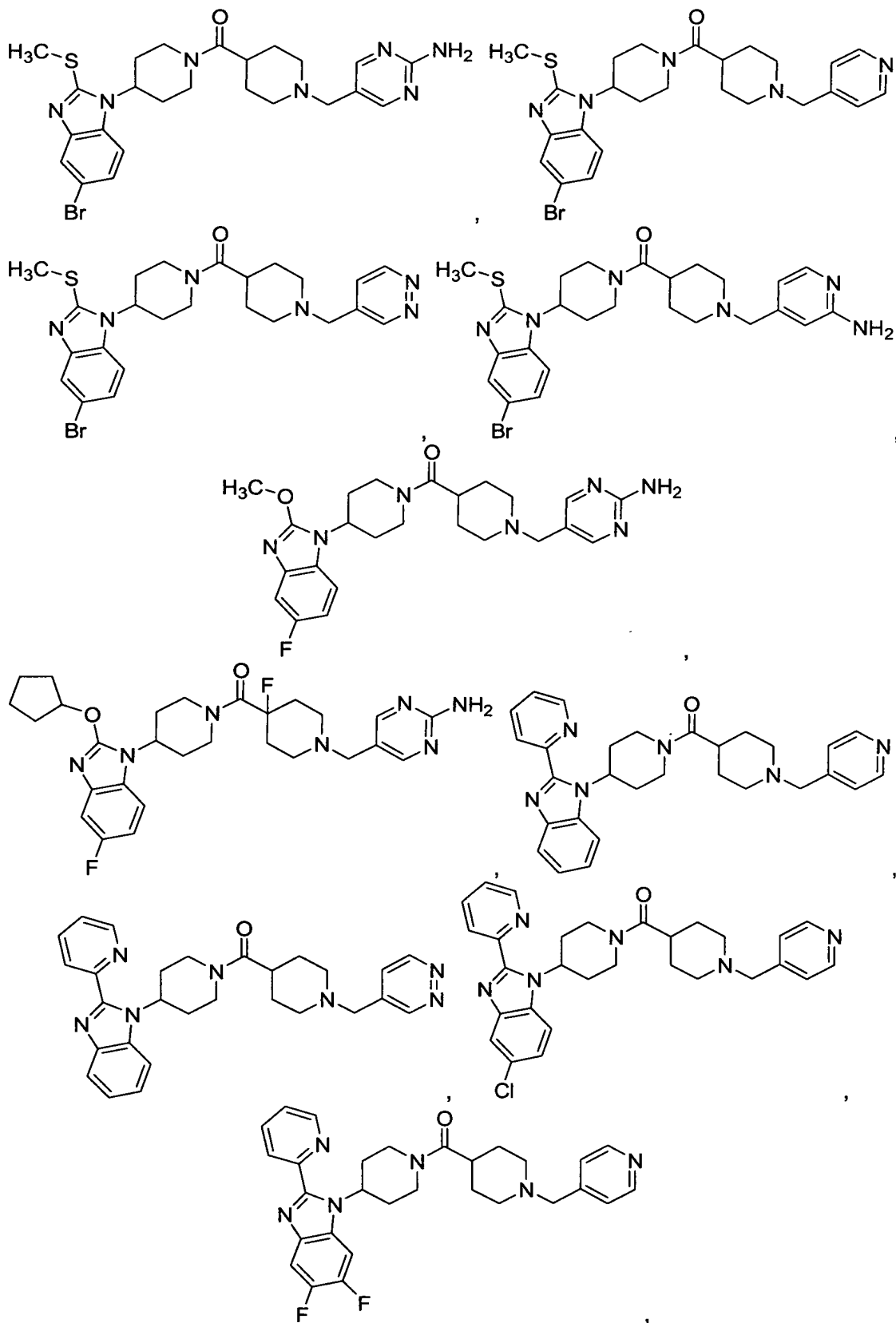


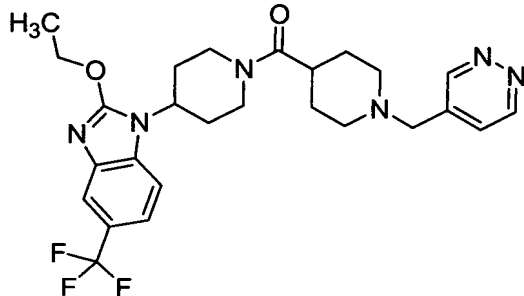
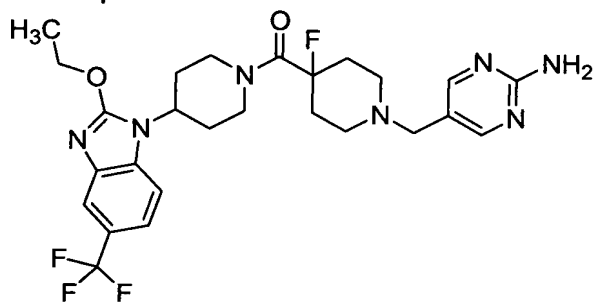
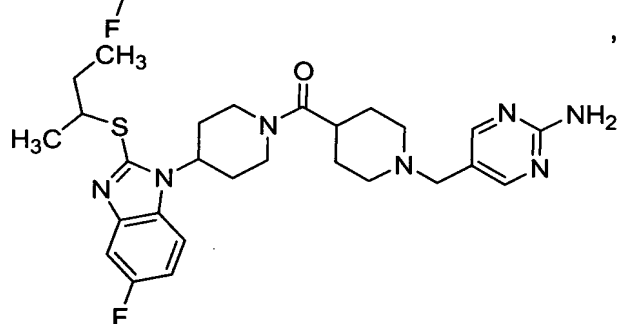
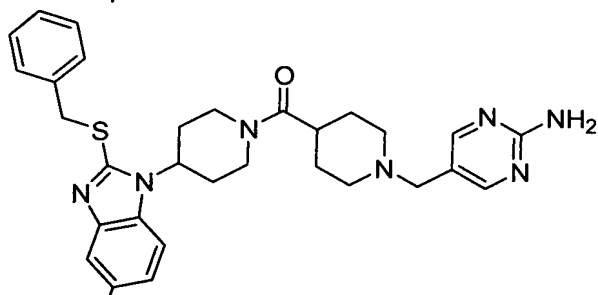
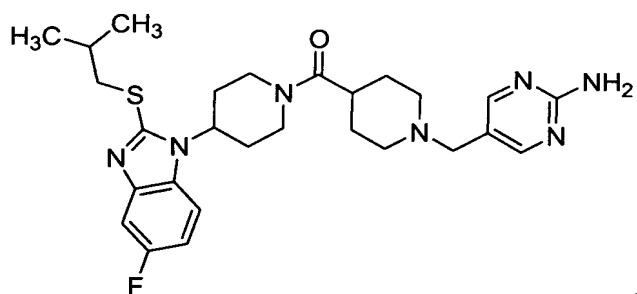


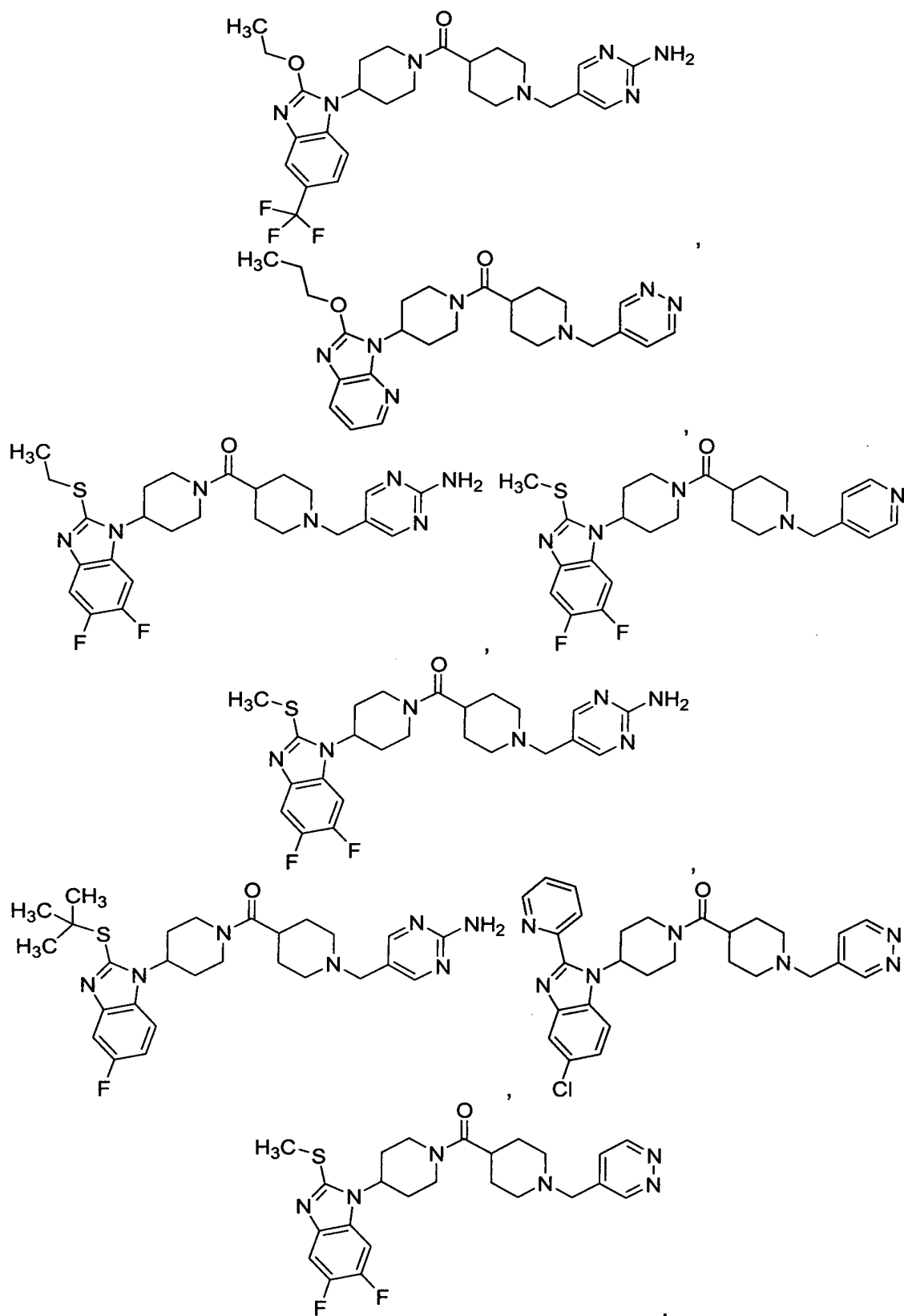


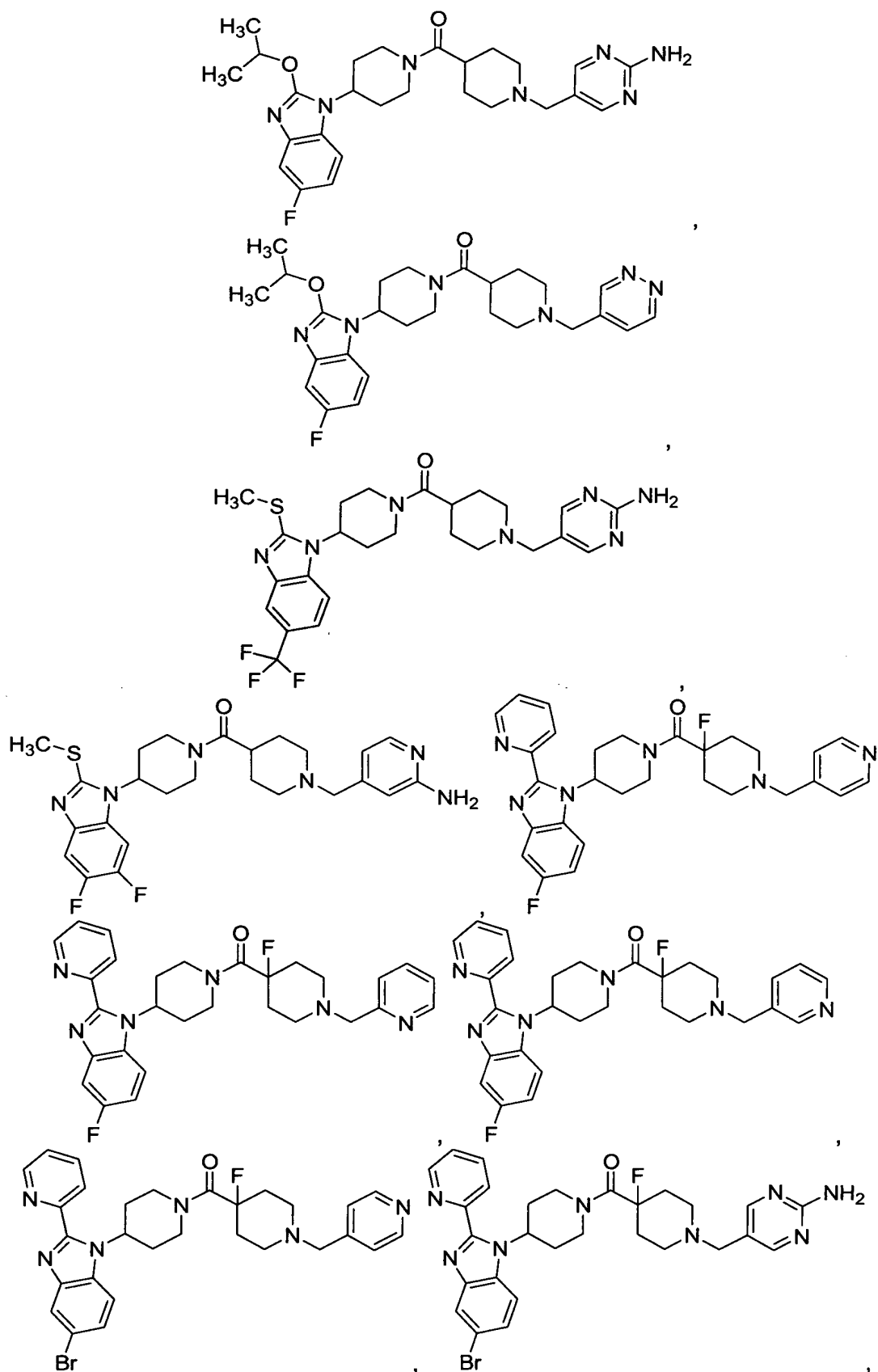


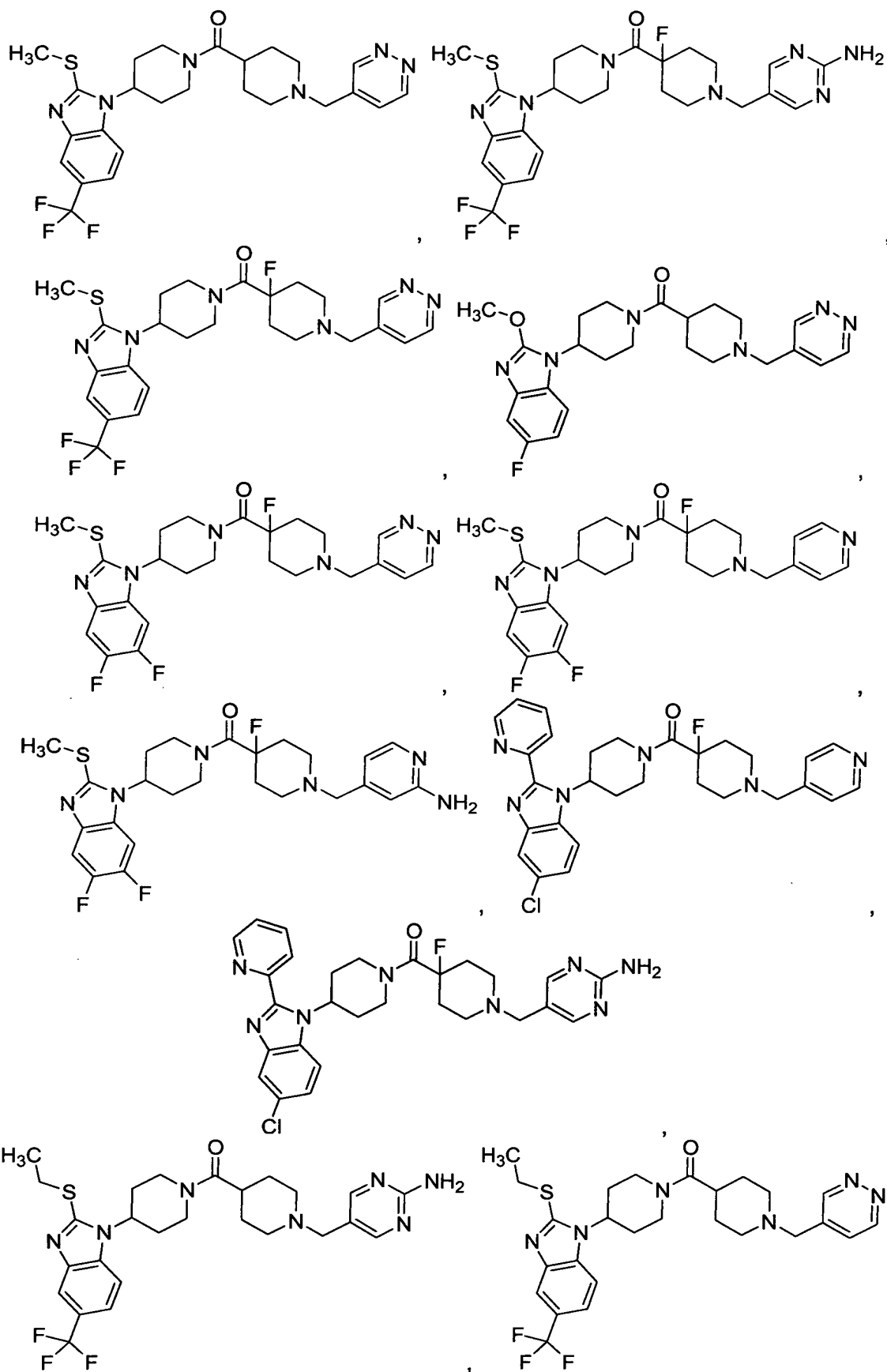


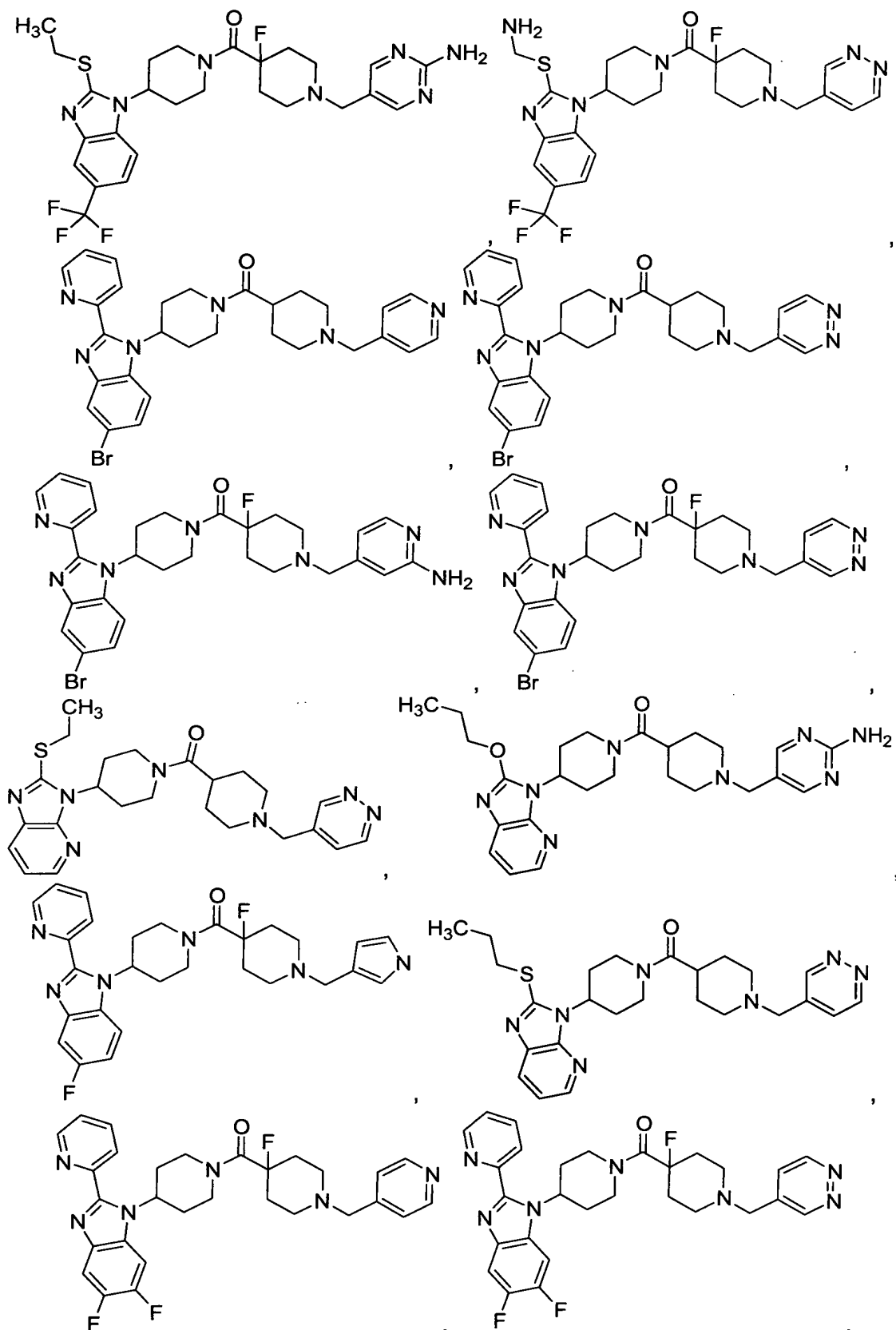


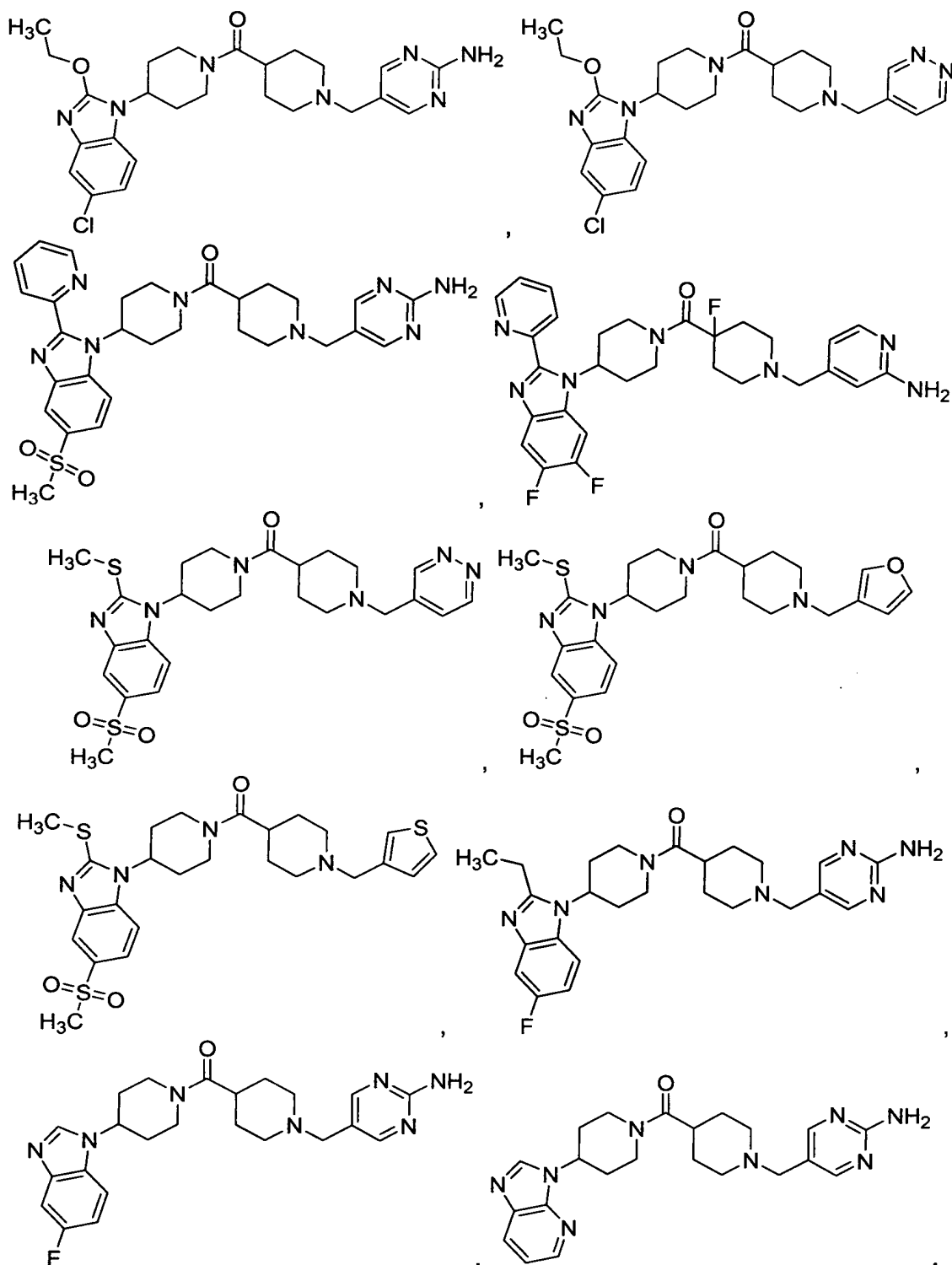


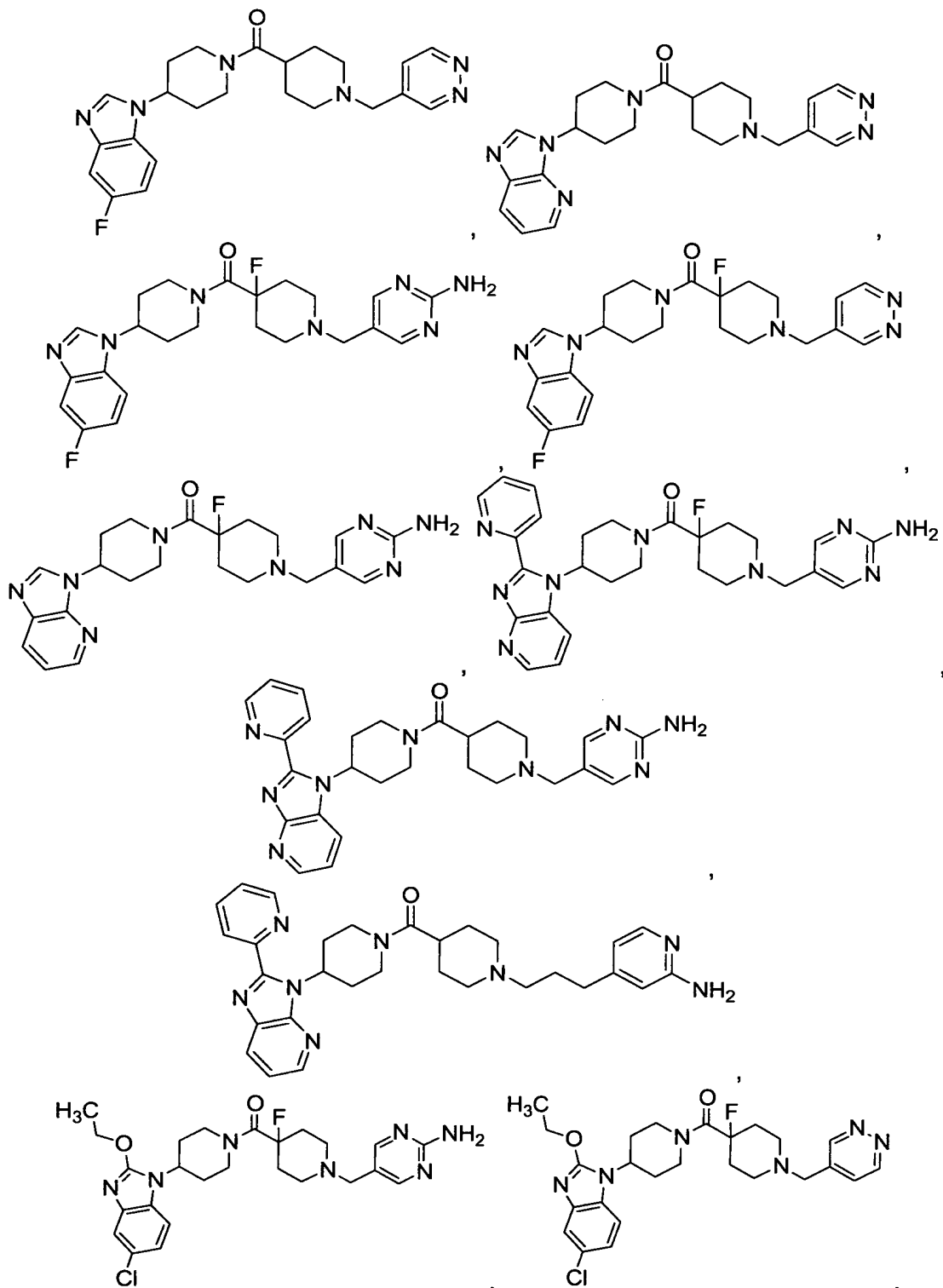


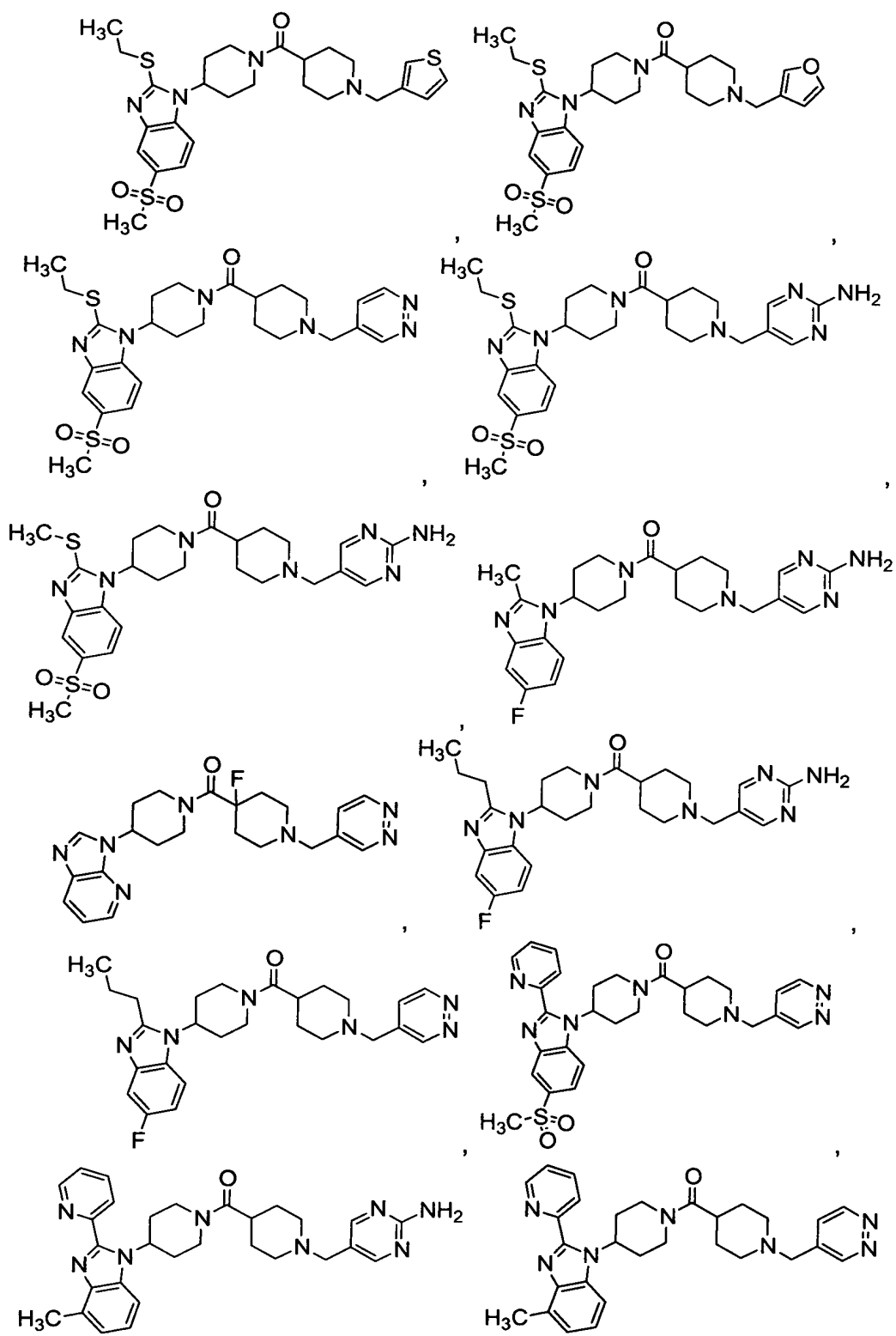


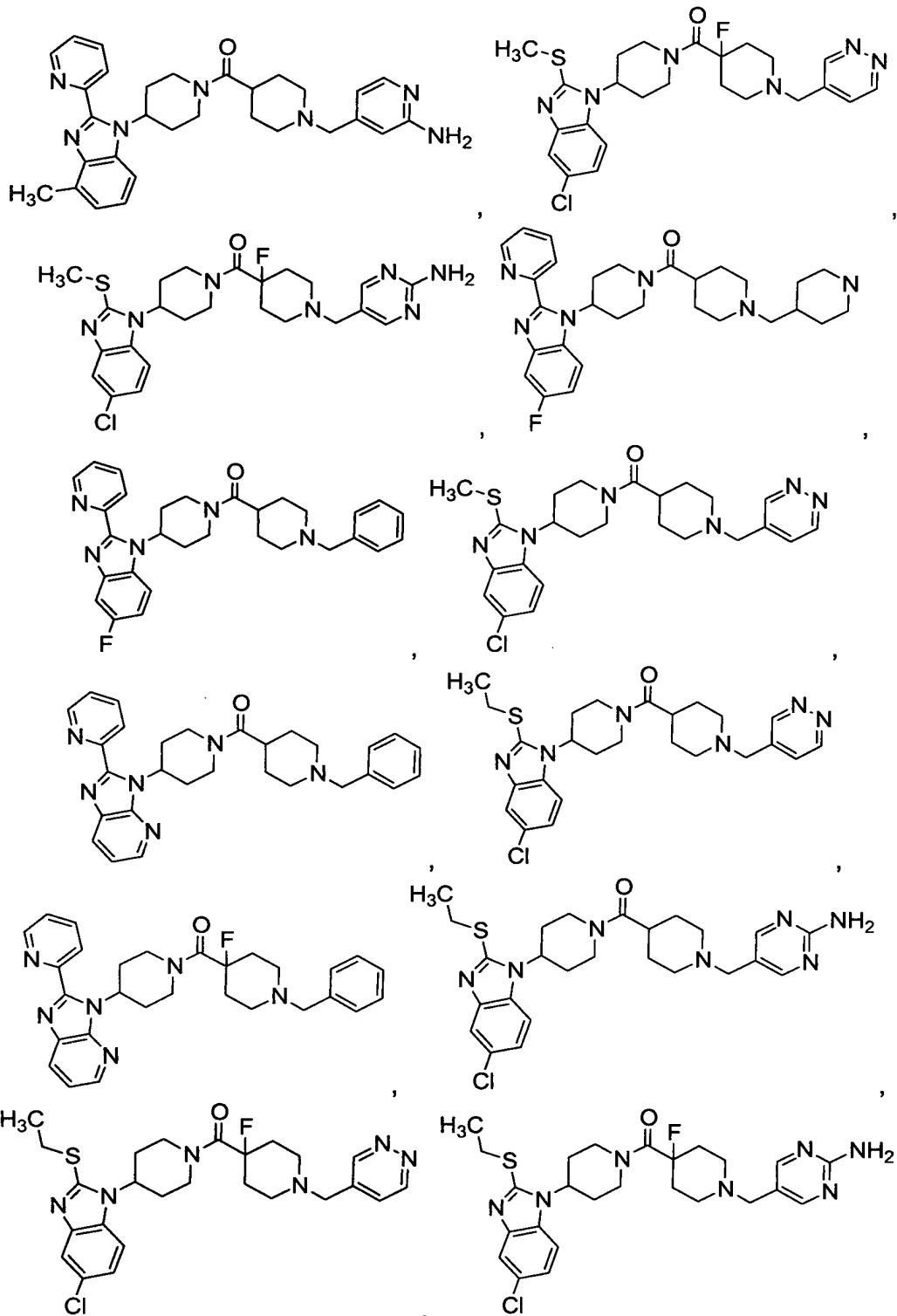


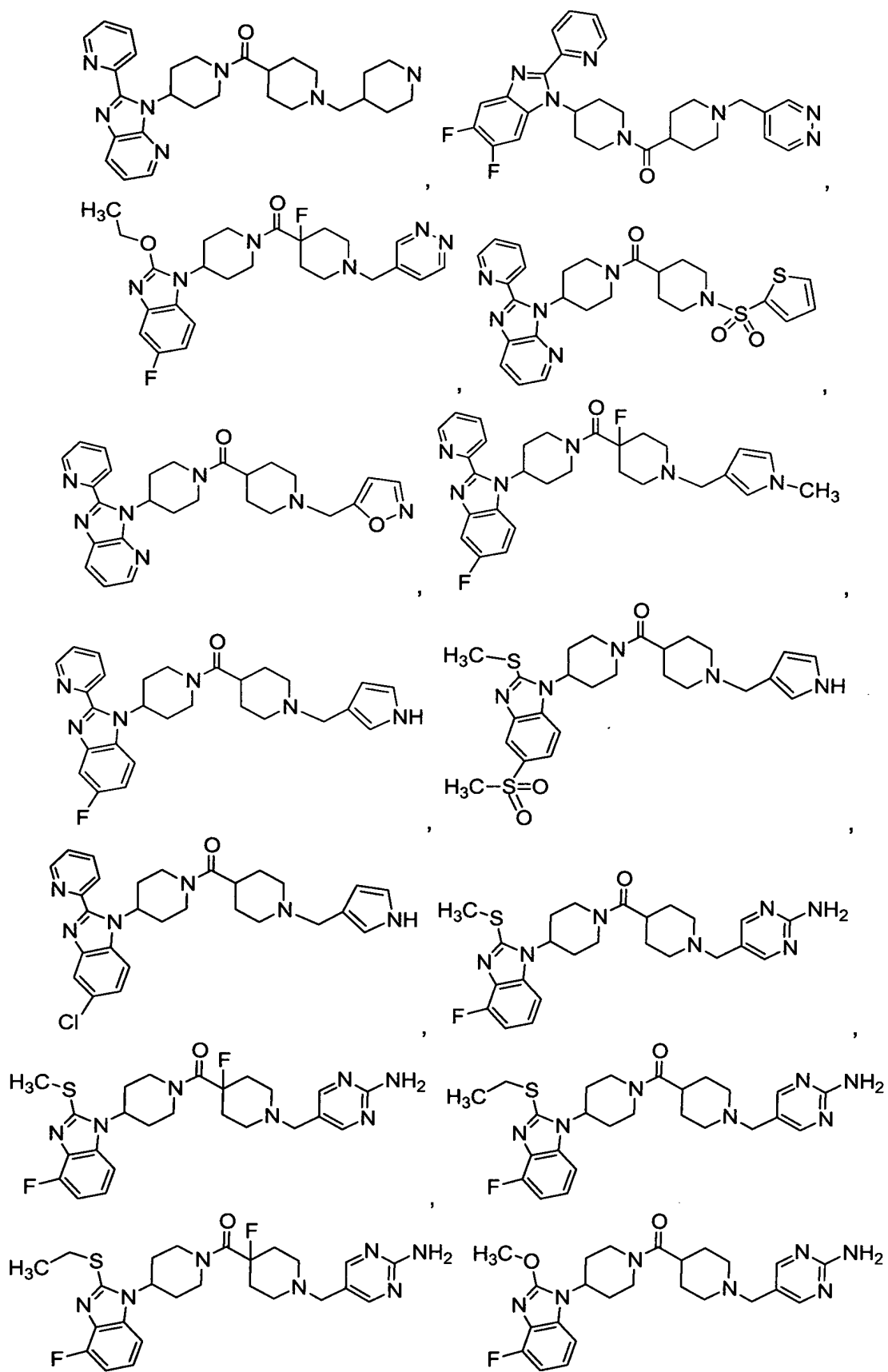


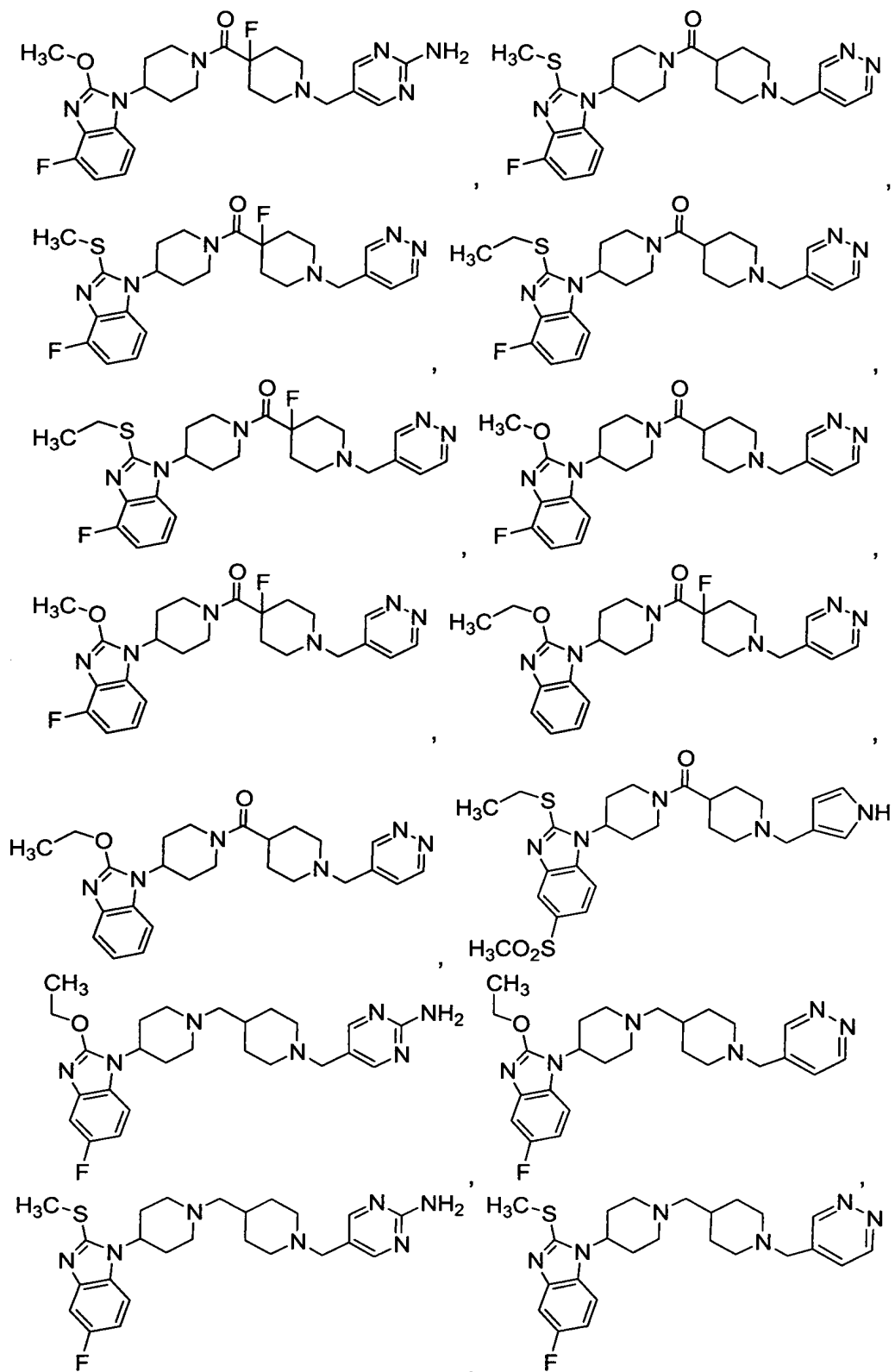




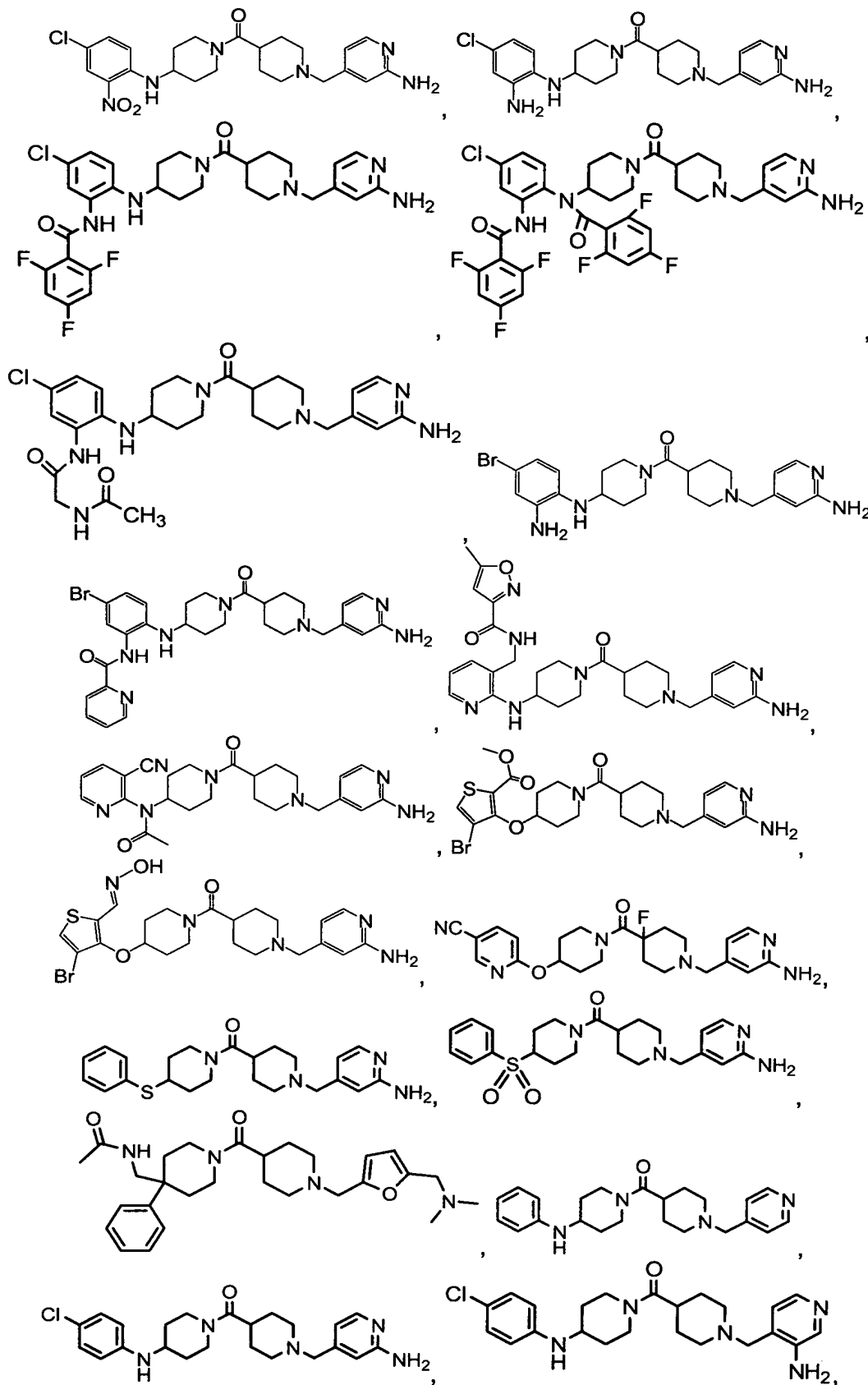




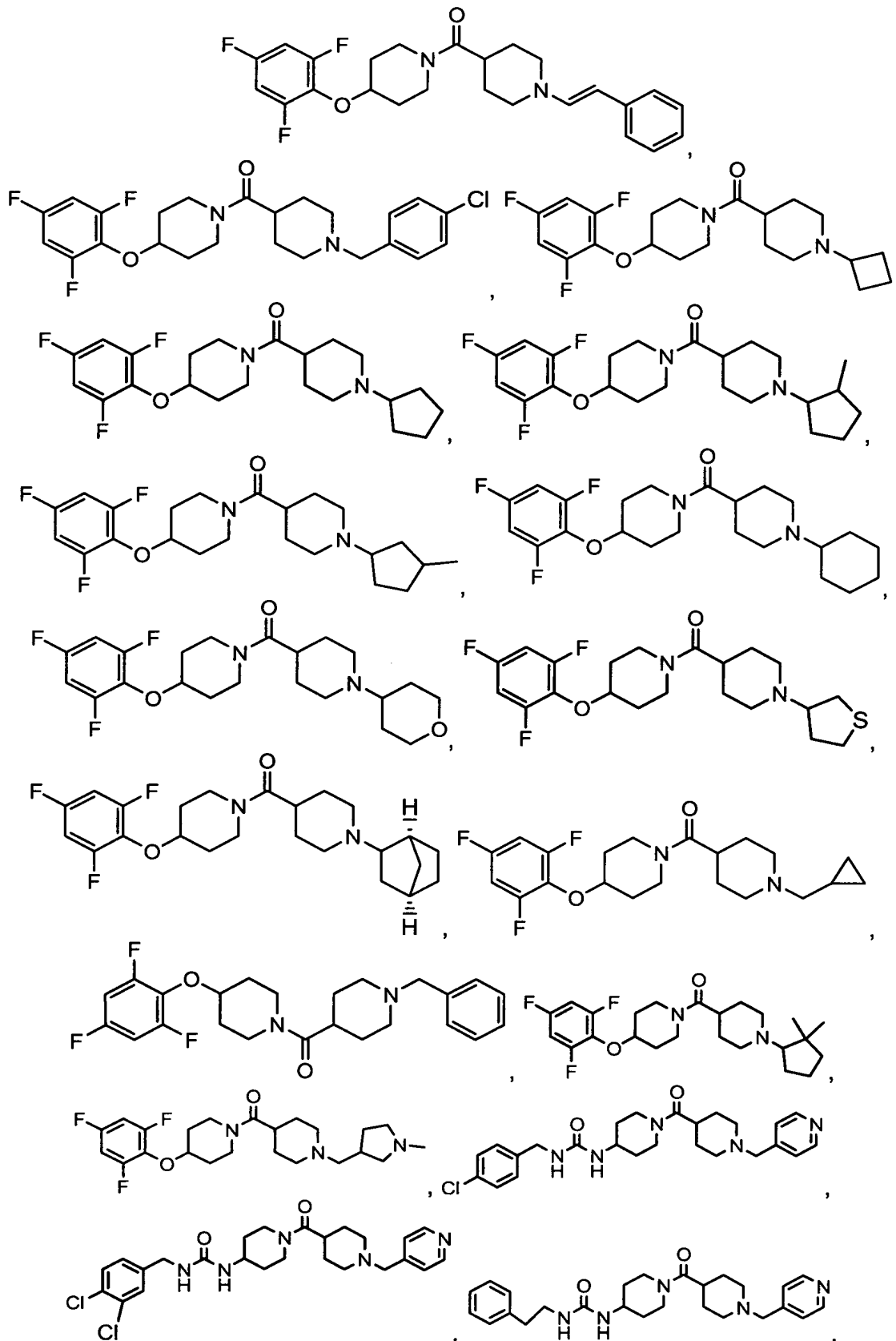


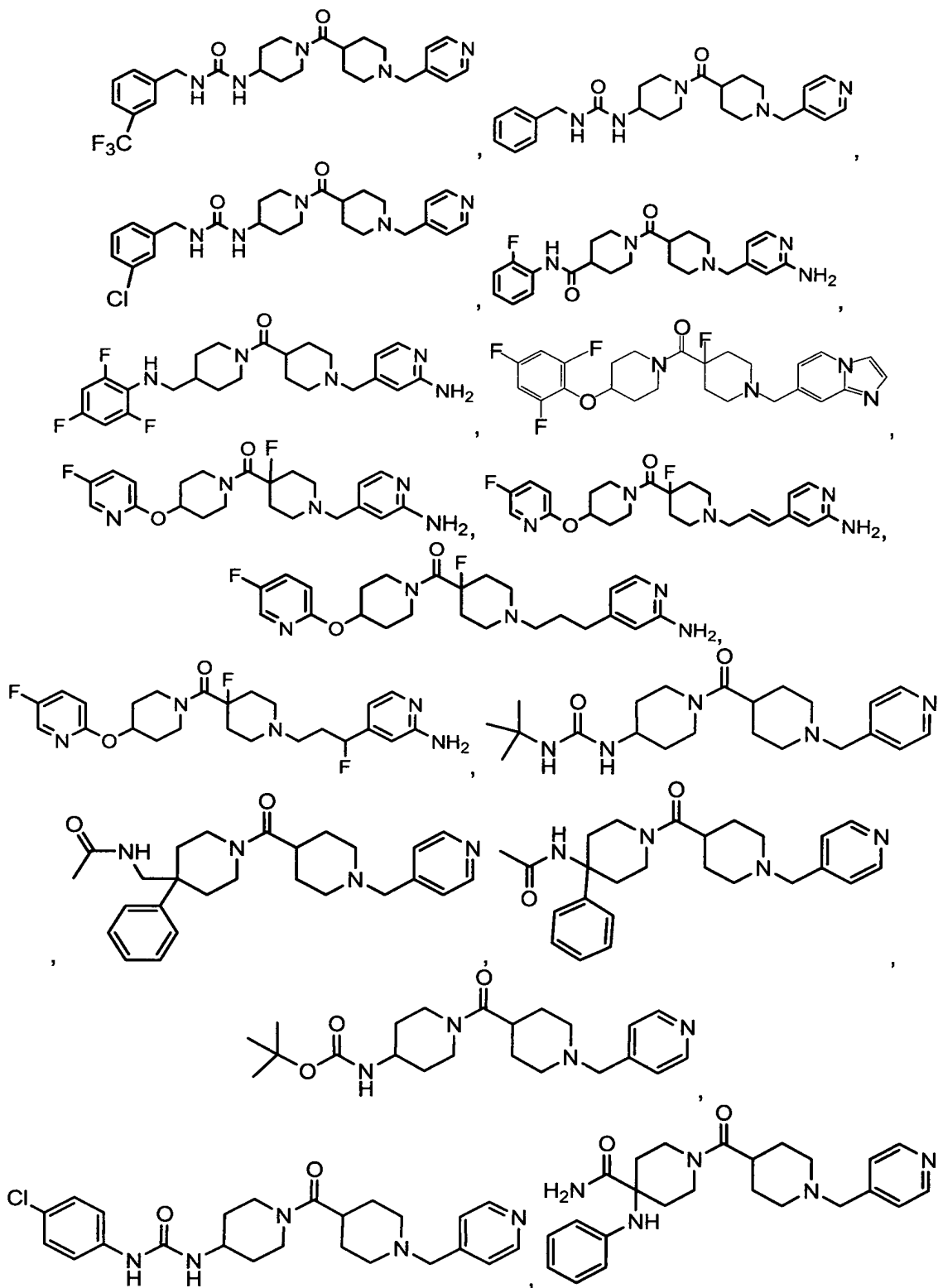


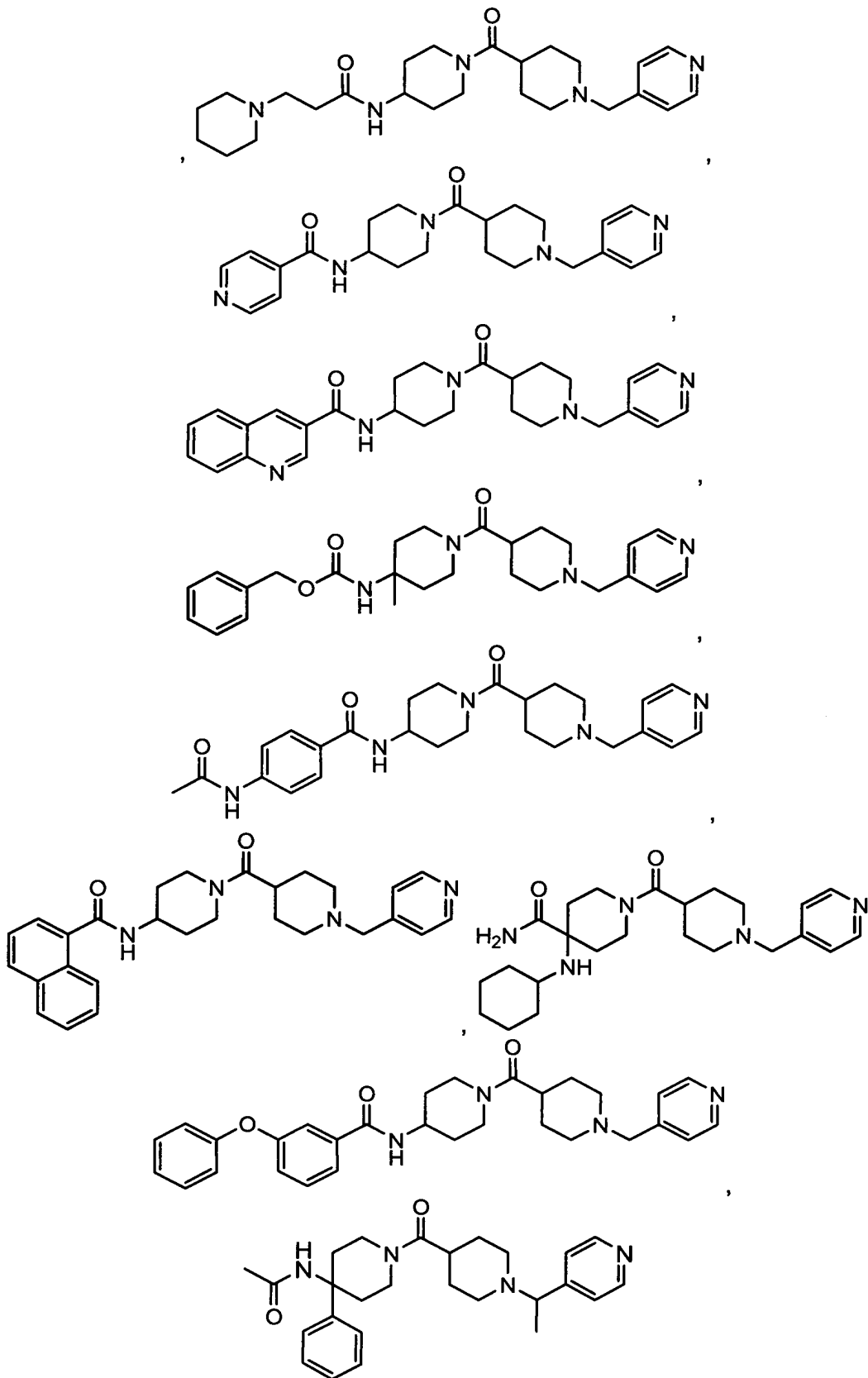


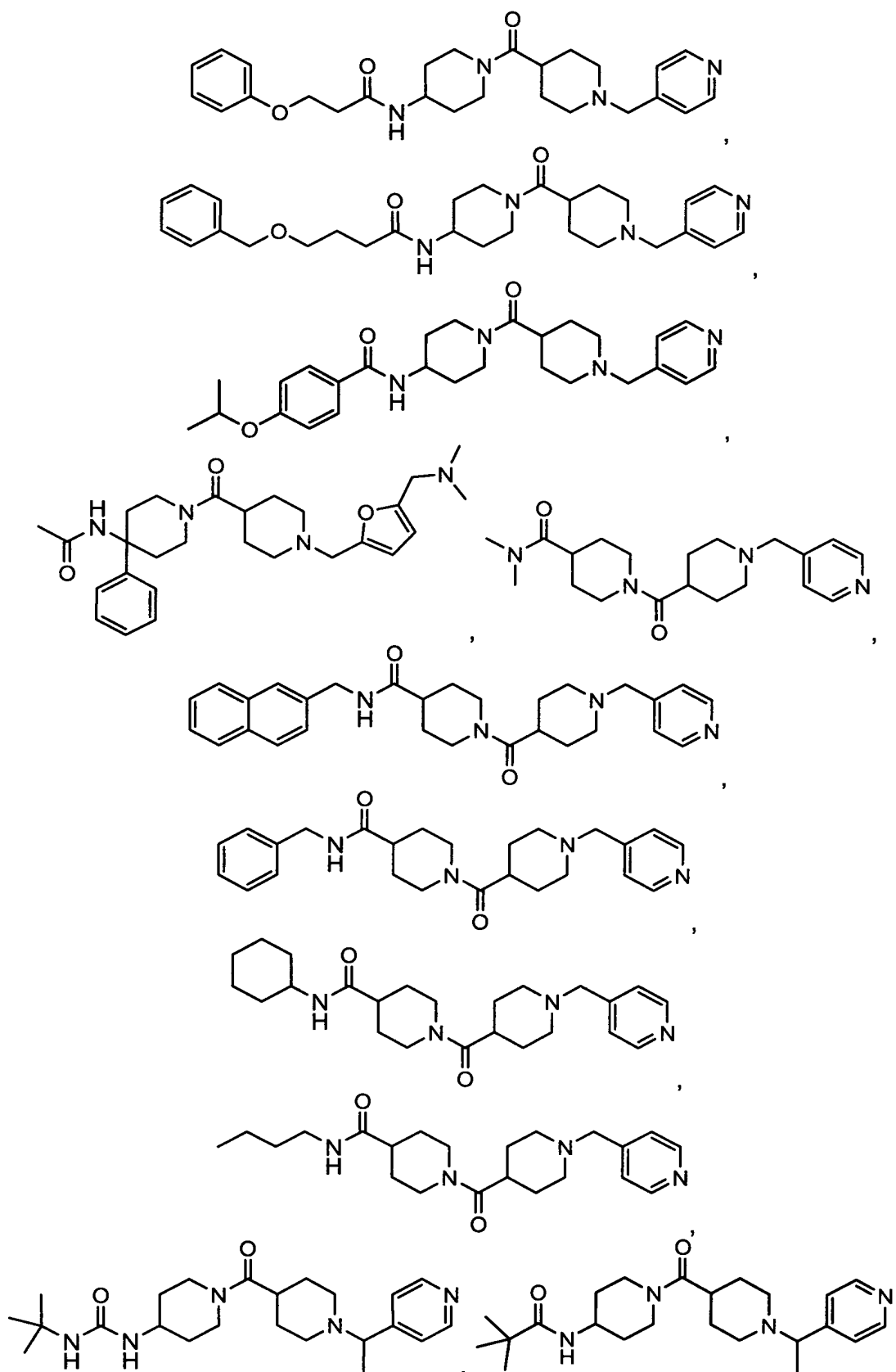


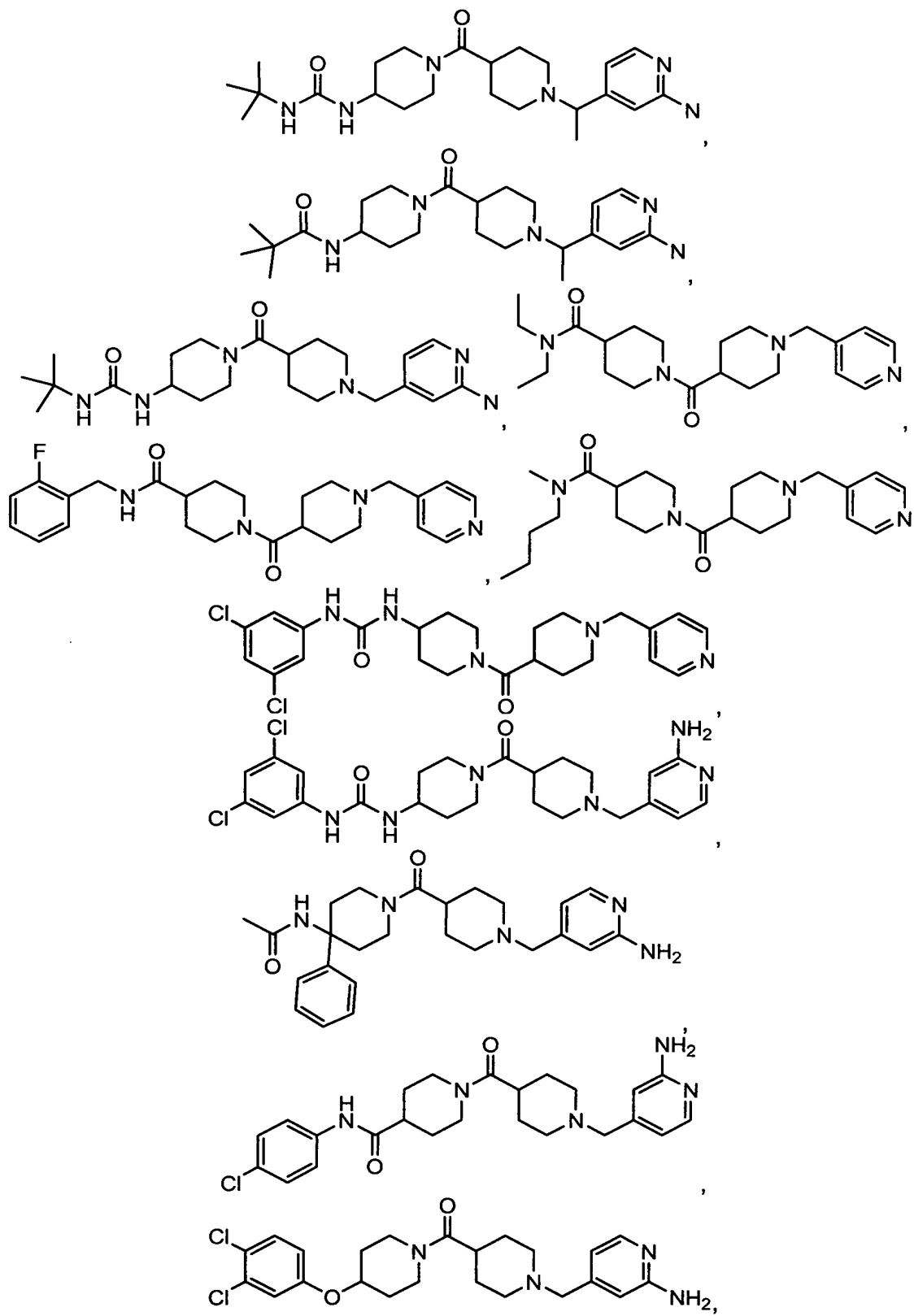


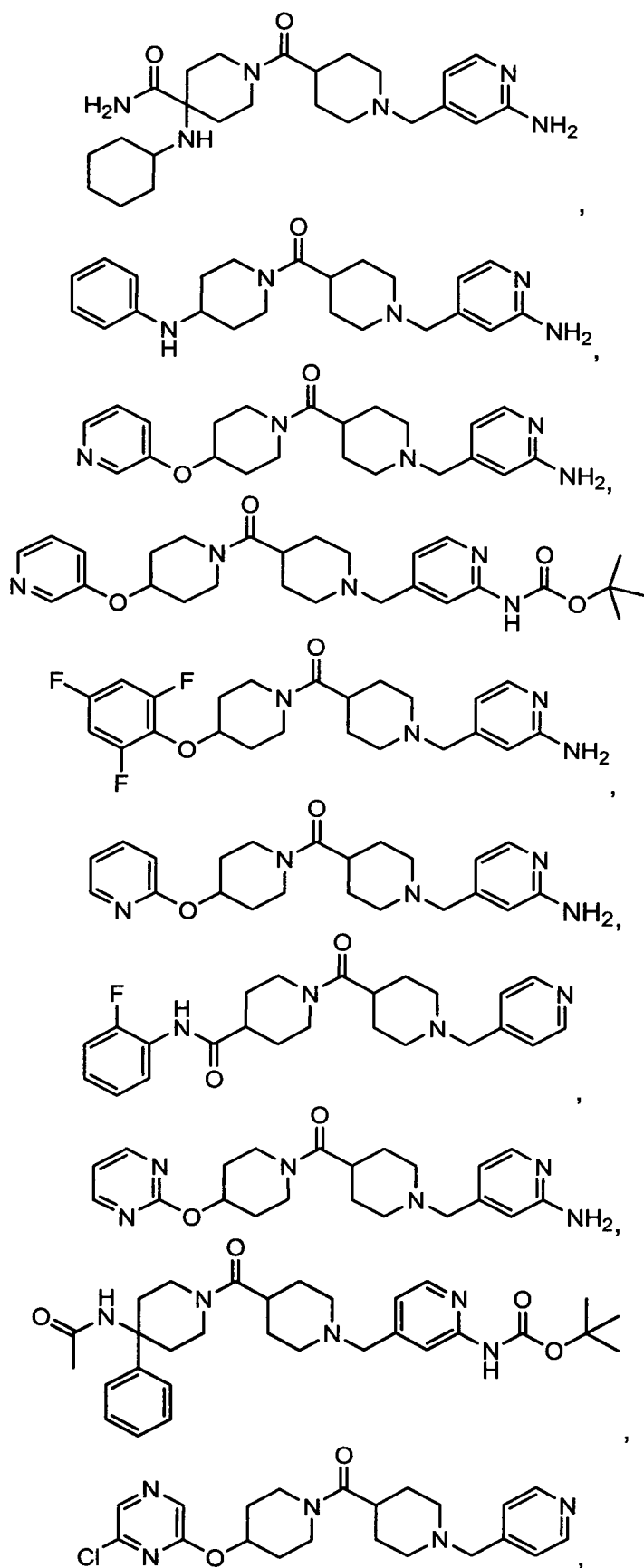


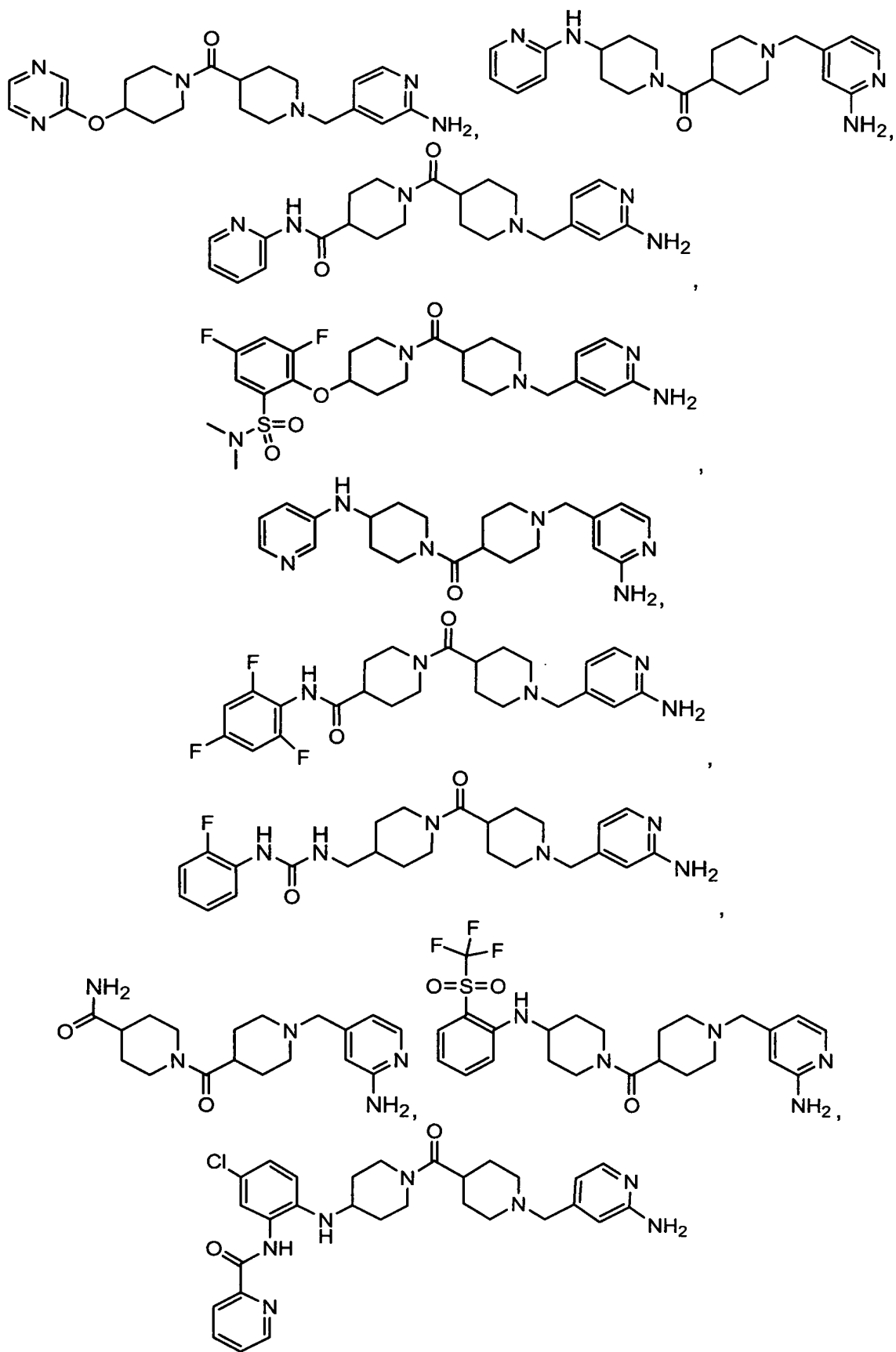


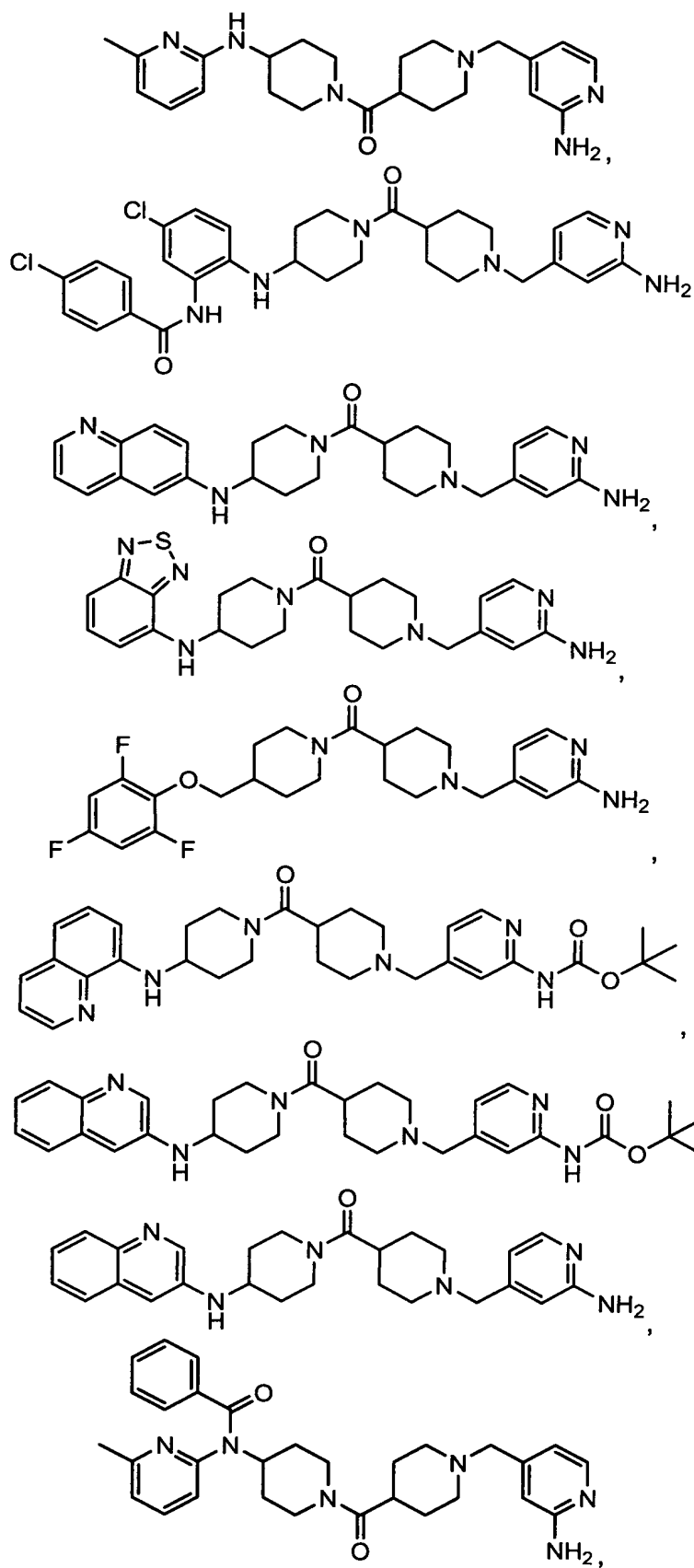


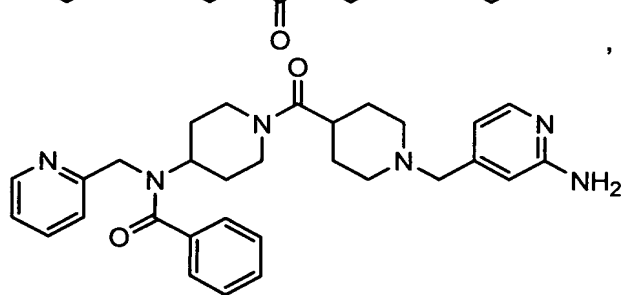
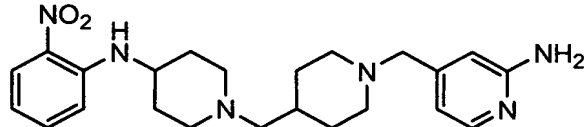
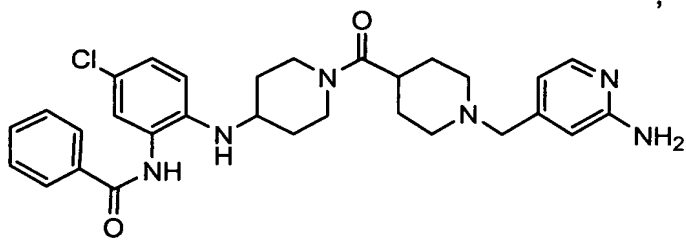
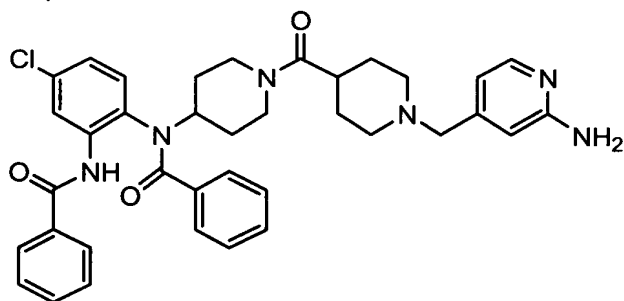
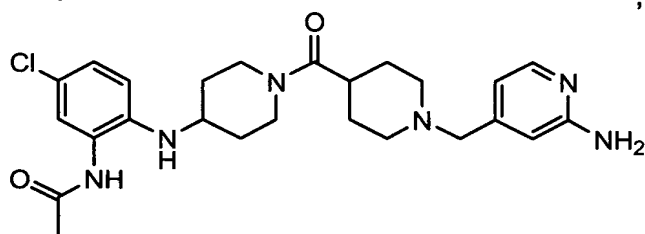
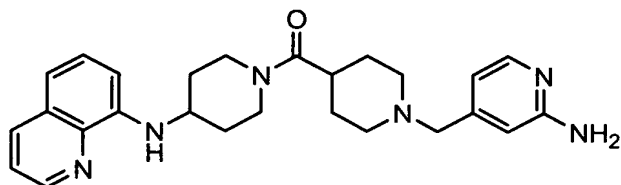
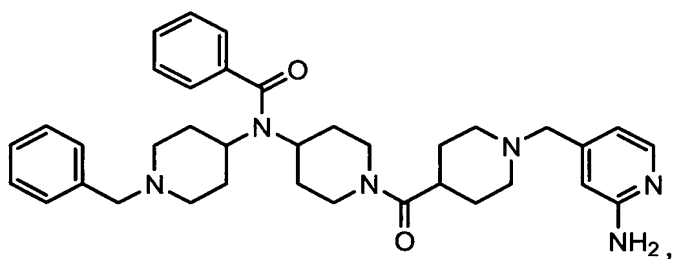


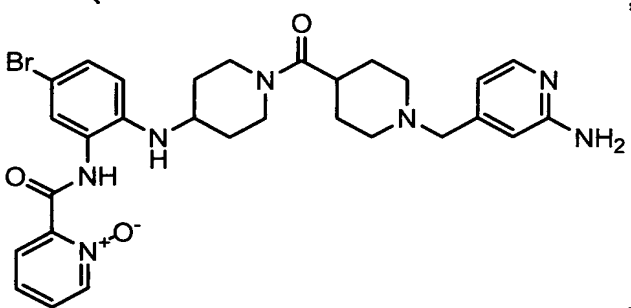
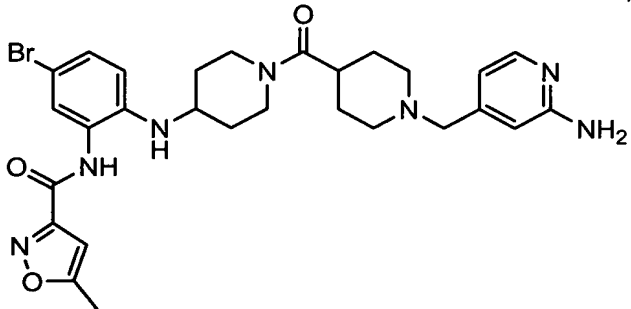
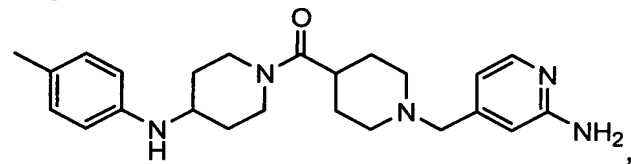
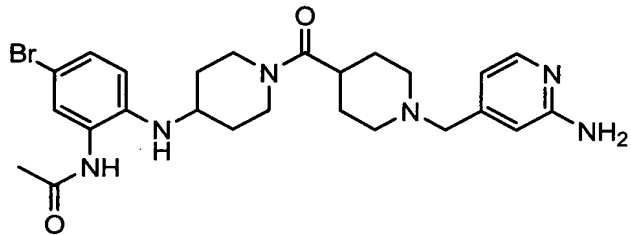
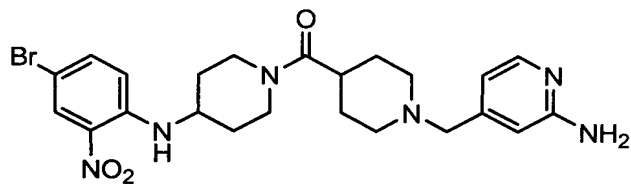
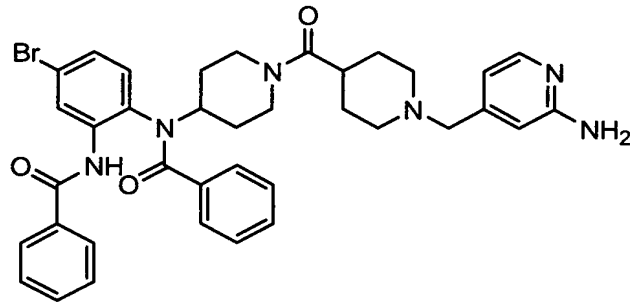
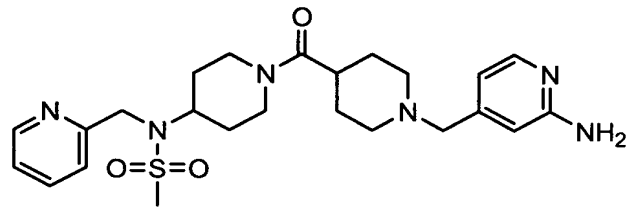


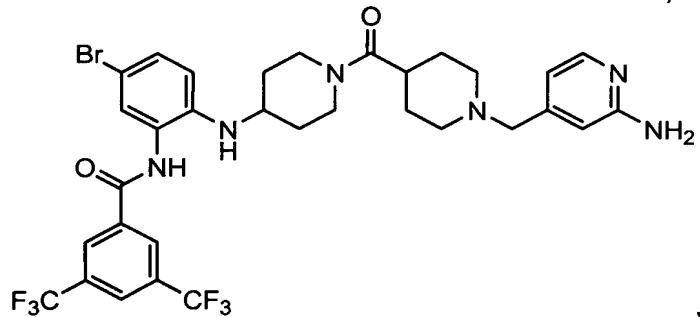
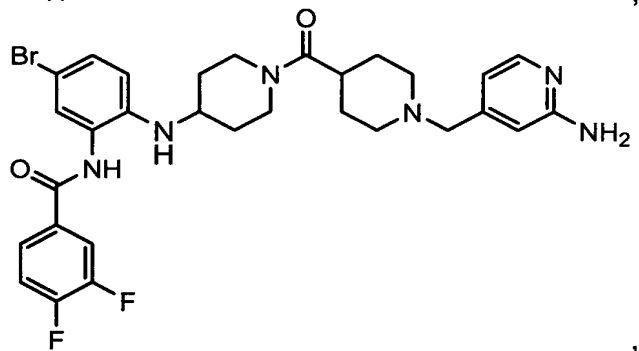
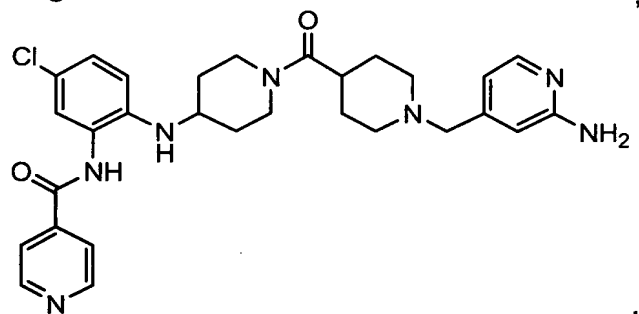
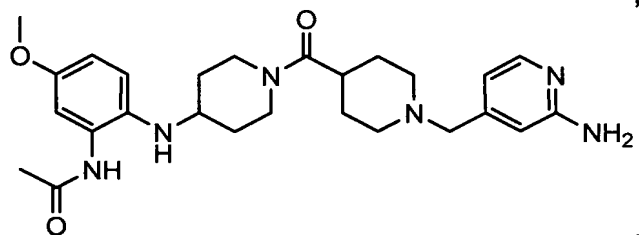
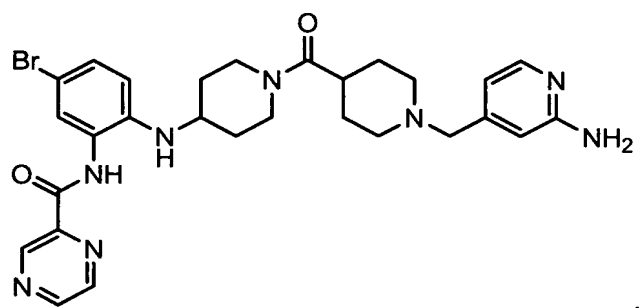


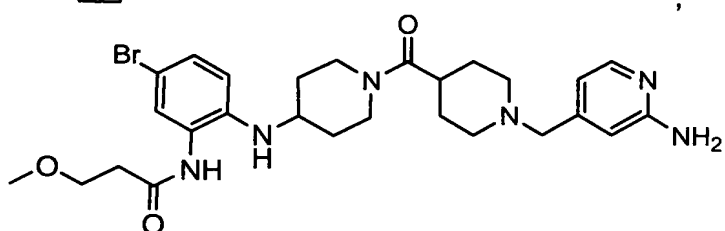
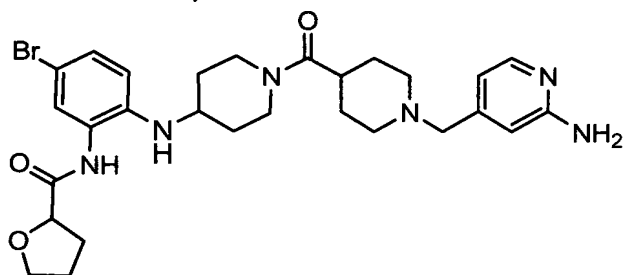
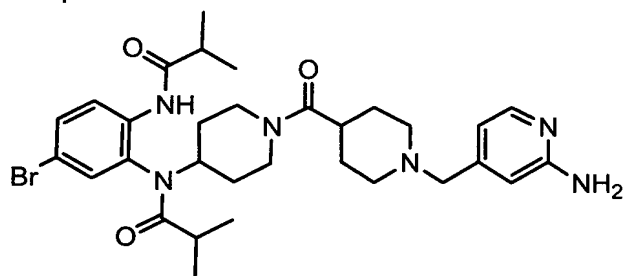
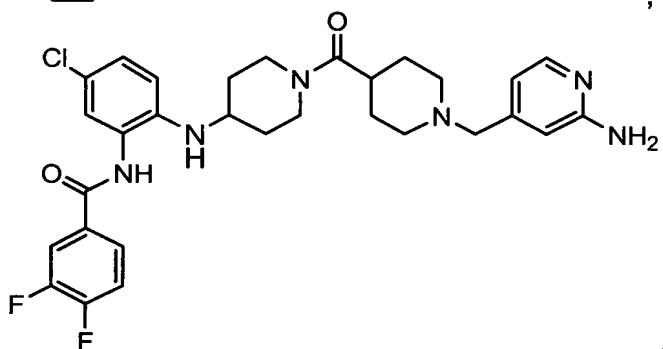
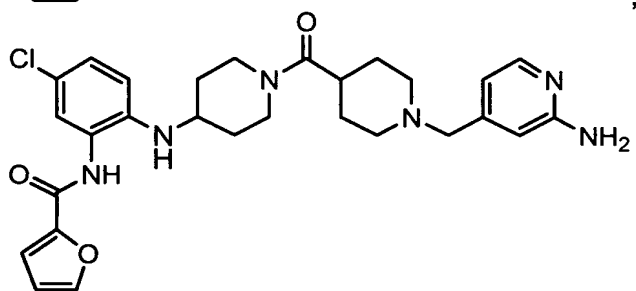
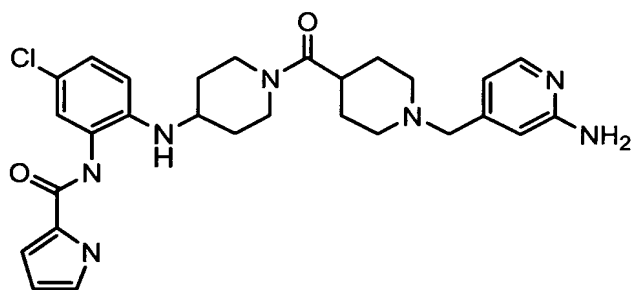


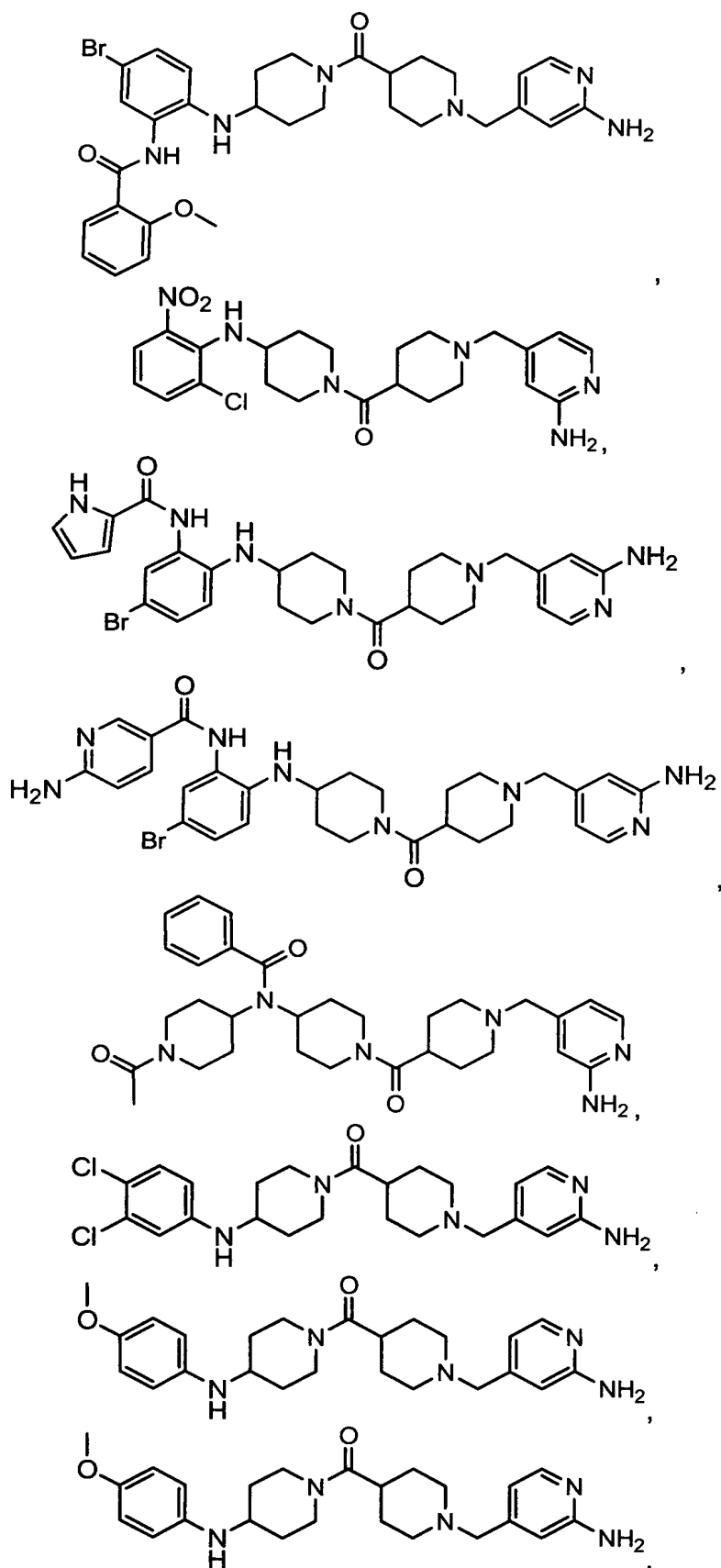


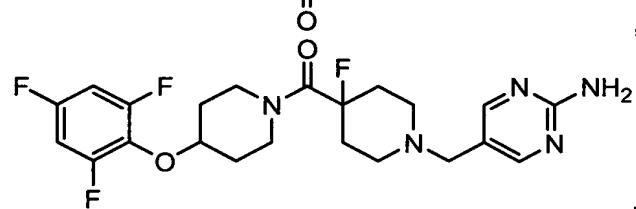
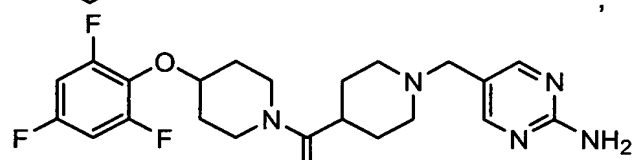
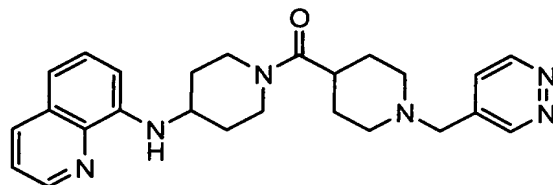
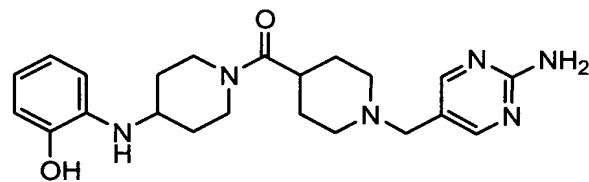
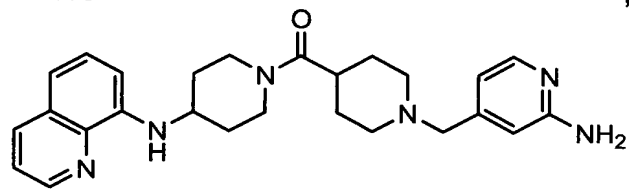
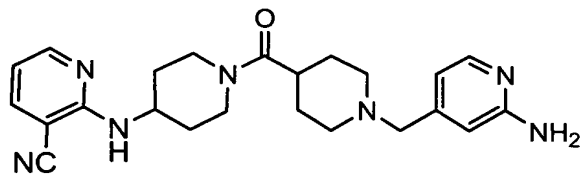
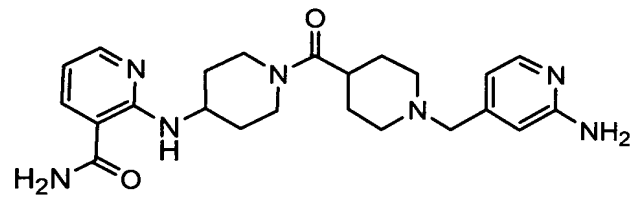
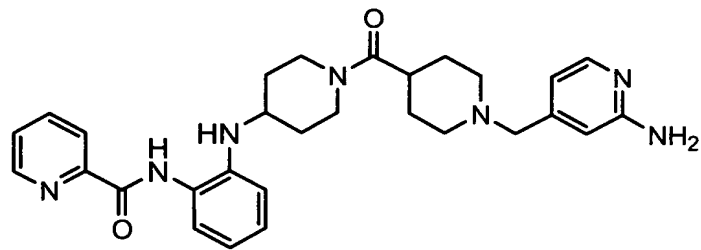


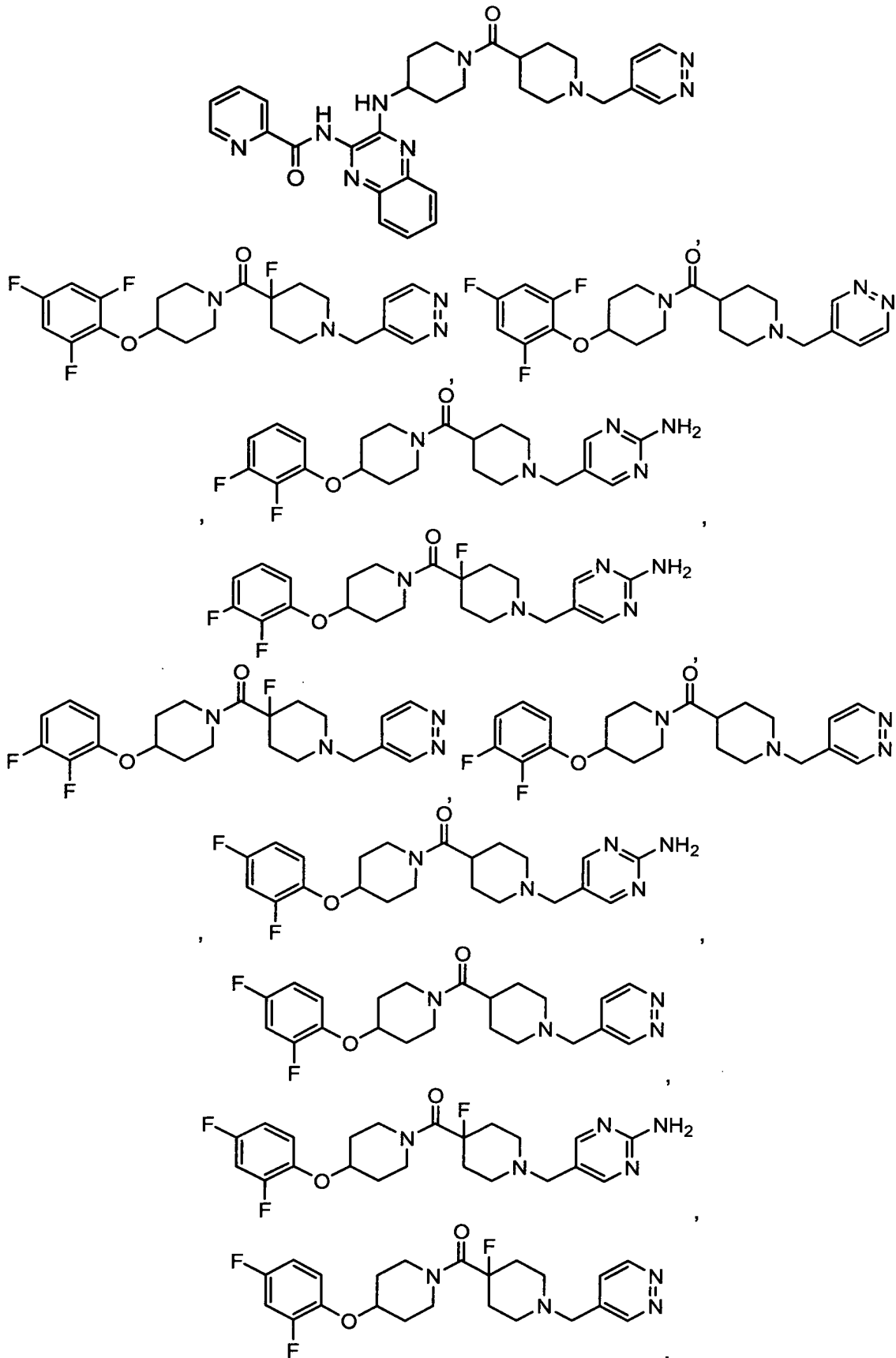


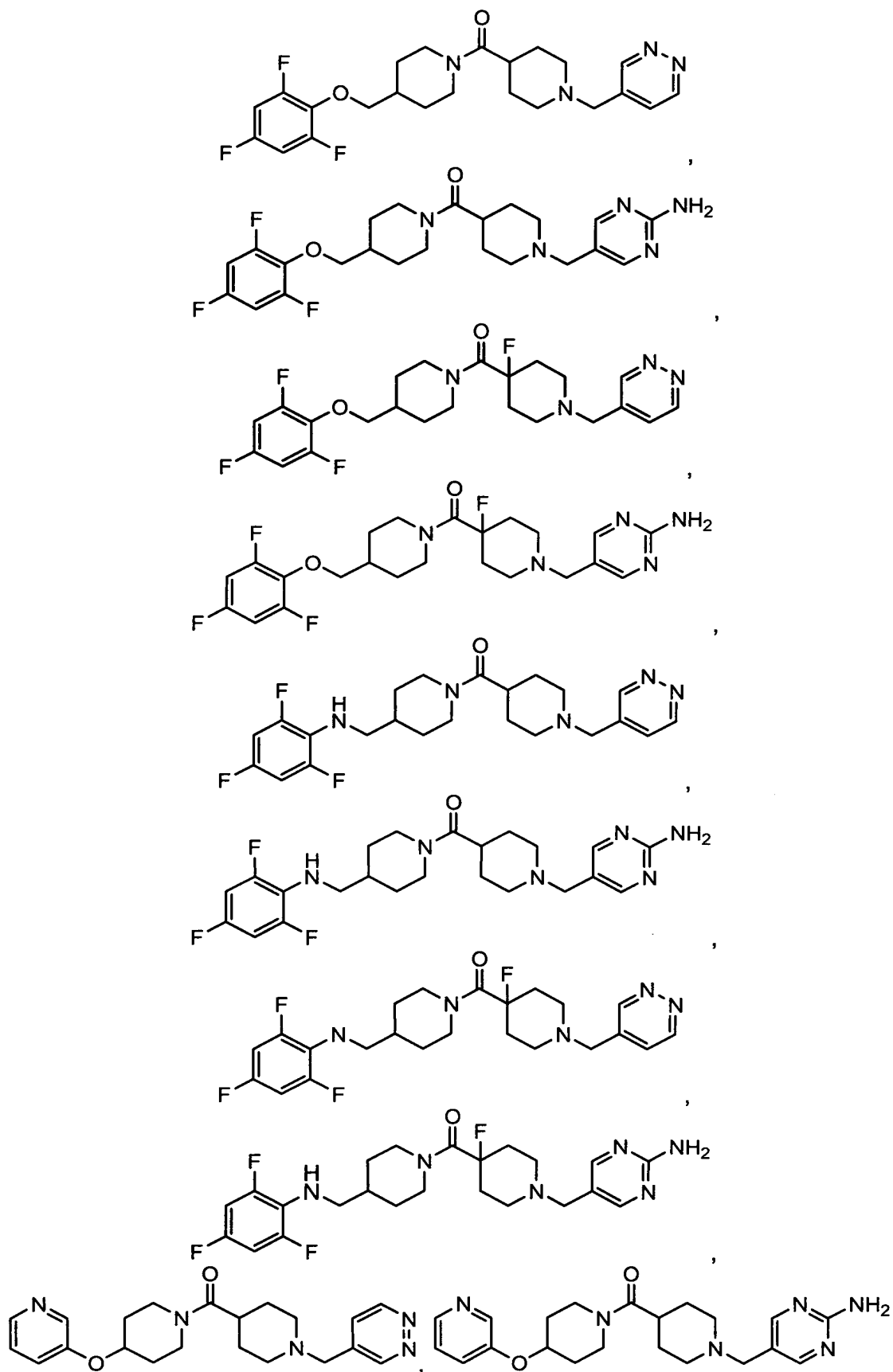


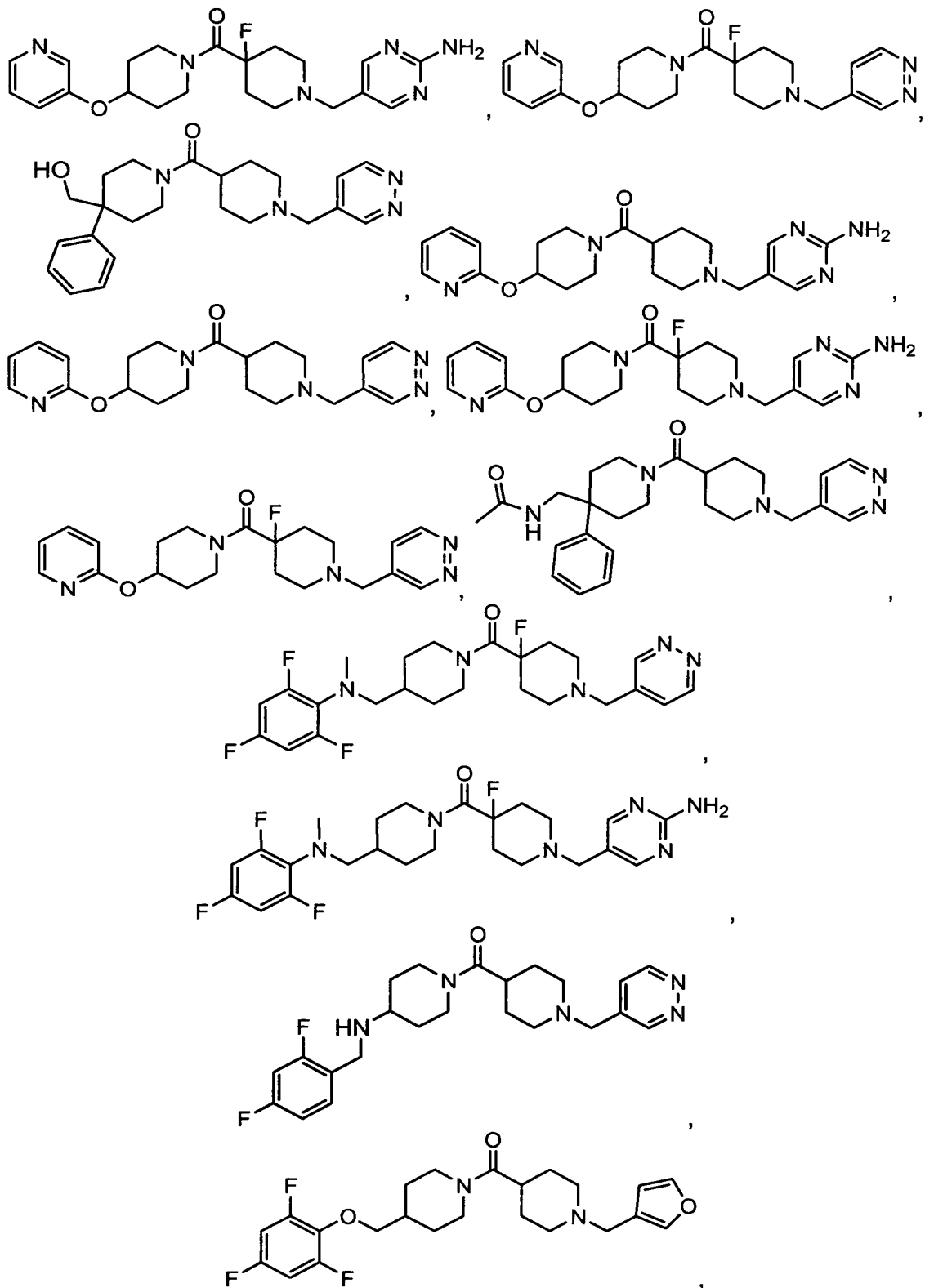


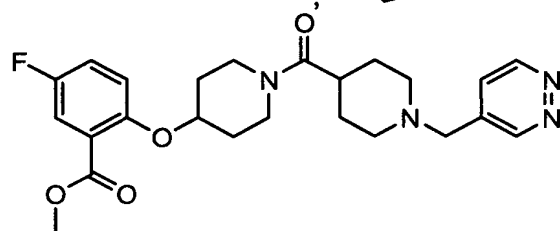
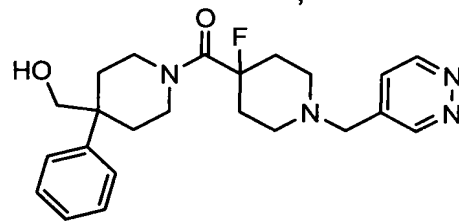
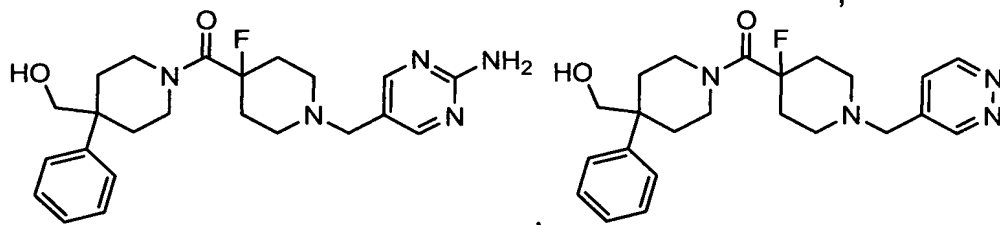
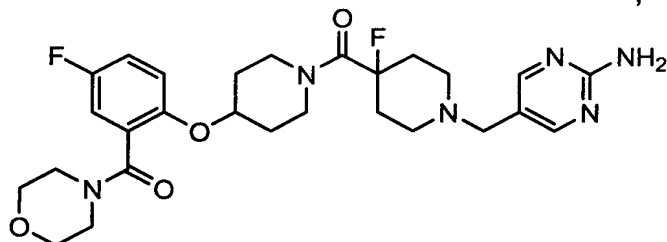
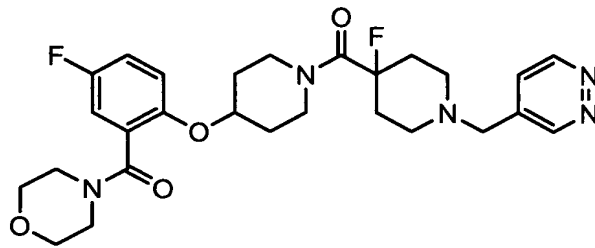
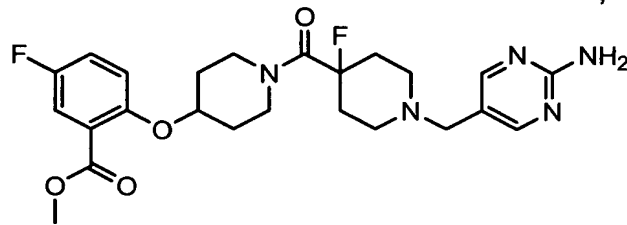
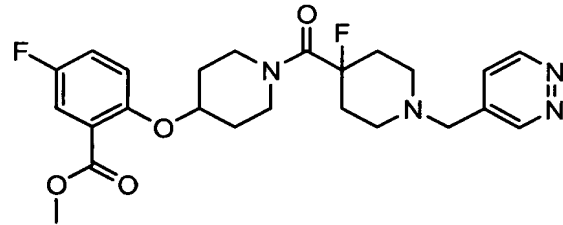
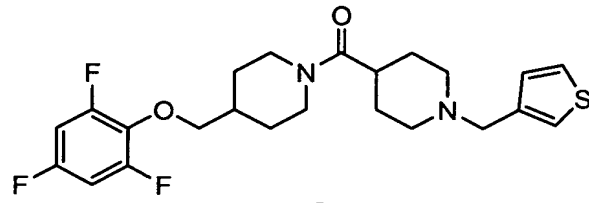


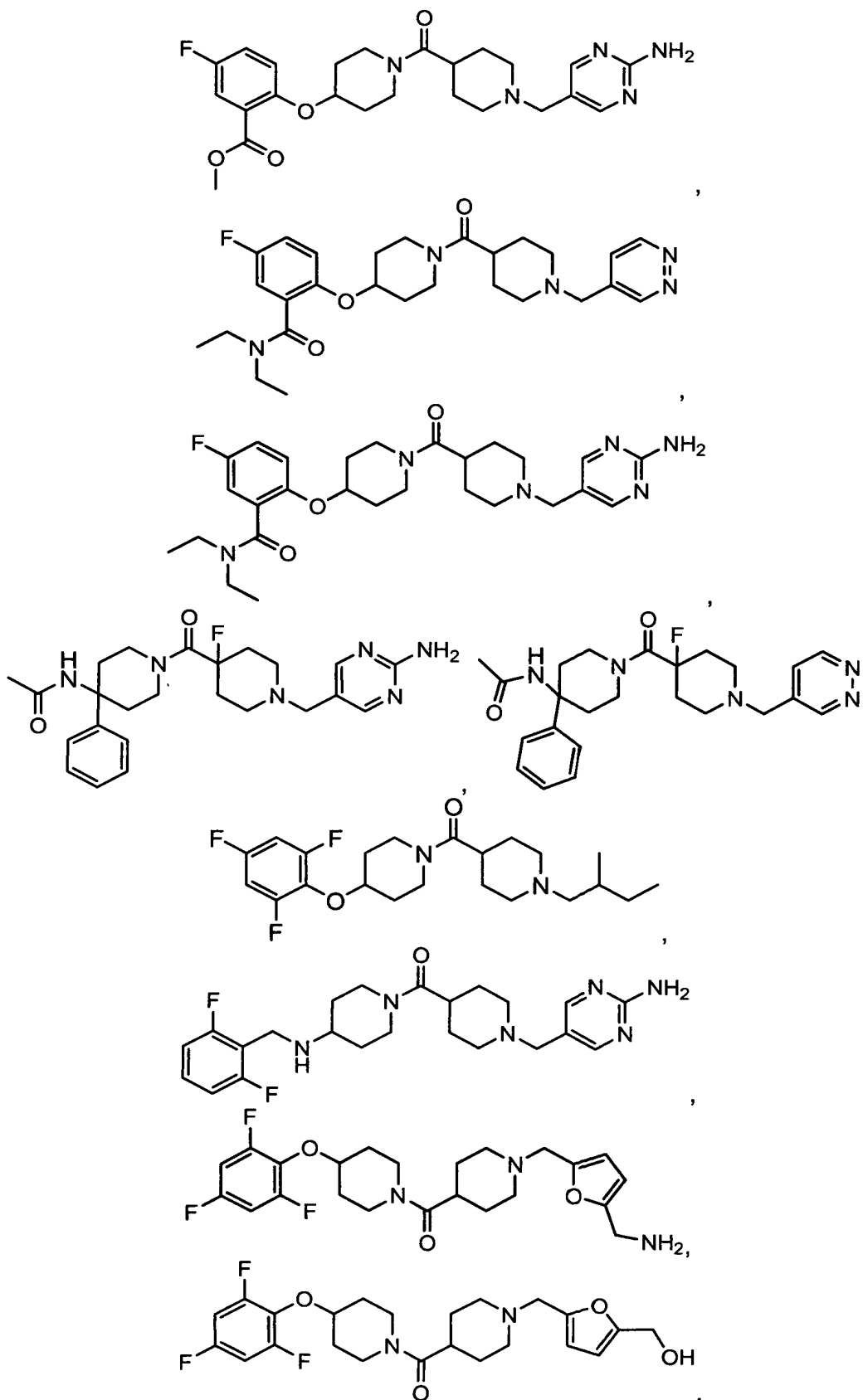




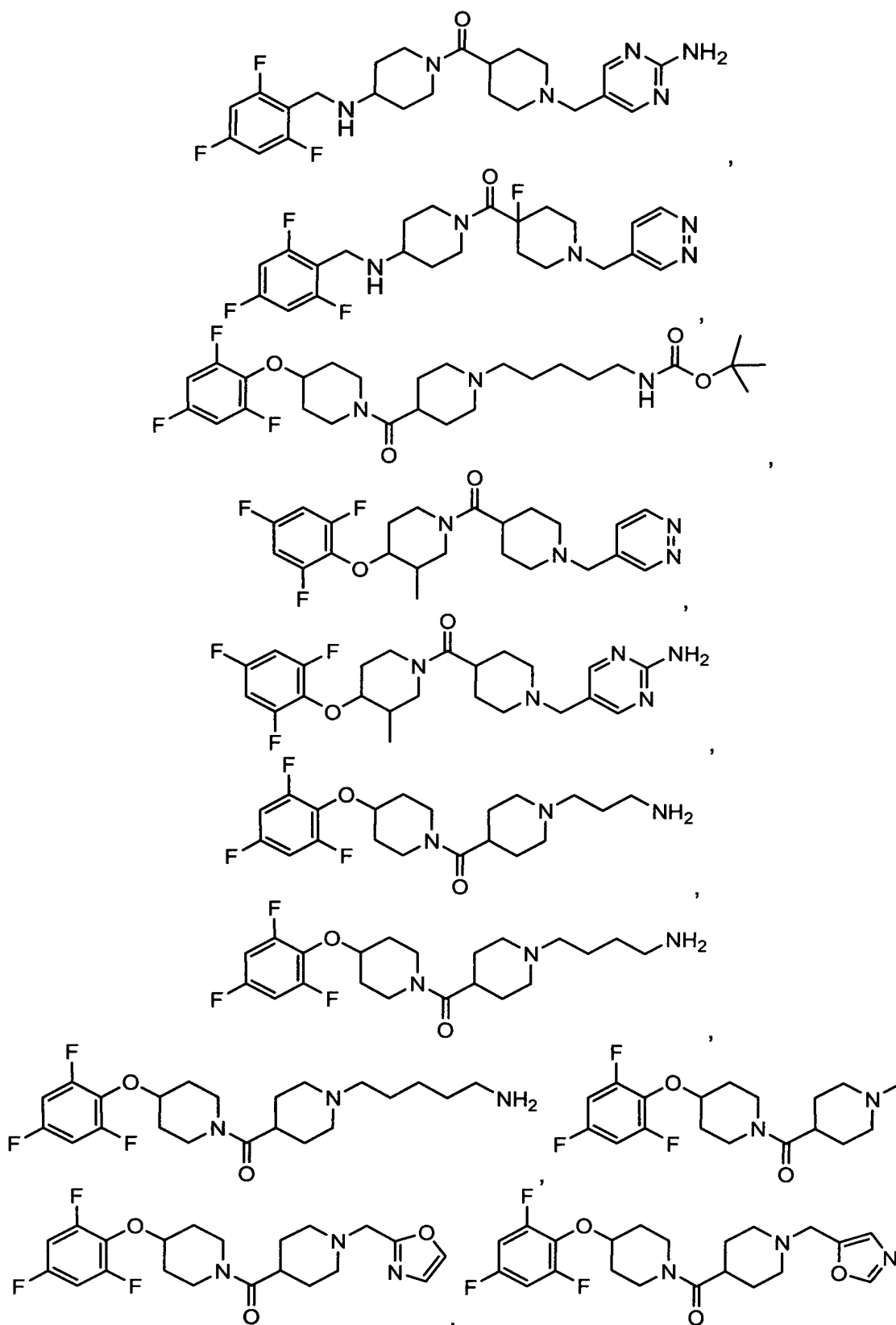


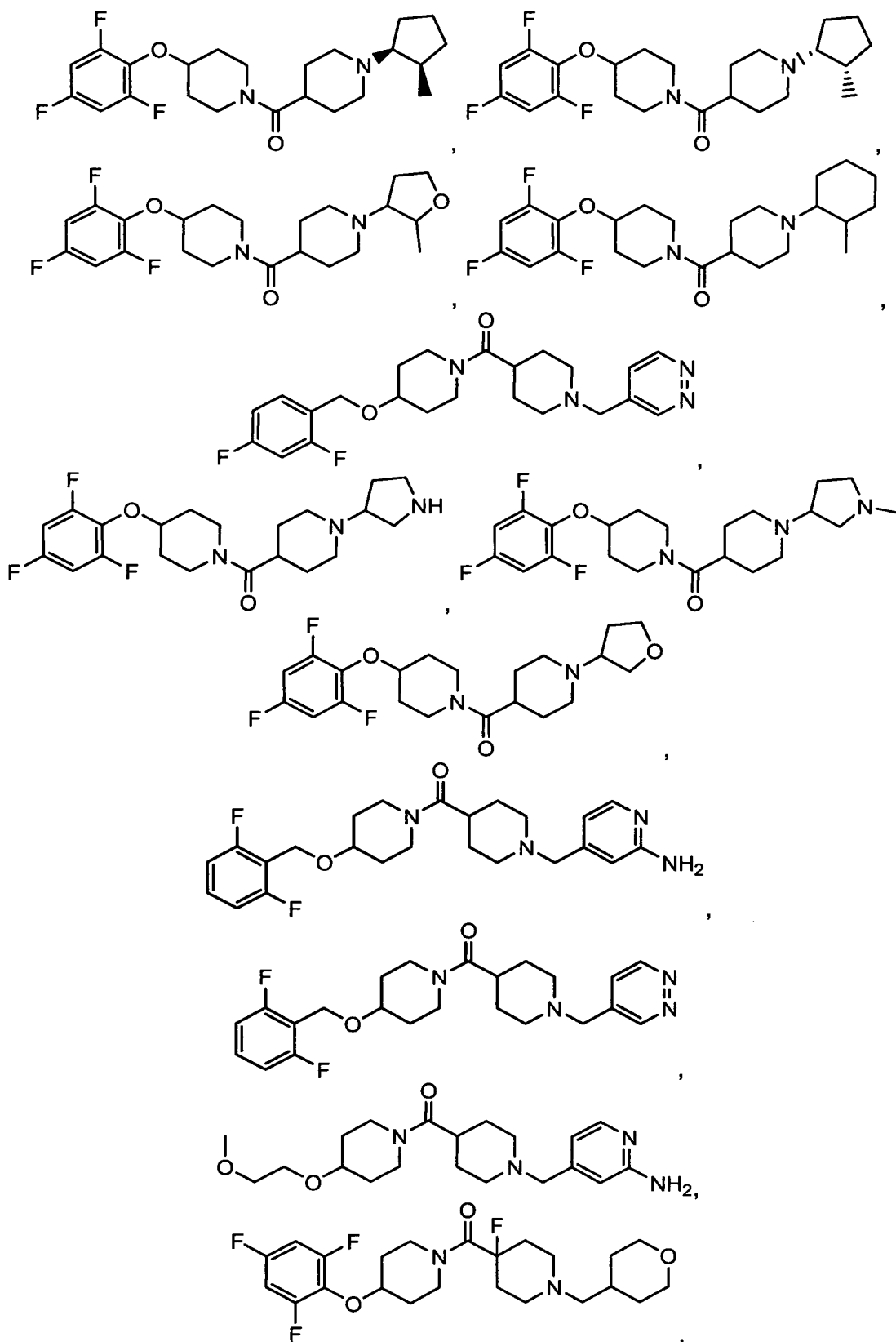


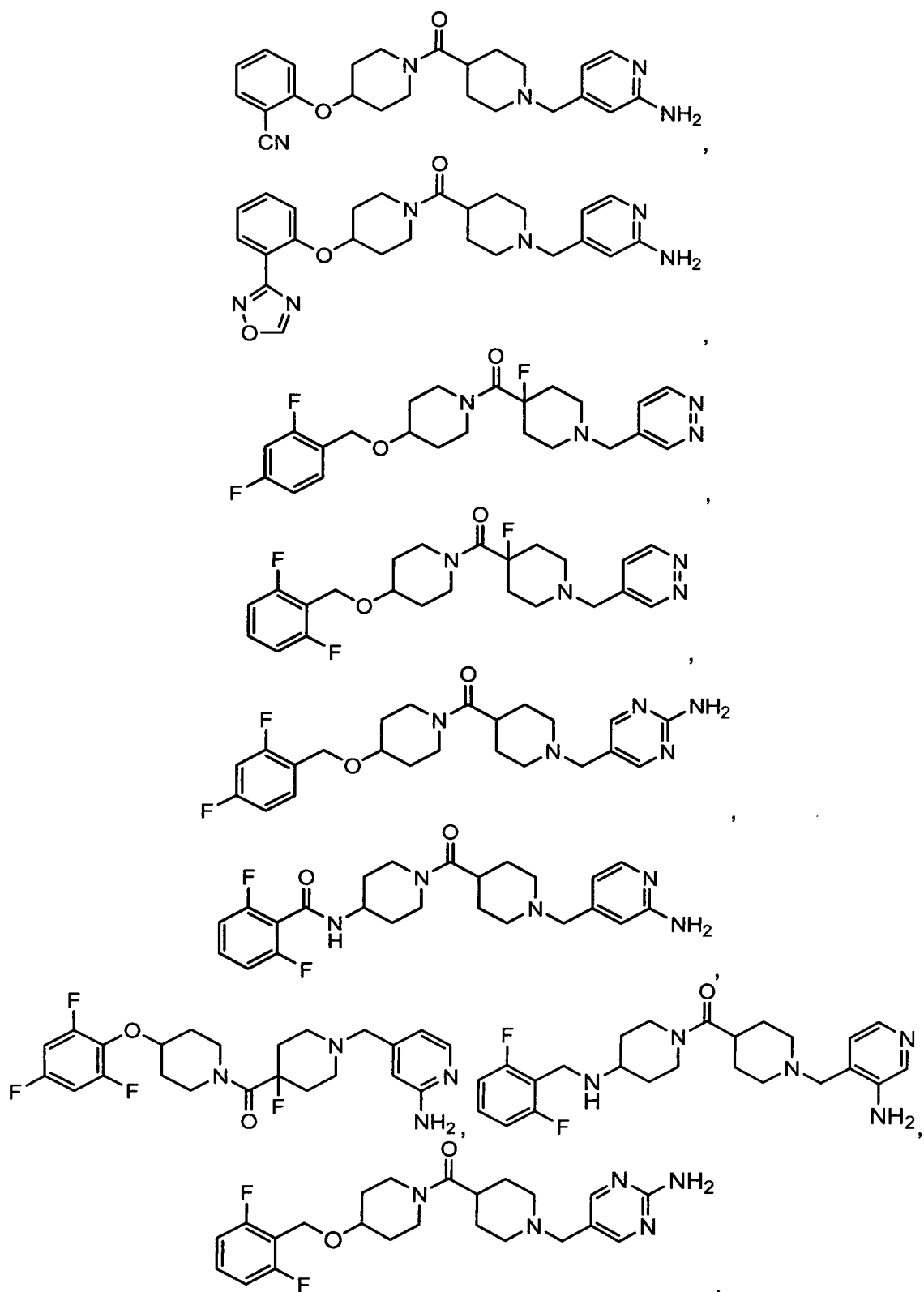


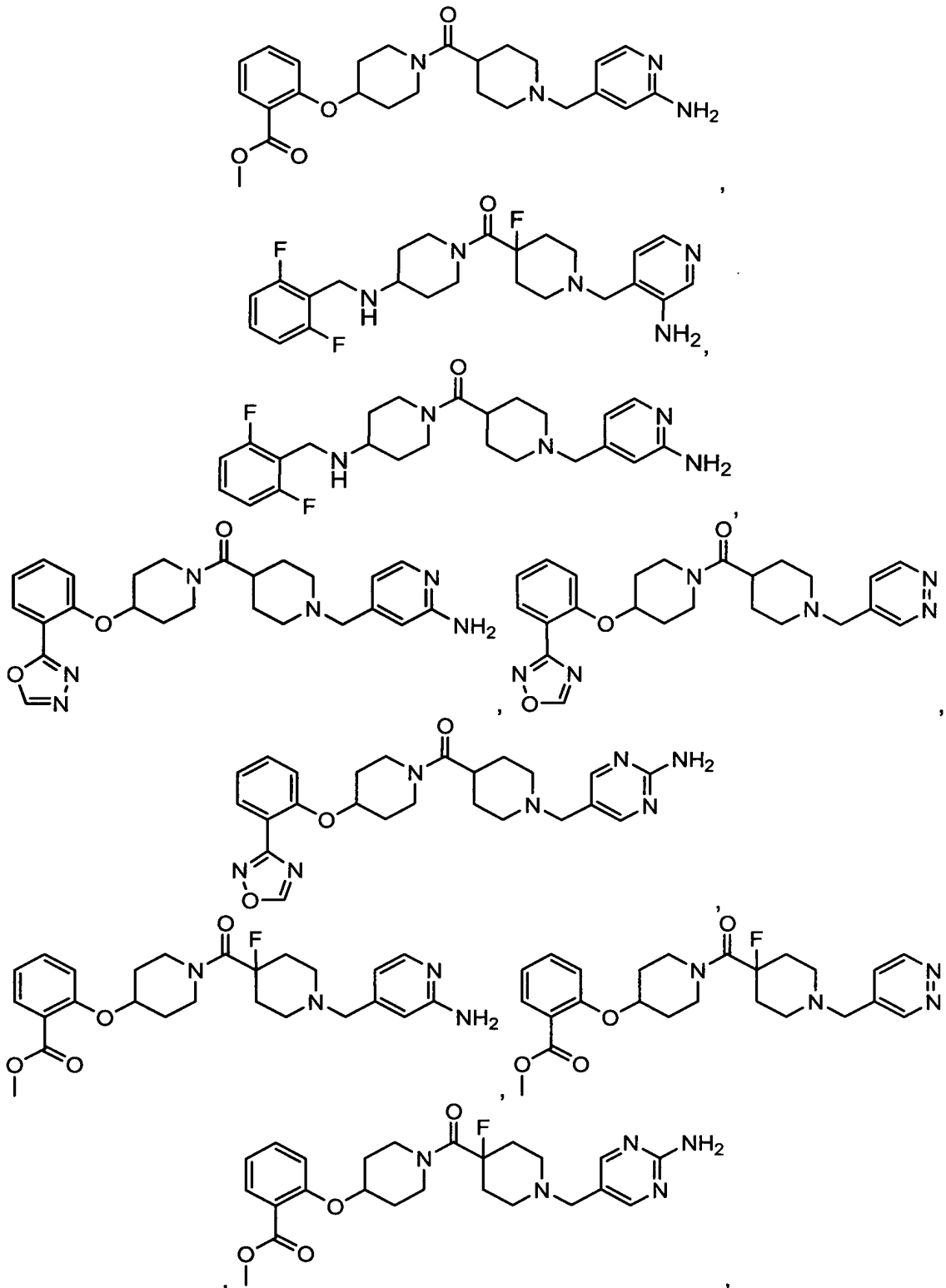


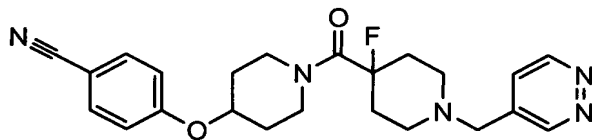
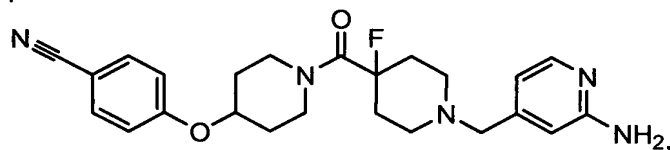
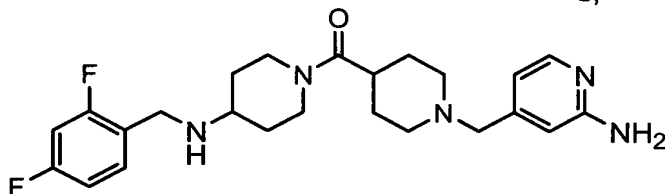
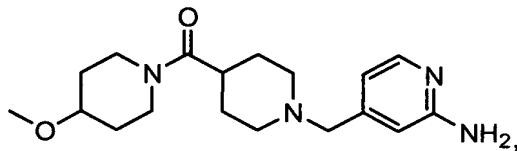
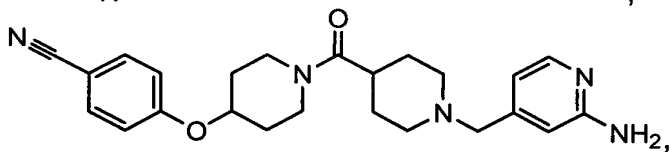
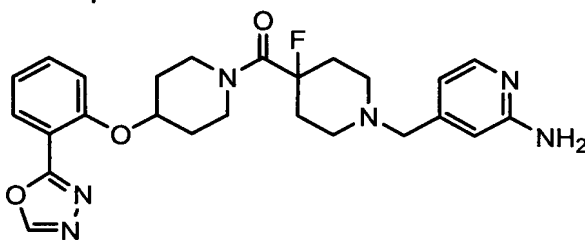
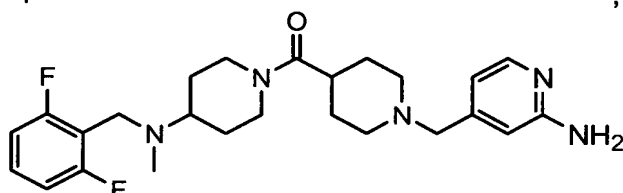
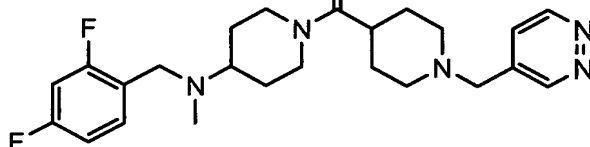
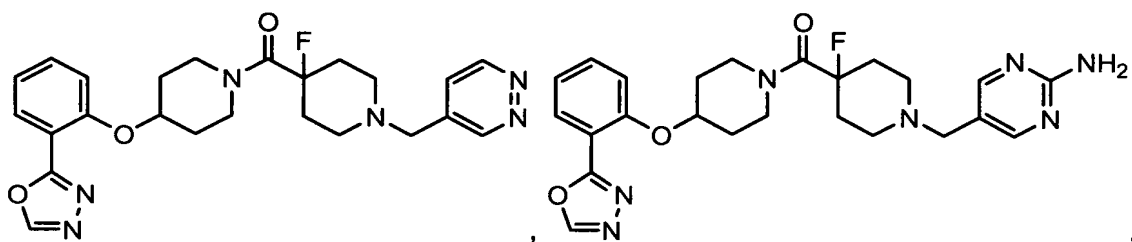


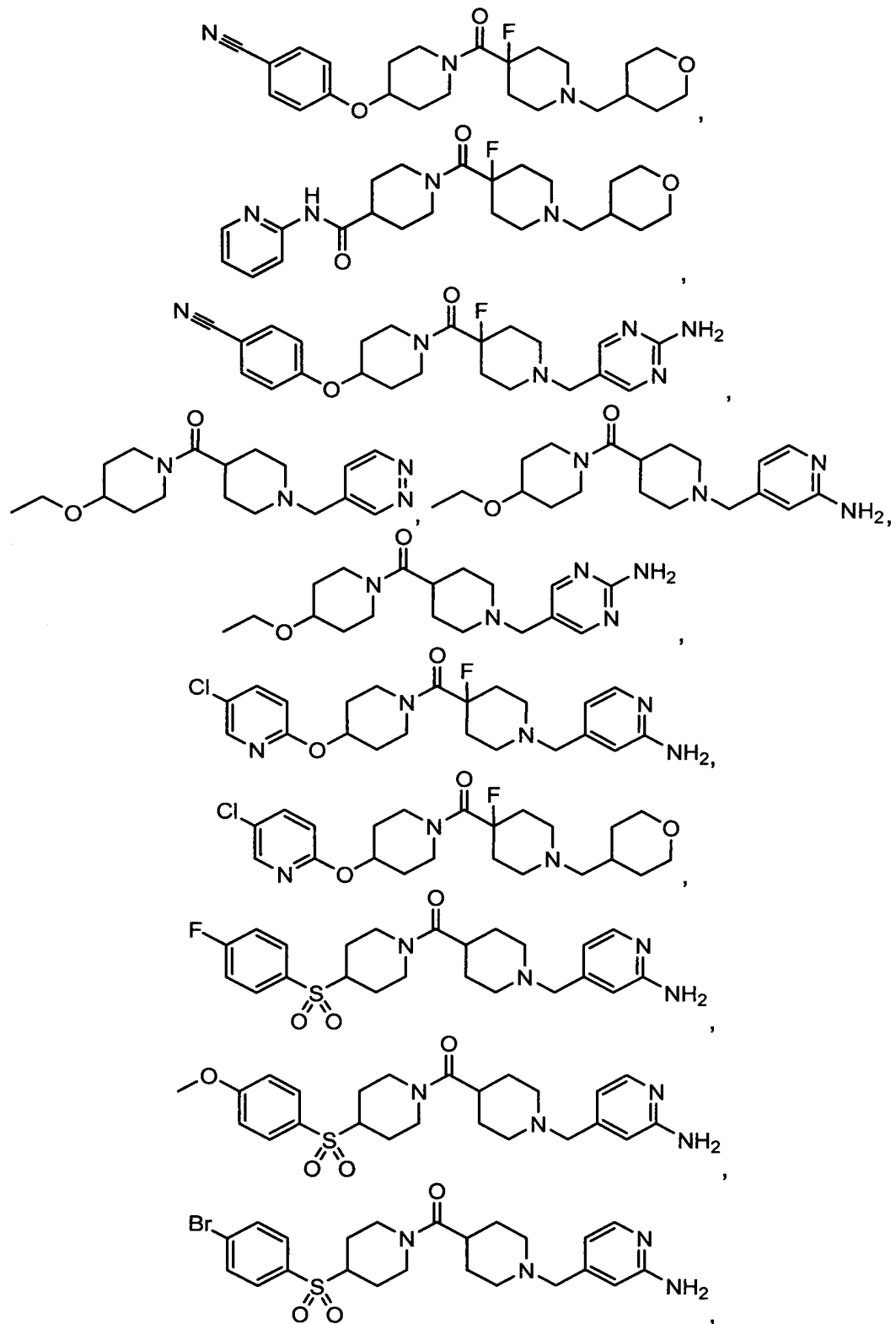


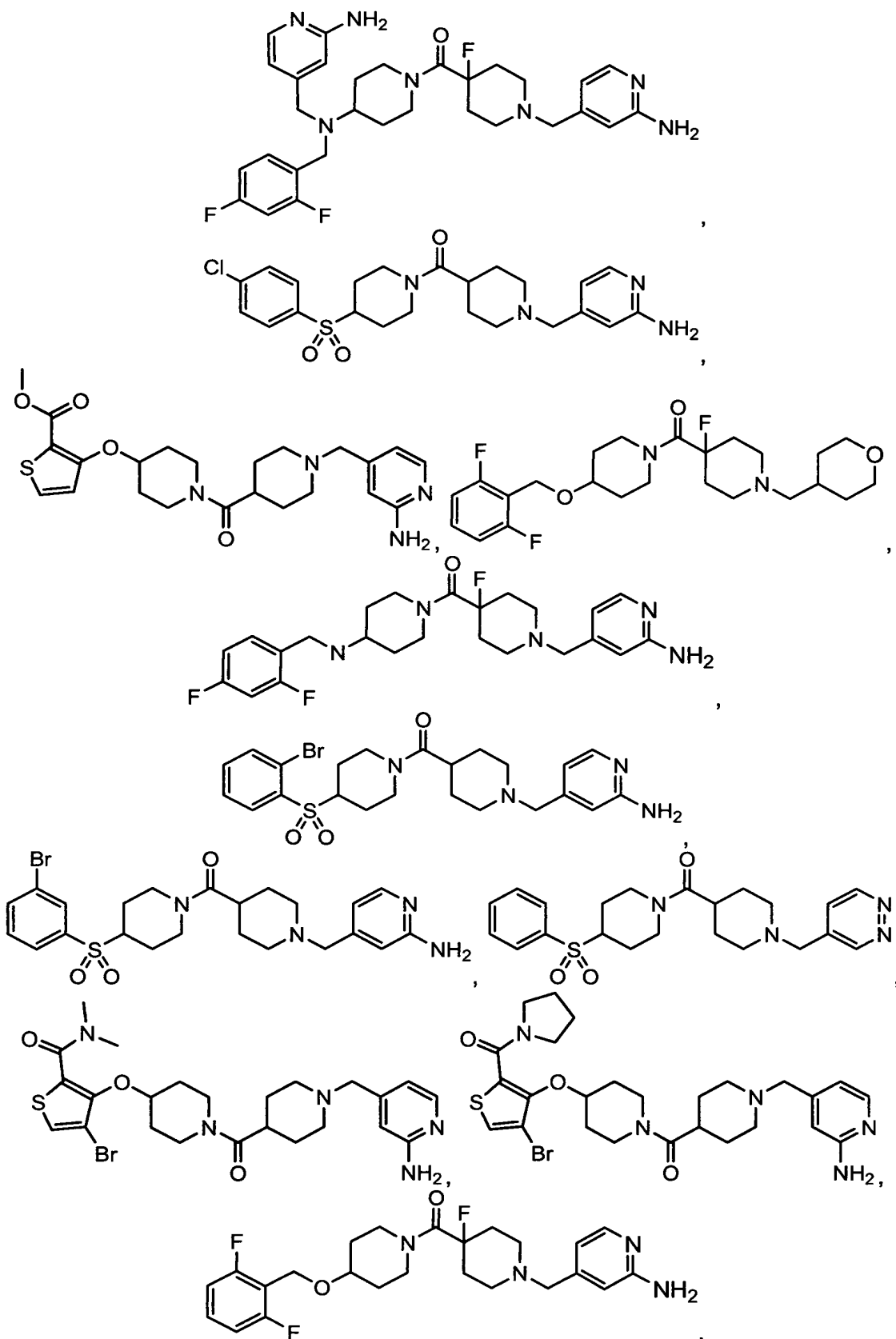


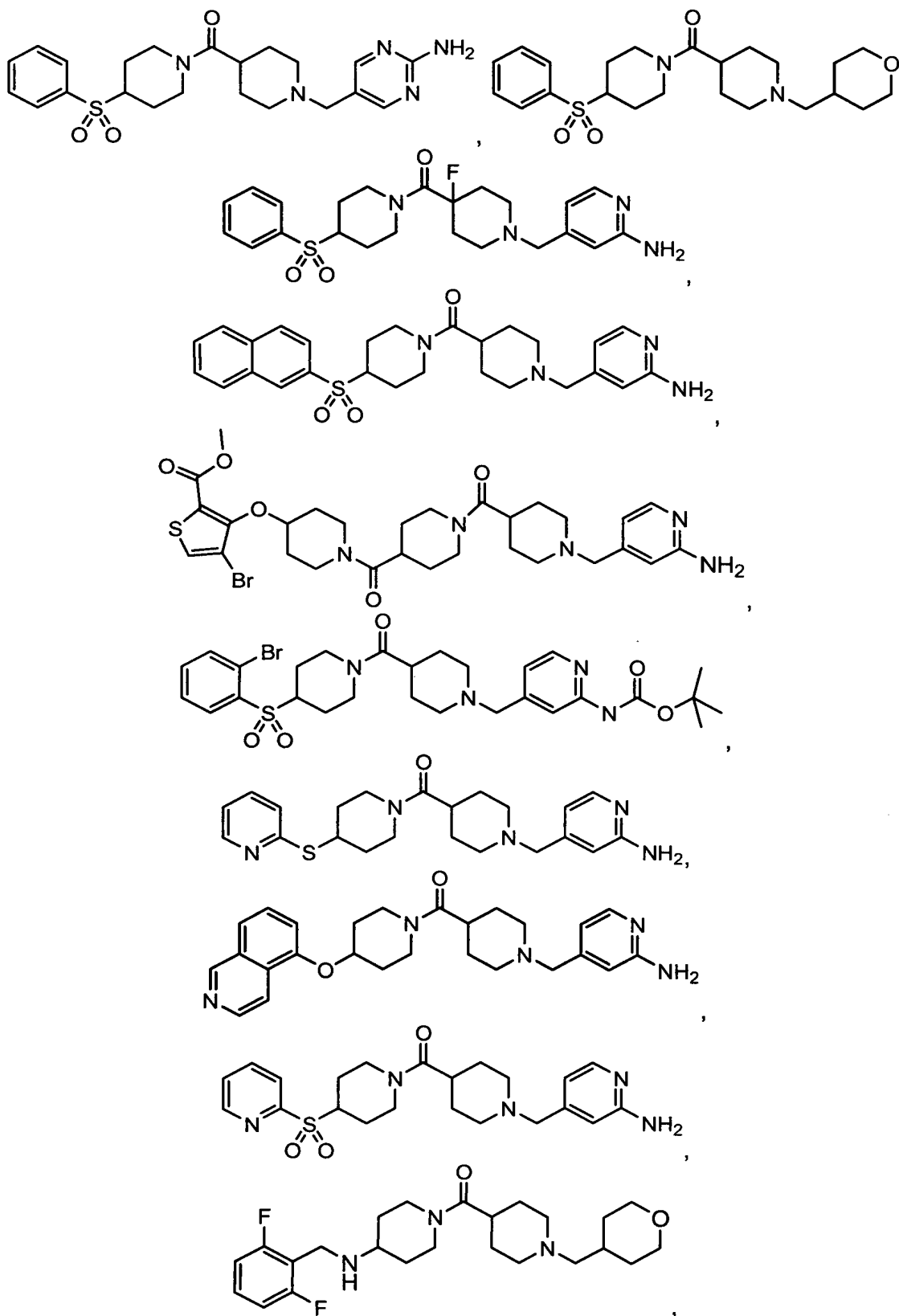


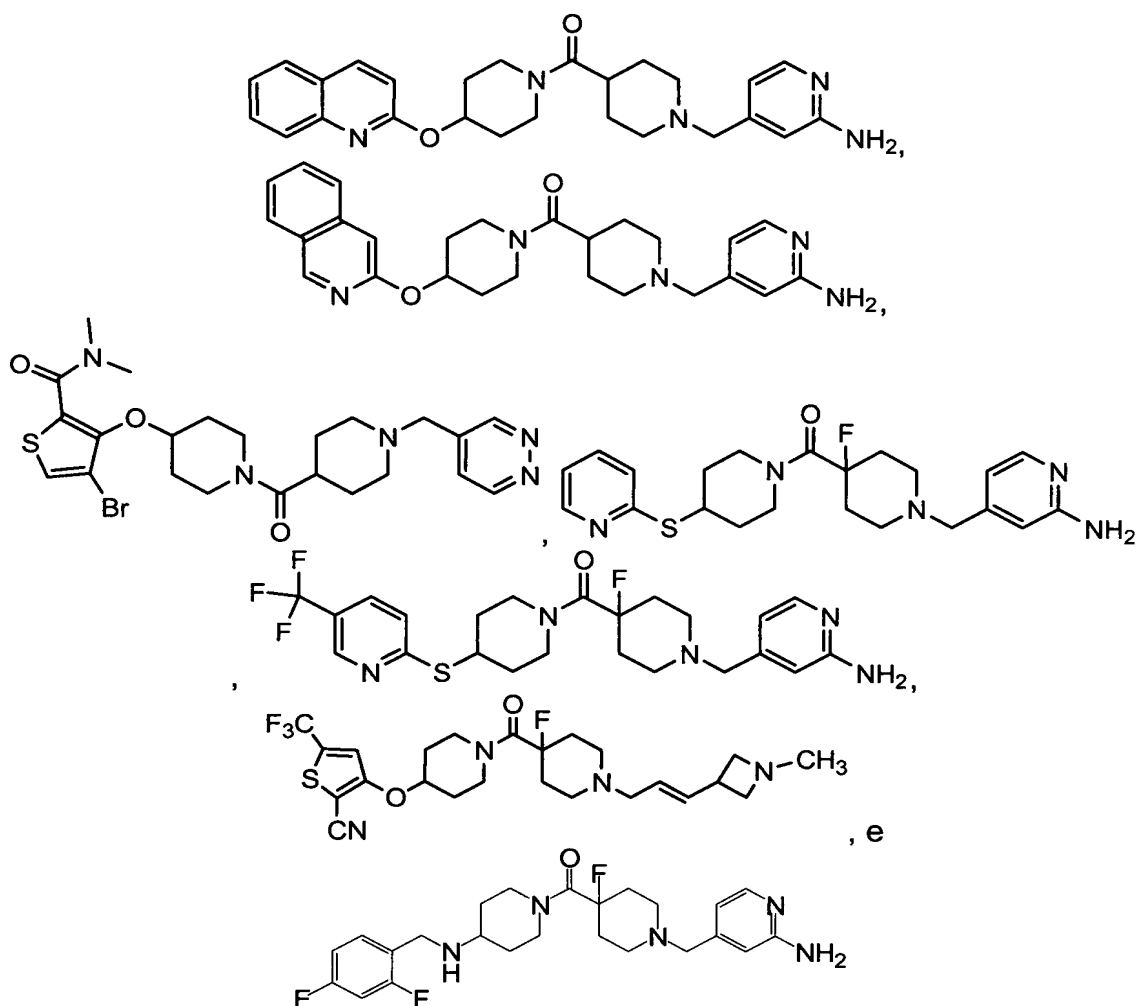




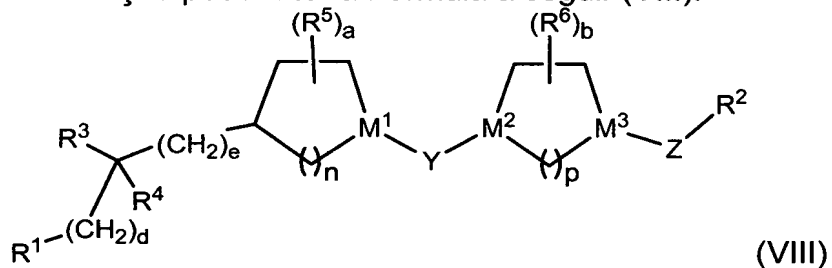






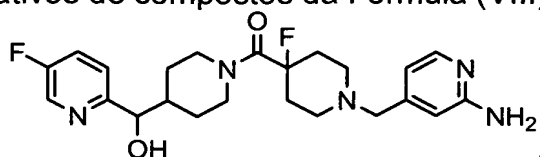


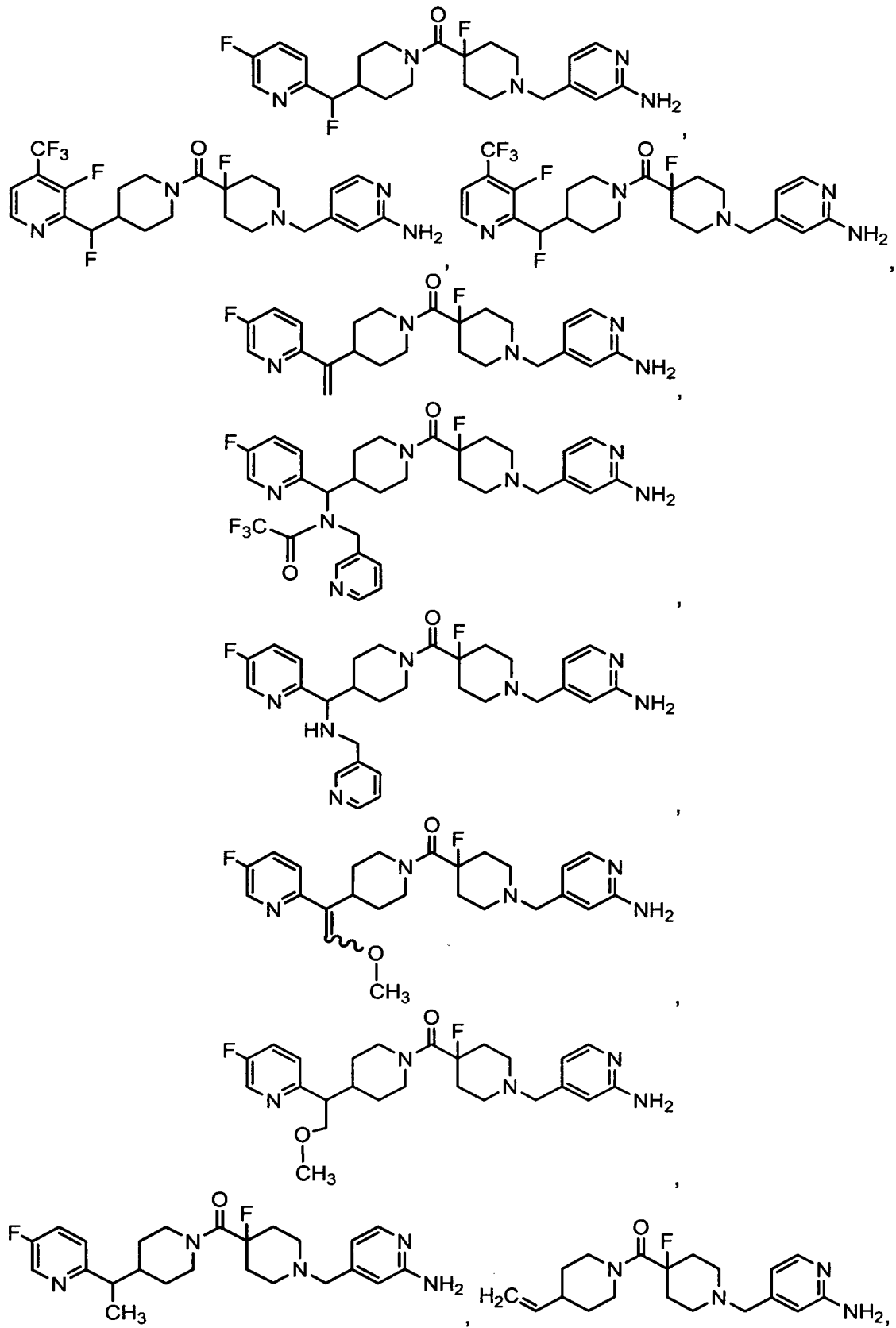
Em outra modalidade, os antagonistas de H<sub>3</sub>/agonistas inversos da presente invenção podem ter a Fórmula a seguir (VIII):

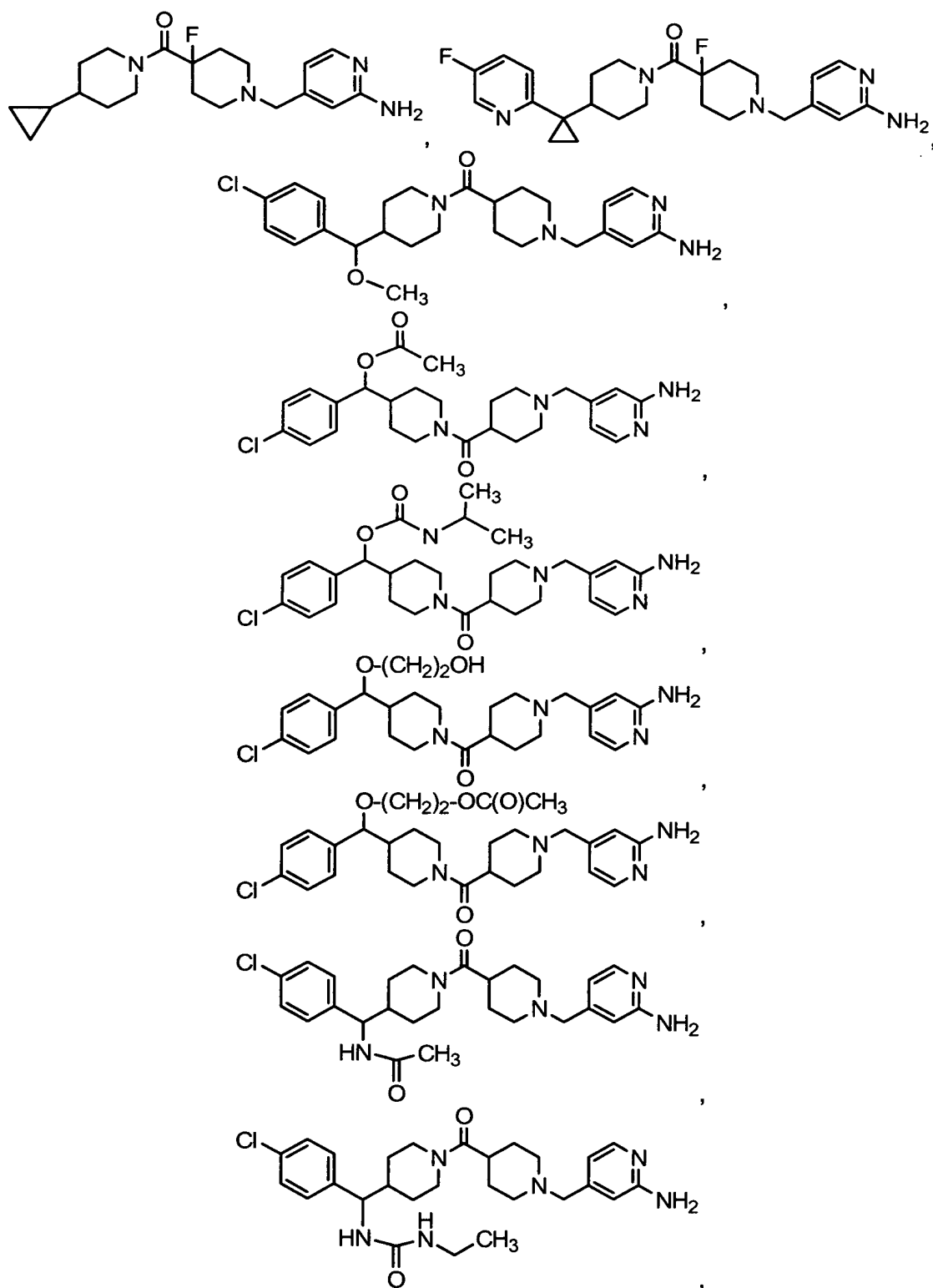


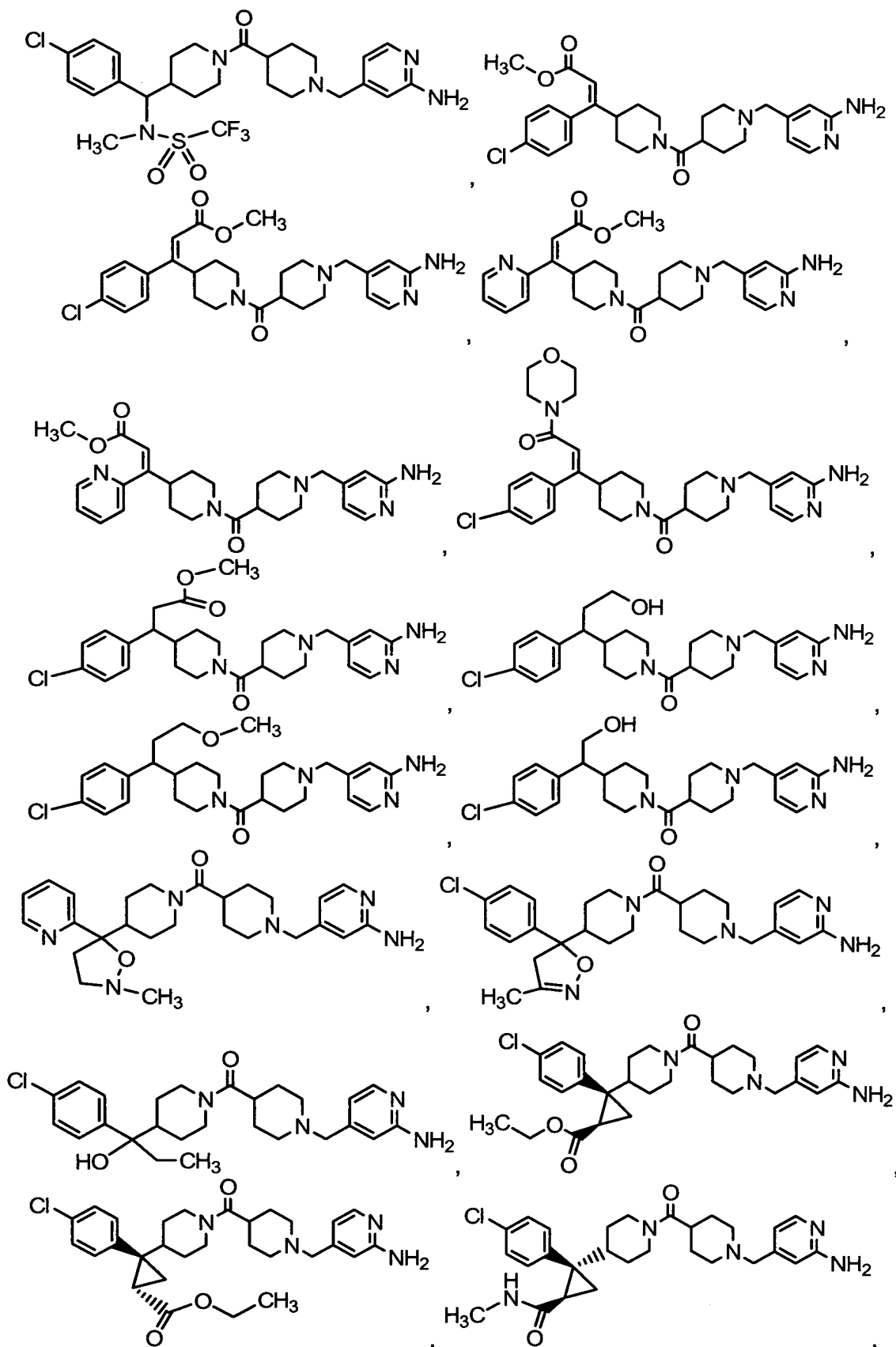
como descritos no Pedido provisório US N° 60/692.175, depositado em 20 de junho de 2005, e que é aqui incorporado por referência em sua totalidade.

5 Exemplos não-limitativos de compostos da Fórmula (VIII) incluem:

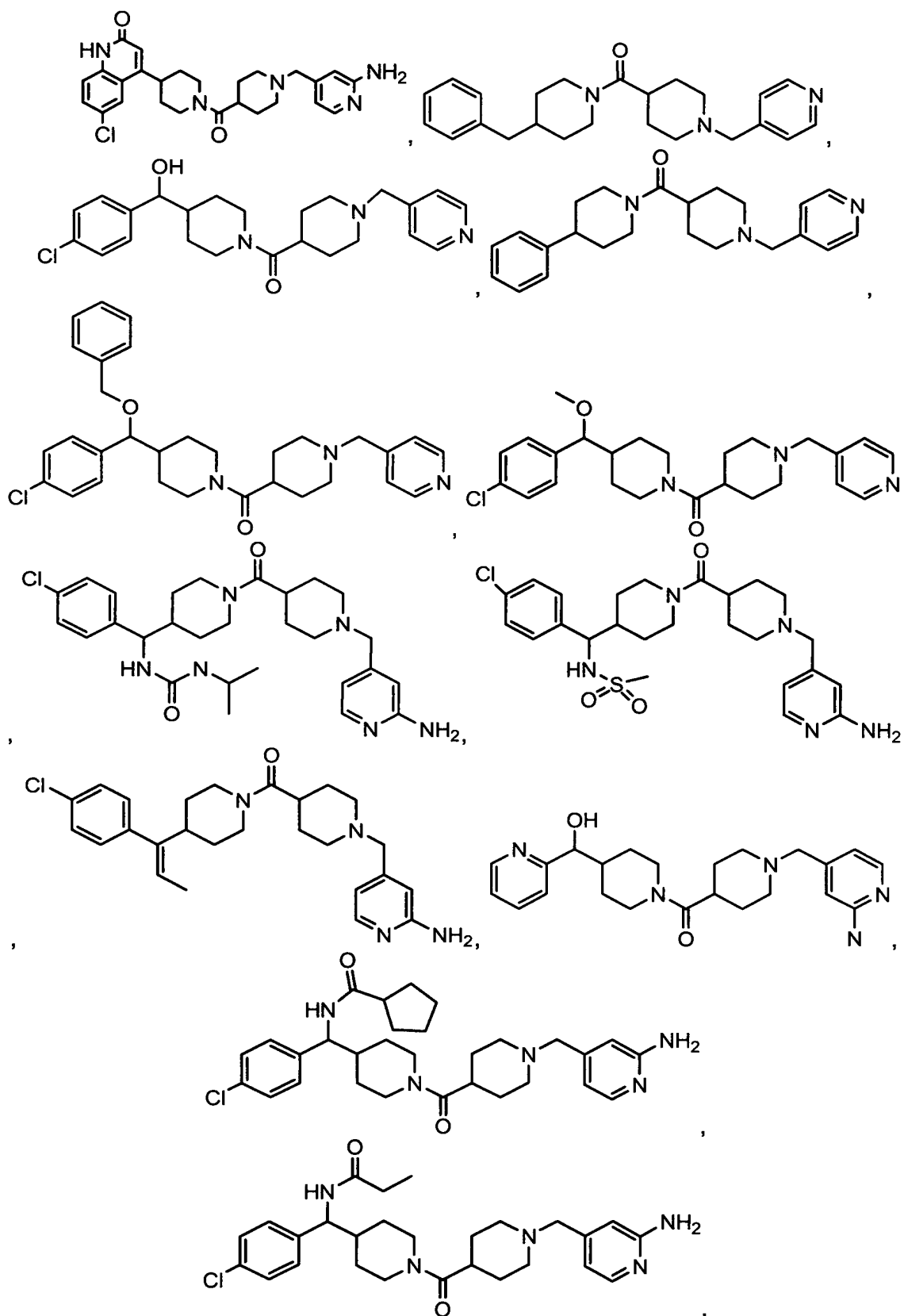


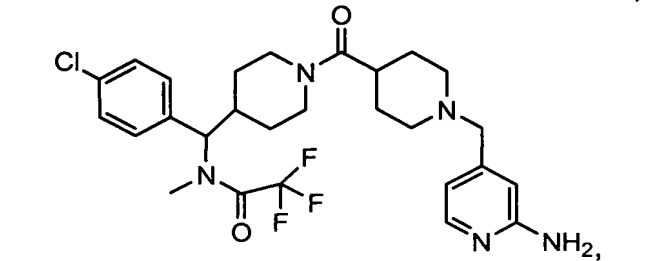
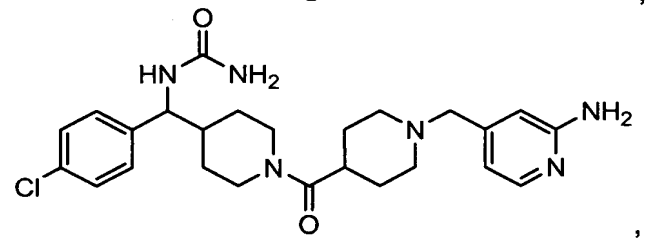
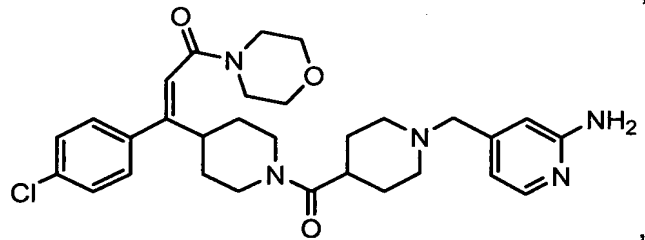
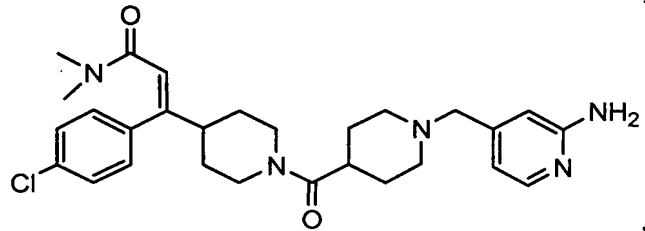
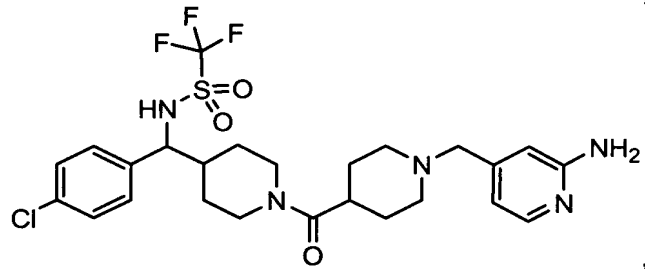
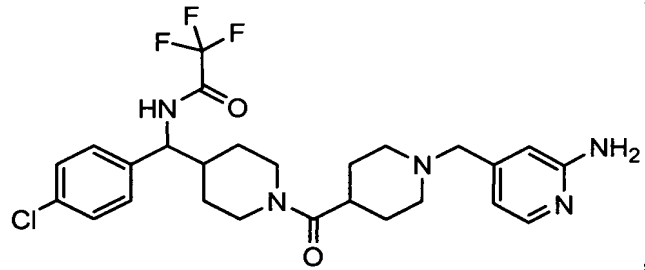
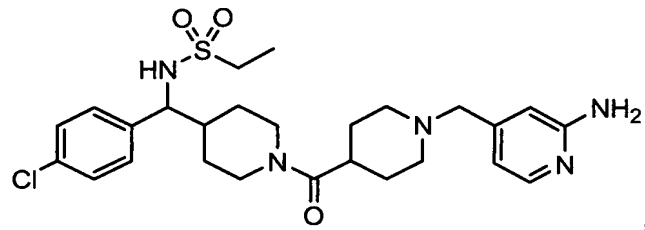


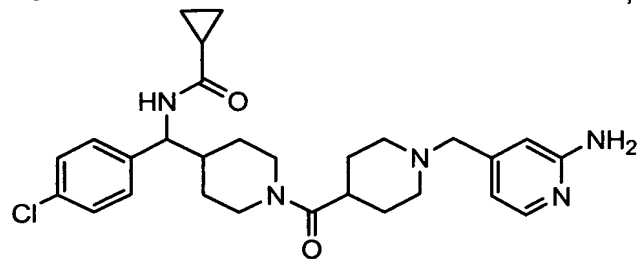
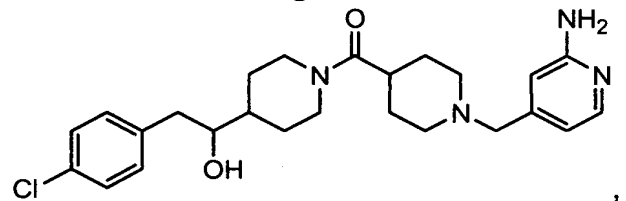
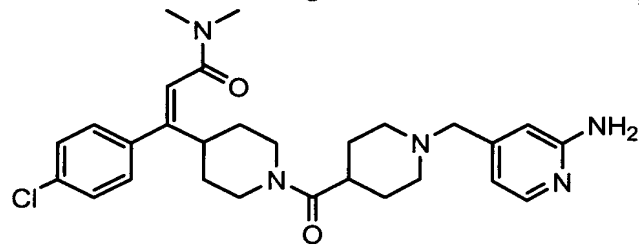
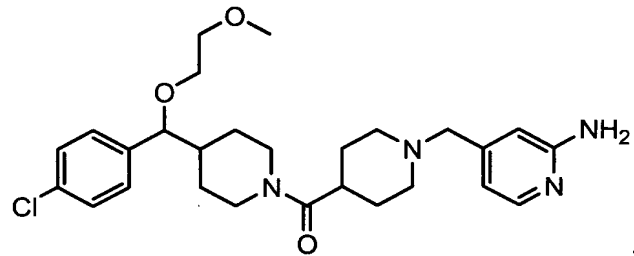
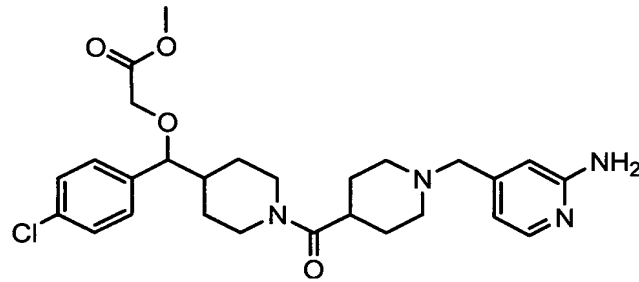
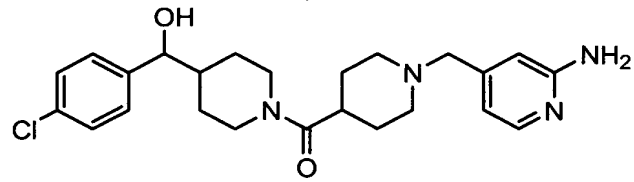
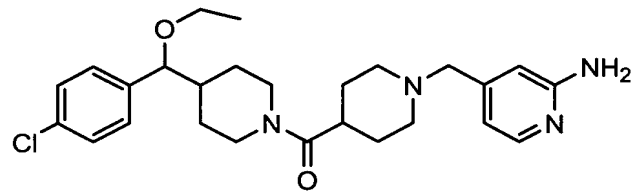


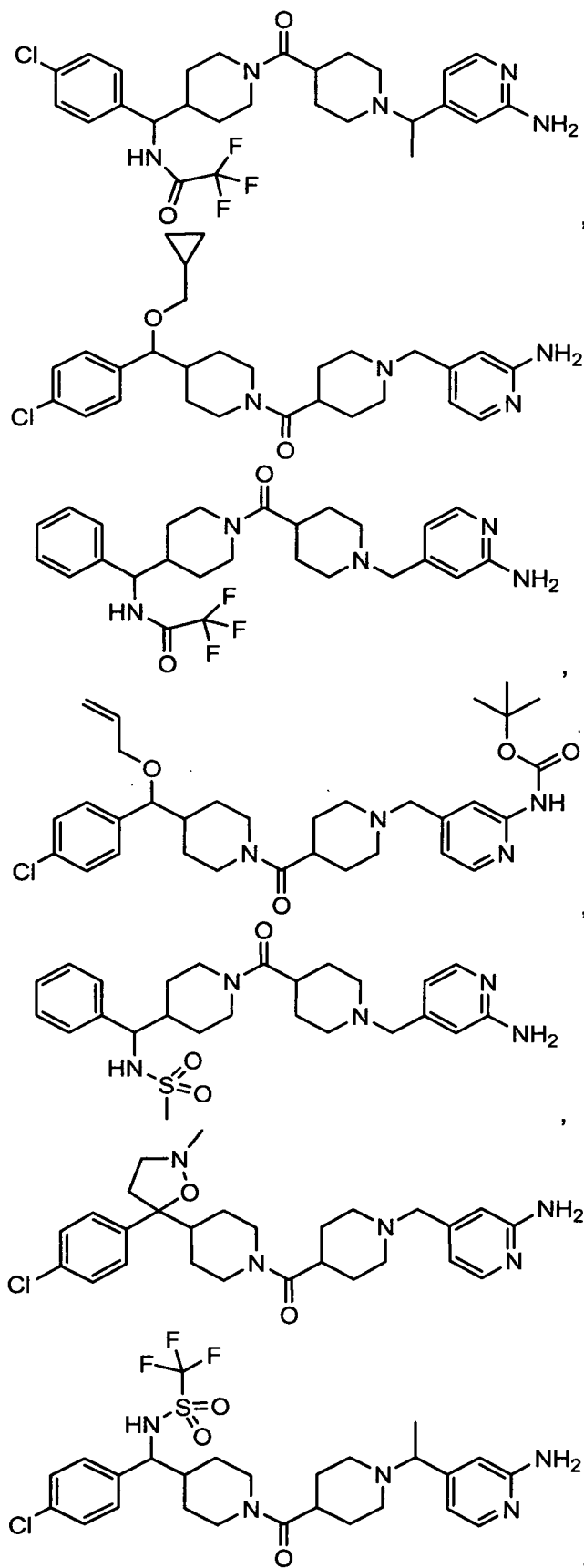


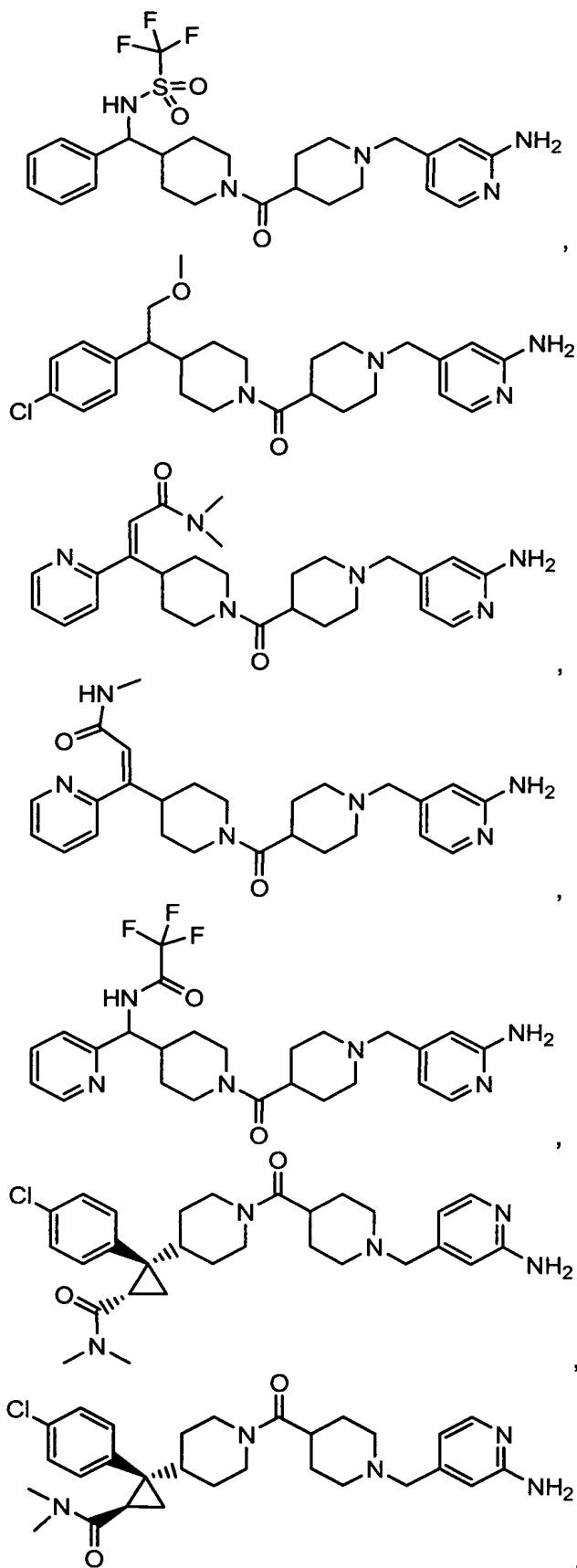


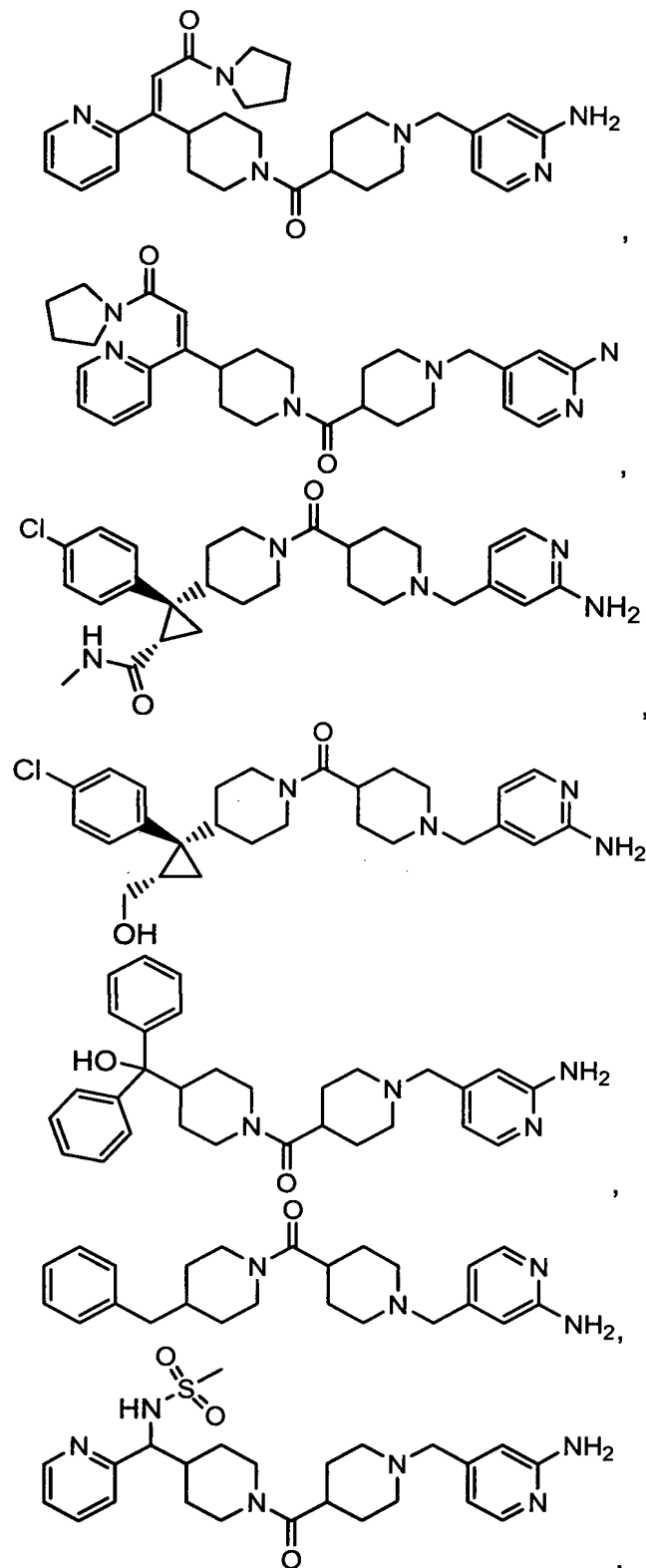


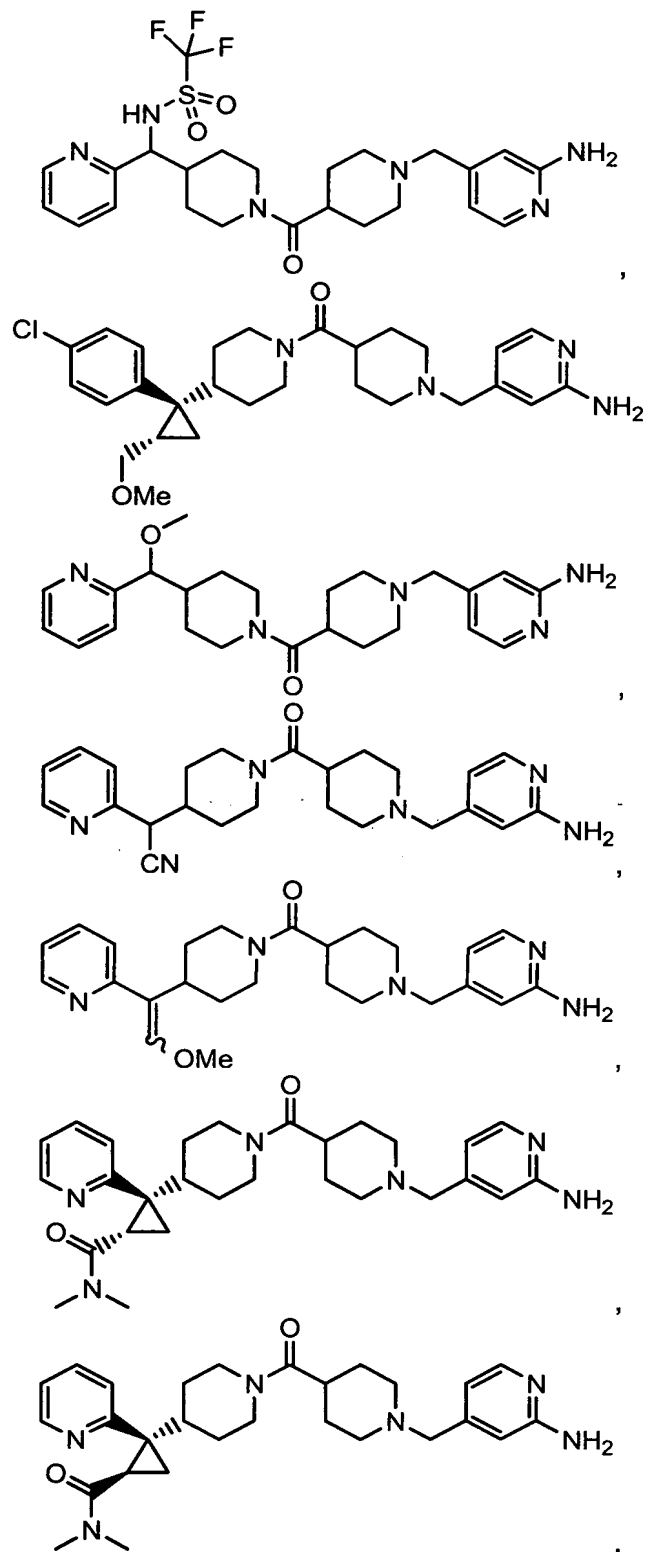


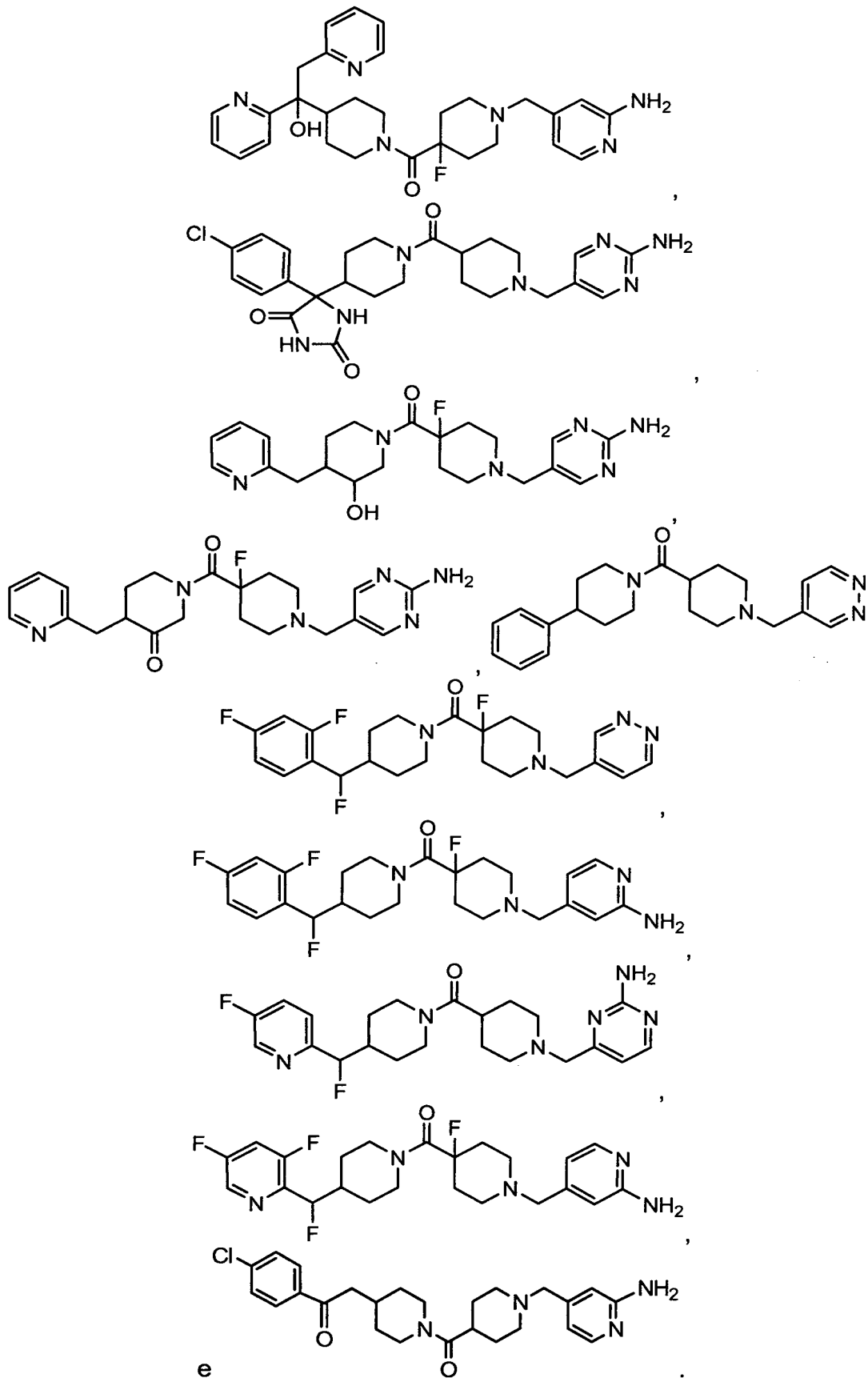








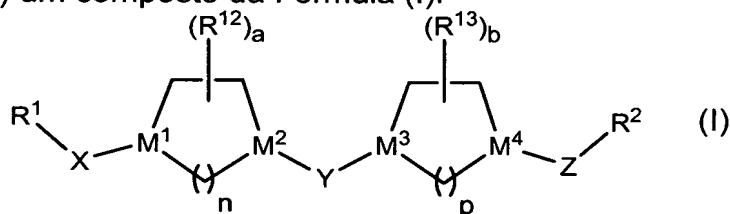




## REIVINDICAÇÕES

1. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende um ou mais supressores de apetite e um ou mais intensificadores de taxa metabólica, em que o supressor de apetite é selecionado do grupo que  
5 consiste em um antagonista de CB<sub>1</sub>, fentermina, sibutramina, e topiramato; e em que o um ou mais intensificadores de taxa metabólica são selecionados de:

(i) um composto da Fórmula (I):



ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, éster ou profármaco do  
10 mesmo, em que:

(1) R<sup>1</sup> é selecionado de:

- (a) arila;
- (b) heteroarila;
- (c) heterocicloalquila;
- 15 (d) alquila;
- (e) cicloalquila; ou
- (f) alquilarila;

em que os grupos R<sup>1</sup> são opcionalmente substituídos com 1 a 4 substituintes independentemente selecionados de:

- 20 (1) halogênio;
- (2) hidroxila;
- (3) alcóxi inferior;
- (4) -CF<sub>3</sub>;
- (5) CF<sub>3</sub>O-;
- 25 (6) -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>;
- (7) fenila;
- (8) -NO<sub>2</sub>;
- (9) -CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>;



- (c) arila;  
 (d) heteroarila;  
 (e) heterocicloalquila;  
 (f) arilalquila;
- 5 (g)  $-(\text{CH}_2)_e-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$  em que cada  $\text{R}^4$  é o mesmo ou diferente,  
 (h)  $-(\text{CH}_2)_e-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ ;  
 (i)  $-(\text{CH}_2)_e-\text{C}(\text{O})\text{R}^{30}$  em que  $\text{R}^{30}$  é um grupo heterocicloalquila;  
 (j)  $-\text{CF}_3$ ; ou  
 (k)  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ;
- 10 em que a porção de arila, heteroarila, heterocicloalquila, e arila da dita arilalquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados de: halogênio,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{45})_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{45}$ , ou  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{45})_2$ , em que cada  $\text{R}^{45}$  é independentemente selecionado de: H, alquila, alquilarila, ou alquilarila em que a metade de arila é substituída com 1 a 3 substituintes
- 15 independentemente selecionados de  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OH}$ , halogênio, alquila,  $-\text{NO}_2$ , ou  $-\text{CN}$ ;
- (11)  $\text{R}^4$  é selecionado de: hidrogênio,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquila, arila, alquilarila, os ditos grupos arila e alquilarila sendo opcionalmente substituídos com 1 a 3 substituintes selecionados de: halogênio,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{45})_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{45}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{45})_2$ , ou  $-\text{CN}$ ; em que  $\text{R}^{45}$  é como
- 20 definido acima;
- (12)  $\text{R}^5$  é selecionado de: hidrogênio,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquila,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ ,  $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^4$ , ou  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$  em que cada  $\text{R}^4$  é independentemente selecionado, e  $\text{R}^4$  é como definido acima;
- 25 (13) ou  $\text{R}^4$  e  $\text{R}^5$  considerados junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel de heterocicloalquila de cinco ou seis membros;
- (14)  $\text{R}^6$  é selecionado de: alquila, arila, alquilarila, halogênio, hidroxila, alcóxi inferior,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{CF}_3\text{O}-$ ,  $-\text{NR}^4\text{R}^5$ , fenila,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^4$ ,  $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$  em que cada  $\text{R}^4$  é o mesmo ou diferente, ou  $-\text{CN}$ ;
- 30 (15)  $\text{R}^{12}$  é selecionado de: alquila, hidroxila, alcóxi, ou flúor;  
 (16)  $\text{R}^{13}$  é selecionado de: alquila, hidroxila, alcóxi, ou flúor;

(17) a é 0 a 2;

(18) b é 0 a 2;

(19) c é 0 a 2;

(20) e é 0 a 5;

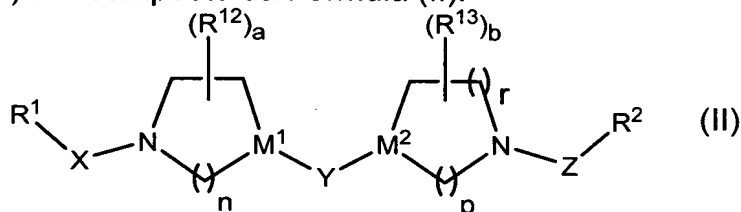
5

(21) m é 1 ou 2;

(22) n é 1, 2 ou 3; e

(23) p é 1, 2 ou 3, com a condição que quando  $M^3$  e  $M^4$  forem ambos nitrogênio, então p seja 2 ou 3; ou

(ii) um composto da Fórmula (II):



10 ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, éster ou profármaco do mesmo, em que:

(A)  $R^1$  é selecionado de:

(1) arila;

(2) heteroarila;

15

(3) heterocicloalquila;

(4) alquila;

(5)  $-C(O)N(R^{4B})_2$ ;

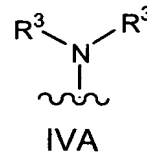
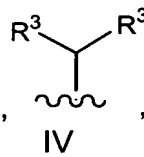
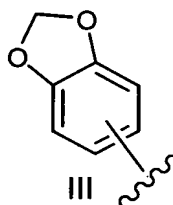
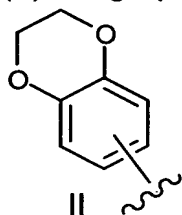
(6) cicloalquila;

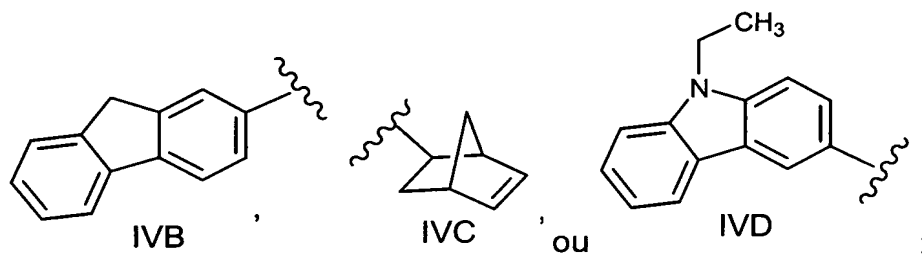
(7) arilalquila;

20

(8) heteroaril-heteroarila; ou

(9) um grupo selecionado de:





a dita porção de arila, heteroarila, arila de arilalquila, anel de fenila da Fórmula II, anel de fenila da Fórmula III, anéis de fenila da Fórmula IVB, ou anéis de fenila da Fórmula IVD, é opcionalmente substituída com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de:

- 5                      (1) halogênio;
- (2) hidroxila;
- (3) alcóxi inferior;
- (4) -Oarila;
- (5) -SR<sup>22</sup>;
- 10                    (6) -CF<sub>3</sub>;
- (7) -OCF<sub>3</sub>;
- (8) -OCHF<sub>2</sub>;
- (9) -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>;
- (10) fenila;
- 15                    (11) NO<sub>2</sub>;
- (12) -CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>;
- (13) -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> em que cada R<sup>4</sup> é o mesmo ou diferente;
- (14) -S(O)<sub>2</sub>R<sup>22</sup>;
- (15) -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub> em que cada R<sup>20</sup> é o mesmo ou diferente;
- 20                    (16) -N(R<sup>24</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>22</sup>;
- (17) -CN;
- (18) -CH<sub>2</sub>OH;
- (19) -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sup>22</sup>;
- (20) alquila;
- 25                    (21) fenila substituída em que a fenila tem 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de alquila, halogênio, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -Oalquila;

(22) -Oalquilarila em que o grupo arila é opcionalmente substituído com 1 a 3 halogênios independentemente selecionados; ou

(23) fenila;

(C) X é selecionado de alquila ou  $-S(O)_2-$ ;

5 (D) Y representa

(1) uma ligação simples; ou

(2) Y é selecionado de  $-C(O)-$ ,  $-C(S)-$ ,  $-(CH_2)_q-$ , ou  $-NR^4C(O)-$ ;

com as condições que:

(a) quando  $M^1$  for N, então Y não seja  $-NR^4C(O)-$ ; e

10 (b) quando Y for uma ligação, então  $M^1$  e  $M^2$  sejam ambos carbono;

(E)  $M^1$  e  $M^2$  são independentemente selecionados de C ou N;

(F) Z é selecionado de:  $C_1-C_6$  alquila,  $-SO_2-$ ,  $-C(O)-$  ou  $-C(O)NR^4-$ ;

15 (G)  $R^2$  é selecionado de:

(1) um anel de heteroarila de seis membros tendo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N ou N-O, com os átomos restantes do anel sendo carbono;

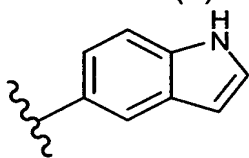
20 (2) um anel de heteroarila de cinco membros tendo 1 a 3 heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre com os átomos restantes do anel sendo carbono; ou

(3) um grupo alquila;

25 (4) um grupo arila em que a fenila substituída é substituída com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de: halogênio, -Oalquila,  $-OCF_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NHC(O)CH_3$ , ou  $-O(CH_2)_qN(R^{10A})_2$ ;

(5)  $-N(R^{11A})_2$  em que cada  $R^{11A}$  é independentemente selecionado de: H, alquila ou arila;

(6) um grupo da fórmula:



; ou

30 (7) um grupo heteroaril-heteroarila;

dito anel de heteroarila de cinco membros ((G)(2) acima) ou anel de heteroarila de seis membros ((G)(1) acima) é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados de:

- 5 (a) halogênio;  
 (b) hidroxila;  
 (c) alquila inferior;  
 (d) alcóxi inferior;  
 (e)  $-\text{CF}_3$ ;  
 (f)  $-\text{NR}^4\text{R}^5$ ;  
 10 (g) fenila;  
 (h)  $-\text{NO}_2$ ;  
 (i)  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$  (em que cada  $\text{R}^4$  é o mesmo ou diferente);  
 (j)  $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^4$ ; ou  
 (k) fenila substituída com 1 a 3 substituintes independentemente  
 15 selecionados de: halogênio, -Oalquila,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$  ou  $-\text{O}(\text{CH}_2)_q\text{N}(\text{R}^{10\text{A}})_2$ ;  
 (H)  $\text{R}^3$  é selecionado de:  
 (1) arila;  
 (2) heteroarila;  
 20 (3) heterocicloalquila;  
 (4) alquila; ou  
 (5) cicloalquila;

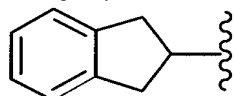
em que os grupos  $\text{R}^3$  arila ou heteroarila são opcionalmente substituídos com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de:

- 25 (a) halogênio;  
 (b) hidroxila;  
 (c) alcóxi inferior;  
 (d) -Oarila;  
 (e)  $-\text{SR}^{22}$ ;  
 30 (f)  $-\text{CF}_3$ ;  
 (g)  $-\text{OCF}_3$ ;  
 (h)  $-\text{OCHF}_2$ ;

- (i)  $-NR^4R^5$ ;
- (j) fenila;
- (k)  $-NO_2$ ,
- (l)  $-CO_2R^4$ ;
- 5 (m)  $-CON(R^4)_2$  em que cada  $R^4$  é o mesmo ou diferente;
- (n)  $-S(O)_2R^{22}$ ;
- (o)  $-S(O)_2N(R^{20})_2$  em que cada  $R^{20}$  é o mesmo ou diferente;
- (p)  $-N(R^{24})S(O)_2R^{22}$ ;
- (q)  $-CN$ ;
- 10 (r)  $-CH_2OH$ ;
- (s)  $-OCH_2CH_2OR^{22}$ ; ou
- (t) alquila;
- (l)  $R^4$  é selecionado de:
- (1) hidrogênio;
- 15 (2)  $C_1-C_6$  alquila;
- (3) cicloalquila;
- (4) cicloalquilalquila;
- (5) heterocicloalquilalquila;
- (6) anel de cicloalquila bicíclico ligado em ponte;
- 20 (7) arila tendo um anel de heterocicloalquila fundido ligado ao dito anel de arila;
- (8) arila;
- (9) arilalquila;
- (10) alquilarila;
- 25 (11)  $-(CH_2)_dCH(R^{12A})_2$  em que  $d$  é 1 a 3, e cada  $R^{12A}$  é independentemente selecionado de fenila ou fenila substituída, a dita fenila substituída sendo substituída com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de: halogênio, -Oalquila,  $-OCF_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ , ou  $-NO_2$ ;
- (12) heterocicloalquil-heteroarila; ou
- 30 (13)  $-(C_1 a C_6)alquilen-O-R^{22}$ ;
- em que o grupo  $R^4$  de arila, a porção de arila do grupo  $R^4$  de arilalquila, ou a porção de arila do grupo  $R^4$  de alquilarila é opcionalmente substituída com 1

a 3 substituintes independentemente selecionados de:

- (a) halogênio;  
 (b) hidroxila;  
 (c) alquila inferior;  
 5 (d) alcóxi inferior;  
 (e)  $-CF_3$ ;  
 (f)  $-N(R^{20})(R^{24})$ ,  
 (g) fenila;  
 (h)  $-NO_2$ ;  
 10 (i)  $-C(O)N(R^{20})_2$  (em que cada  $R^{20}$  é o mesmo ou diferente),  
 (j)  $-C(O)R^{22}$ ;  
 (i)  $-(CH_2)_k$ -cicloalquila;  
 (j)  $-(CH_2)_q$ -arila; ou  
 (k)  $-(CH_2)_m-OR^{22}$ ;  
 15 (J) cada  $R^{4B}$  é independentemente selecionado de: H, heteroarila, alquila, alquenila, um grupo da fórmula,



arilalquila, ou arilalquila em que a metade de arila é substituída com 1-3 substituintes independentemente selecionados de: halogênio;

- (K)  $R^5$  é selecionado de: hidrogênio,  $C_1$ - $C_6$  alquila,  $-C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)_2R^{20}$ ,  $-C(O)N(R^{20})_2$  (em que cada  $R^{20}$  é o mesmo ou diferente);  
 20

(L) cada  $R^{10A}$  é independentemente selecionado de H ou  $C_1$  a  $C_6$  alquila, ou cada  $R^{10A}$ , considerados junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel de heterocicloalquila de 4 a 7 membros;

(M)  $R^{12}$  é

- 25 (1) selecionado de alquila, hidroxila, alcóxi, ou flúor, contanto que quando  $R^{12}$  for hidróxi ou flúor então  $R^{12}$  não esteja ligado a um carbono adjacente a um nitrogênio; ou

(2)  $R^{12}$  forma uma ponte de alquila de um carbono do anel com outro carbono do anel;

- 30 (N)  $R^{13}$  é

(1) selecionado de alquila, hidroxila, alcóxi, ou flúor, contanto que quando  $R^{13}$  for hidróxi ou flúor então  $R^{13}$  não esteja ligado a um carbono adjacente a um nitrogênio; ou

5 (2)  $R^{13}$  forma uma ponte de alquila de um carbono do anel com outro carbono do anel;

(O)  $R^{20}$  é selecionado de hidrogênio, alquila, ou arila, em que o grupo arila é opcionalmente substituído com de 1 a 3 grupos independentemente selecionados de: halogênio,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ , hidroxila, ou metóxi; ou quando dois grupos  $R^{20}$  estiverem presentes, os ditos grupos  $R^{20}$  considerados junto com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formem um anel heterocíclico de cinco ou seis membros;

15 (P)  $R^{22}$  é selecionado de: heterocicloalquila, alquila ou arila, em que o grupo arila é opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de halogênio,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ , hidroxila, ou metóxi;

(Q)  $R^{24}$  é selecionado de: hidrogênio, alquila,  $-SO_2R^{22}$ , ou arila, em que o grupo arila é opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de halogênio,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ , hidroxila, ou metóxi;

20 (R) a é 0 a 2;

(S) b é 0 a 2;

(T) k é 1 a 5;

(U) m é 2 a 5;

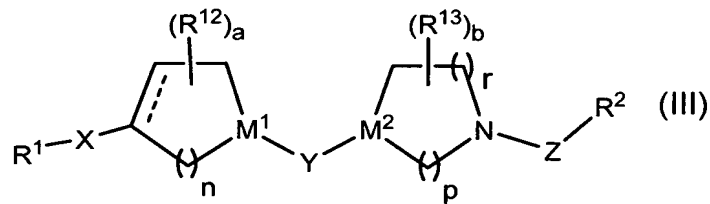
25 (V) n é 1, 2 ou 3 com a condição que quando  $M^1$  for N, então n não seja 1;

(W) p é 1, 2 ou 3 com a condição que quando  $M^2$  for N, então p não seja 1;

(X) q é 1 a 5; e

30 (Y) r é 1, 2, ou 3 com a condição que quando r for 2 ou 3, então  $M^2$  seja C e p seja 1; ou

(iii) um composto da Fórmula (III):



ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, éster ou profármaco do mesmo, em que:

a linha pontilhada representa uma ligação dupla opcional;

a é 0 a 2;

5 b é 0 a 2;

n é 1, 2 ou 3;

p é 1, 2 ou 3;

r é 0, 1, 2, ou 3;

com as condições que quando  $M^2$  for N, p não seja 1; e que

10 quando r for 0,  $M^2$  seja  $C(R^3)$ ; e que a soma de p e r seja 1 a 4;

$M^1$  é  $C(R^3)$  ou N;

$M^2$  é  $C(R^3)$  ou N;

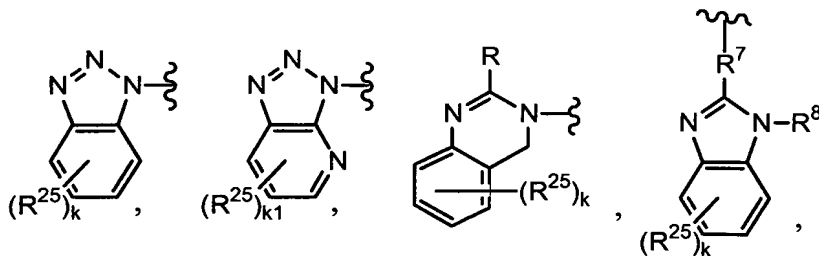
X é uma ligação ou  $C_1$ - $C_6$  alquilenos;

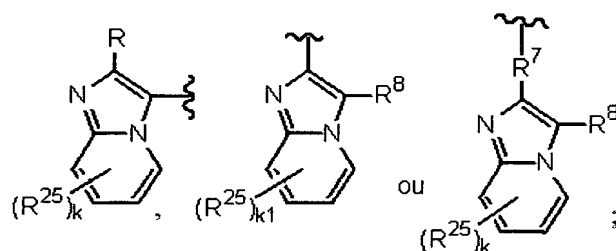
15 Y é  $-C(O)-$ ,  $-C(S)-$ ,  $-(CH_2)_q-$ ,  $-NR^4C(O)-$ ,  $-C(O)NR^4-$ ,  $-C(O)CH_2-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-N(R^4)-$ ,  $-NH-C(=N-CN)-$  ou  $-C(=N-CN)-NH-$ ; com as condições que quando  $M^1$  for N, Y não seja  $-NR^4C(O)-$  ou  $-NH-C(=N-CN)-$ ; quando  $M^2$  for N, Y não seja  $-C(O)NR^4-$  ou  $-C(=N-CN)-NH-$ ; e quando Y for  $-N(R^4)-$ ,  $M^1$  seja CH e  $M^2$  seja  $C(R^3)$ ;

q é 1 a 5, contanto que quando  $M^1$  e  $M^2$  forem N, q seja 2 a 5;

20 Z seja uma ligação,  $C_1$ - $C_6$  alquilenos,  $C_1$ - $C_6$  alquenileno,  $-C(O)-$ ,  $-CH(CN)-$ ,  $-SO_2-$  ou  $-CH_2C(O)NR^4-$ ;

$R^1$  é





Q é -N(R<sup>8</sup>)-, -S- ou -O-;

k é 0, 1, 2, 3 ou 4;

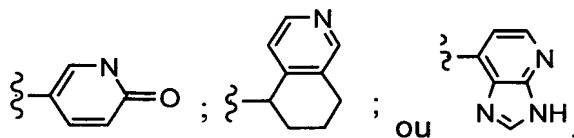
k1 é 0, 1, 2 ou 3;

k2 é 0, 1 ou 2;

5 R é H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcóxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alcóxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcóxi, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcóxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-SO<sub>0-2</sub>, R<sup>32</sup>-aril(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcóxi-, R<sup>32</sup>-aril(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-, R<sup>32</sup>-arila, R<sup>32</sup>-arilóxi, R<sup>32</sup>-heteroarila, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquila, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcóxi, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquil-óxi-, R<sup>37</sup>-heterocicloalquila, R<sup>37</sup>-heterocicloalquil-óxi-, R<sup>37</sup>-heterocicloalquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcóxi, N(R<sup>30</sup>)(R<sup>31</sup>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-, -N(R<sup>30</sup>)(R<sup>31</sup>), -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, -NHC(O)NH(R<sup>29</sup>); R<sup>29</sup>-S(O)<sub>0-2</sub>-, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-S(O)<sub>0-2</sub>-, N(R<sup>30</sup>)(R<sup>31</sup>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-S(O)<sub>0-2</sub>- ou benzoíla;

15 R<sup>8</sup> é H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcóxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-, R<sup>32</sup>-aril(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-, R<sup>32</sup>-arila, R<sup>32</sup>-heteroarila, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquila, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, R<sup>37</sup>-heterocicloalquila, N(R<sup>30</sup>)(R<sup>31</sup>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-, R<sup>29</sup>-S(O)<sub>2</sub>-, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-S(O)<sub>2</sub>-, R<sup>29</sup>-S(O)<sub>0-1</sub>-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-S(O)<sub>0-1</sub>-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-;

20 R<sup>2</sup> é um anel de heteroarila de seis membros tendo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N ou N-O, com os átomos restantes do anel sendo carbono; um anel de heteroarila de cinco membros tendo 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos independentemente selecionados de N, O ou S, com os átomos restantes do anel sendo carbono; R<sup>32</sup>-quinolila; R<sup>32</sup>-arila; heterocicloalquila; (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquila; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila; hidrogênio; 25 tianaftenila;



em que o anel de heteroarila de seis membros ou o dito anel de heteroarila de cinco membros é opcionalmente substituído por R<sup>6</sup>;

R<sup>3</sup> é H, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, -OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcóxi ou -NHSO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila;

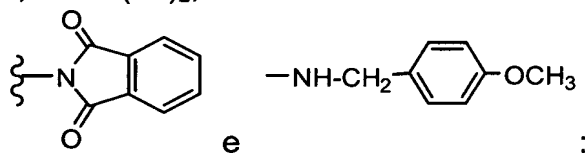
5 R<sup>4</sup> é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, R<sup>33</sup>-arila, R<sup>33</sup>-aril(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, e R<sup>32</sup>-heteroarila;

R<sup>5</sup> é hidrogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, -C(O)R<sup>20</sup>, -C(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -C(O)N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-SO<sub>2</sub>-, ou (o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-SO<sub>2</sub>-NH-;

10 ou R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup>, juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel de azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina ou morfolina;

R<sup>6</sup> é 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em -OH, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquiltio, -CF<sub>3</sub>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -CH<sub>2</sub>-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>, -N(SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>)<sub>2</sub>, fenila, R<sup>33</sup>-fenila, NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>,

15



R<sup>7</sup> é -N(R<sup>29</sup>)-, -O- ou -S(O)<sub>0-2</sub>-;

20 R<sup>12</sup> é independentemente selecionado do grupo que consiste em C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, hidroxila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi, ou flúor, contanto que quando R<sup>12</sup> for hidróxi ou flúor, então R<sup>12</sup> não esteja ligado a um carbono adjacente a um nitrogênio; ou dois substituintes de R<sup>12</sup> formam uma ligação em ponte de C<sub>1</sub> a C<sub>12</sub> de um carbono do anel a outro carbono do anel não-adjacente; ou R<sup>12</sup> é =O;

25 R<sup>13</sup> é independentemente selecionado do grupo que consiste em C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, hidroxila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi, ou flúor, contanto que quando R<sup>13</sup> for hidróxi ou flúor então R<sup>13</sup> não esteja ligado a um carbono adjacente a um nitrogênio; ou dois substituintes de R<sup>13</sup> formam uma ligação em ponte de C<sub>1</sub> a C<sub>12</sub> de um carbono do anel a outro carbono do anel não-adjacente; ou R<sup>13</sup> é =O;

$R^{20}$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio,  $C_1$ - $C_6$  alquila, ou arila, em que o grupo arila é opcionalmente substituído com de 1 a 3 grupos independentemente selecionados de halogênio,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ , hidroxila, ou metóxi; ou quando dois grupos  $R^{20}$  estiverem presentes, os ditos dois grupos  $R^{20}$  considerados junto com o nitrogênio ao qual eles estão ligados podem formar um anel heterocíclico de cinco ou seis membros;

$R^{22}$  é  $C_1$ - $C_6$  alquila,  $R^{34}$ -arila ou heterocicloalquila;

$R^{24}$  é H,  $C_1$ - $C_6$  alquila,  $-SO_2R^{22}$  ou  $R^{34}$ -arila;

$R^{25}$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em  $C_1$ - $C_6$  alquila, halogênio,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-OH$ ,  $C_1$ - $C_6$  alcóxi,  $(C_1$ - $C_6$ )alquil- $C(O)-$ , aril- $C(O)-$ ,  $-C(O)OR^{29}$ ,  $-N(R^4)(R^5)$ ,  $N(R^4)(R^5)-C(O)-$ ,  $N(R^4)(R^5)-S(O)_{1-2}$ ,  $R^{22}-S(O)_{0-2}$ , halo- $(C_1$ - $C_6)$ alquil- ou halo- $(C_1$ - $C_6)$ alcóxi- $(C_1$ - $C_6)$ alquil-;

$R^{29}$  é H,  $C_1$ - $C_6$  alquila,  $C_3$ - $C_6$  cicloalquila,  $R^{35}$ -arila ou  $R^{35}$ -aril( $C_1$ -

$C_6$ )alquil-;

$R^{30}$  é H,  $C_1$ - $C_6$  alquil-,  $R^{35}$ -arila ou  $R^{35}$ -aril( $C_1$ - $C_6$ )alquil-;

$R^{31}$  é H,  $C_1$ - $C_6$  alquil-,  $R^{35}$ -arila,  $R^{35}$ -aril( $C_1$ - $C_6$ )alquil-,  $R^{35}$ -heteroarila,  $(C_1$ - $C_6)$ alquil- $C(O)-$ ,  $R^{35}$ -aril- $C(O)-$ ,  $N(R^4)(R^5)-C(O)-$ ,  $(C_1$ - $C_6)$ alquil- $S(O)_2-$  ou  $R^{35}$ -aril- $S(O)_2-$ ;

ou  $R^{30}$  e  $R^{31}$  são juntos  $-(CH_2)_{4-5}-$ ,  $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$  ou  $-(CH_2)_2-N(R^{38})-(CH_2)_2-$  e formam um anel com o nitrogênio ao qual eles estão ligados;

$R^{32}$  é 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em H,  $-OH$ , halogênio,  $C_1$ - $C_6$  alquila,  $C_1$ - $C_6$  alcóxi,  $R^{35}$ -aril-O-,  $-SR^{22}$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-NR^{39}R^{40}$ , fenila,  $R^{33}$ -fenila,  $NO_2$ ,  $-CO_2R^{39}$ ,  $-CON(R^{39})_2$ ,  $-S(O)_2R^{22}$ ,  $-S(O)_2N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{24})S(O)_2R^{22}$ ,  $-CN$ , hidróxi- $(C_1$ - $C_6)$ alquil-,  $-OCH_2CH_2OR^{22}$ , e  $R^{35}$ -aril( $C_1$ - $C_6$ )alquil-O-, ou dois grupos  $R^{32}$  nos átomos de carbono adjacentes juntos formam um grupo  $-OCH_2O-$  ou  $-O(CH_2)_2O-$ ;

$R^{33}$  é 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em  $C_1$ - $C_6$  alquila, halogênio,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$  e  $-O-(C_1$ - $C_6)$ alquila;

$R^{34}$  é 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em H, halogênio,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OH$  e  $-OCH_3$ ;

$R^{35}$  é 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de hidrogênio, halo,  $C_1-C_6$  alquila, hidróxi,  $C_1-C_6$  alcóxi, fenóxi,  $-CF_3$ ,  $-N(R^{36})_2$ ,  $-COOR^{20}$  e  $-NO_2$ ;

$R^{36}$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em H e  $C_1-C_6$  alquila;

$R^{37}$  é 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de hidrogênio, halo,  $C_1-C_6$  alquila, hidróxi,  $C_1-C_6$  alcóxi, fenóxi,  $-CF_3$ ,  $-N(R^{36})_2$ ,  $-COOR^{20}$ ,  $-C(O)N(R^{29})_2$  e  $-NO_2$ , ou  $R^{37}$  é um ou dois grupos  $=O$ ;

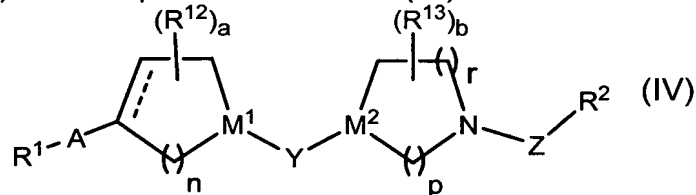
$R^{38}$  é H,  $C_1-C_6$  alquila,  $R^{35}$ -arila,  $R^{35}$ -aril( $C_1-C_6$ )alquil-, ( $C_1-C_6$ )alquil- $SO_2$  ou halo( $C_1-C_6$ )alquil- $SO_2$ -;

$R^{39}$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio,  $C_1-C_6$  alquila,  $C_3-C_6$  cicloalquila, ( $C_3-C_6$ )cicloalquil( $C_1-C_6$ )alquila,  $R^{33}$ -arila,  $R^{33}$ -aril( $C_1-C_6$ )alquila, e  $R^{32}$ -heteroarila; e

$R^{40}$  é hidrogênio,  $C_1-C_6$  alquila,  $-C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)_2R^{20}$ ,  $-C(O)N(R^{20})_2$ , ( $C_1-C_6$ )alquil- $SO_2$ -, ou (o  $C_1-C_6$ )alquil- $SO_2$ -NH-;

ou  $R^{39}$  e  $R^{40}$ , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel de azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina ou morfolina; ou

(iv) um composto da Fórmula (IV):



ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, éster ou profármaco do mesmo, em que:

- a linha pontilhada representa uma ligação dupla opcional;
- a é 0 a 3;
- b é 0 a 3;
- n é 1, 2 ou 3;
- p é 1, 2 ou 3 com a condição que quando  $M^2$  for N, então p não

seja 1;

r é 1, 2, ou 3 com a condição que quando r for 2 ou 3, então M<sup>2</sup> seja C(R<sup>3</sup>) e p seja 2 ou 3;

A é uma ligação ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquileno;

5 M<sup>1</sup> é C(R<sup>3</sup>) ou N;

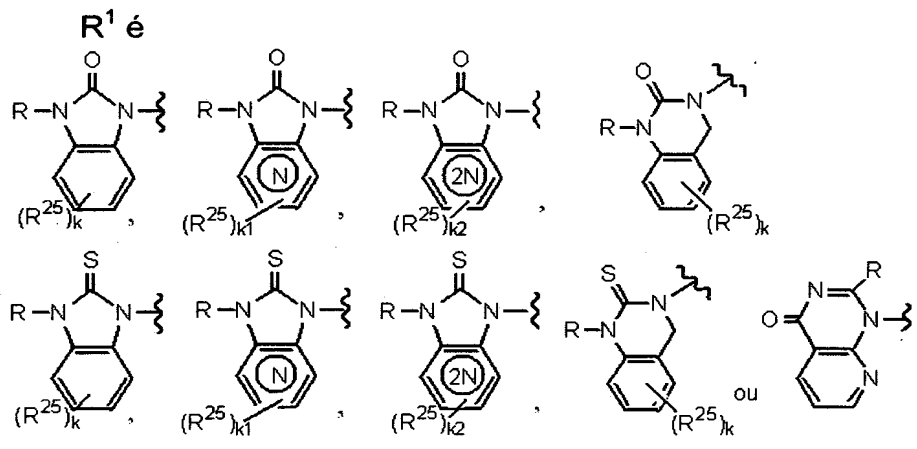
M<sup>2</sup> é C(R<sup>3</sup>) ou N;

Y é -C(=O)-, -C(=S)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -NR<sup>4</sup>C(=O)-, -C(=O)NR<sup>4</sup>-, -C(=O)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>C(=O)-, -SO<sub>1,2</sub>-, -NH-C(=N-CN)- ou -C(=N-CN)-NH-; com as condições que quando M<sup>1</sup> for N, Y não seja -NR<sup>4</sup>C(=O)- ou -NH-C(=N-CN)-; e quando M<sup>2</sup> for N, Y não seja -C(=O)NR<sup>4</sup>- ou -C(=N-CN)-NH-;

10 q é 1 a 5, contanto que quando M<sup>1</sup> e M<sup>2</sup> forem ambos N, q não seja 1;

Z é uma ligação, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquileno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquenileno, -C(=O)-, -CH(CN)-, ou -CH<sub>2</sub>C(=O)NR<sup>4</sup>-;

15



k é 0, 1, 2, 3 ou 4;

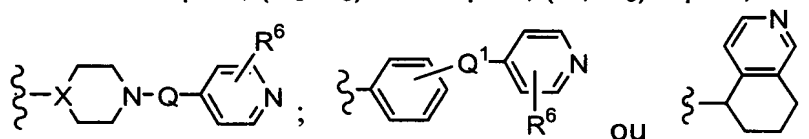
k<sub>1</sub> é 0, 1, 2 ou 3;

k<sub>2</sub> é 0, 1 ou 2;

20 R é H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, hidróxi-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-, halo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-, halo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alcóxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-, R<sup>29</sup>-O-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcóxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-, N(R<sup>30</sup>)(R<sup>31</sup>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcóxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcóxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-, R<sup>32</sup>-arila, R<sup>32</sup>-aril(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-, R<sup>32</sup>-arilóxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-, R<sup>32</sup>-heteroarila, R<sup>32</sup>-heteroaril(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquila, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-, N(R<sup>30</sup>)(R<sup>31</sup>)-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-, ou

heterocicloalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-;

R<sup>2</sup> é um anel de heteroarila de seis membros tendo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N ou N-O, com os átomos restantes do anel sendo carbono; um anel de heteroarila de cinco membros tendo 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos independentemente selecionados de N, O ou S, com os átomos restantes do anel sendo carbono; R<sup>32</sup>-quinolila; R<sup>32</sup>-arila; heterocicloalquila; (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquila; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila; hidrogênio;



em que o anel de heteroarila de seis membros ou o dito anel de heteroarila de cinco membros é opcionalmente substituído por R<sup>6</sup>;

10

X é CH ou N;

Q é uma ligação ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquileno;

Q<sub>1</sub> é uma ligação, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquileno ou -N(R<sup>4</sup>)-;

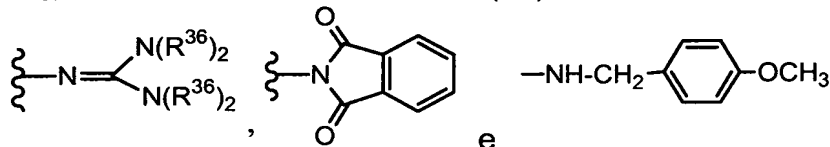
R<sup>3</sup> é H, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, -OH ou (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcóxi;

R<sup>4</sup> é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, R<sup>33</sup>-arila, R<sup>33</sup>-aril(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, e R<sup>32</sup>-heteroarila;

R<sup>5</sup> é hidrogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, -C(O)R<sup>20</sup>, -C(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -C(O)N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub> ou (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-SO<sub>2</sub>-;

ou R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup>, juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel de azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina ou morfolina;

R<sup>6</sup> é 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em -OH, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquiltio, -CF<sub>3</sub>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -CN,



ou 2 substituintes de R<sup>6</sup> estão juntos no mesmo carbono =O;

R<sup>12</sup> é independentemente selecionado do grupo que consiste em C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, hidróxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi, ou flúor, contanto que quando R<sup>12</sup> for

hidróxi ou flúor, então  $R^{12}$  não está ligado a um carbono adjacente a um nitrogênio; ou dois substituintes de  $R^{12}$  juntos formam uma ligação em ponte de  $C_1$  a  $C_2$  alquila de um carbono do anel a outro carbono do anel não-adjacente; ou  $R^{12}$  é =O;

5  $R^{13}$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em  $C_1$ - $C_6$  alquila, hidróxi,  $C_1$ - $C_6$  alcóxi, ou flúor, contanto que quando  $R^{13}$  for hidróxi ou flúor então  $R^{13}$  não esteja ligado a um carbono adjacente a um nitrogênio; ou dois substituintes de  $R^{13}$  juntos formam uma ligação em ponte de  $C_1$  a  $C_2$  alquila de um carbono do anel a outro carbono do anel não-adjacente; ou  $R^{13}$  é =O;

10  $R^{20}$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio,  $C_1$ - $C_6$  alquila, ou arila, em que o grupo arila é opcionalmente substituído com de 1 a 3 grupos independentemente selecionados de halogênio,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ , hidroxila, ou metóxi; ou quando dois grupos  $R^{20}$  estiverem presentes, os ditos dois grupos  $R^{20}$  considerados junto com o nitrogênio ao qual eles estão ligados podem formar um anel heterocíclico de cinco ou seis membros;

$R^{22}$  é  $C_1$ - $C_6$  alquila,  $R^{34}$ -arila ou heterocicloalquila;

$R^{24}$  é H,  $C_1$ - $C_6$  alquila,  $-SO_2R^{22}$  ou  $R^{34}$ -arila;

20  $R^{25}$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em  $C_1$ - $C_6$  alquila,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , halogênio,  $-CF_3$ ,  $-OH$ ,  $C_1$ - $C_6$  alcóxi,  $(C_1-C_6)$ alquil- $C(O)-$ , aril- $C(O)-$ ,  $N(R^4)(R^5)-C(O)-$ ,  $N(R^4)(R^5)-S(O)_{1-2}-$ , halo- $(C_1-C_6)$ alquil- ou halo- $(C_1-C_6)$ alcóxi- $(C_1-C_6)$ alquil-;

$R^{29}$  é H,  $C_1$ - $C_6$  alquila,  $R^{35}$ -arila ou  $R^{35}$ -aril- $(C_1-C_6)$ alquil-;

25  $R^{30}$  é H,  $C_1$ - $C_6$  alquil-,  $R^{35}$ -arila ou  $R^{35}$ -aril- $(C_1-C_6)$ alquil-;

$R^{31}$  é H,  $C_1$ - $C_6$  alquil-,  $R^{35}$ -arila,  $R^{35}$ -aril- $(C_1-C_6)$ alquil-,  $(C_1-C_6)$ alquil- $C(O)-$ ,  $R^{35}$ -aril- $C(O)-$ ,  $N(R^4)(R^5)-C(O)-$ ,  $(C_1-C_6)$ alquil- $S(O)_2-$  ou  $R^{35}$ -aril- $S(O)_2-$ ;

30 ou  $R^{30}$  e  $R^{31}$  são juntos  $-(CH_2)_{4-5}-$ ,  $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$  ou  $-(CH_2)_2-N(R^{29})-(CH_2)_2-$  e formam um anel com o nitrogênio ao qual eles estão ligados;

$R^{32}$  é 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do

grupo que consiste em H, -OH, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi, -SR<sup>22</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -NR<sup>37</sup>R<sup>38</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>37</sup>, -CON(R<sup>37</sup>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>22</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>24</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>22</sup>, -CN, hidróxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil- e -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sup>22</sup>;

R<sup>33</sup> é 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, halogênio, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OCHF<sub>2</sub> e -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila;

R<sup>34</sup> é 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em H, halogênio, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OH e -OCH<sub>3</sub>;

R<sup>35</sup> é 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de hidrogênio, halo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, hidróxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi, fenóxi, -CF<sub>3</sub>, -N(R<sup>36</sup>)<sub>2</sub>, -COOR<sup>20</sup> e -NO<sub>2</sub>;

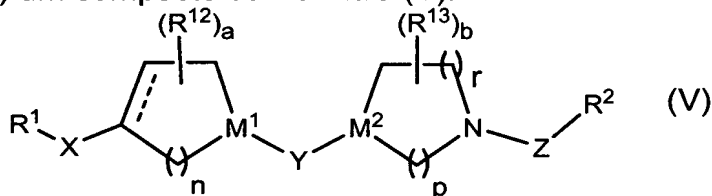
R<sup>36</sup> é independentemente selecionado do grupo que consiste em H e C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila;

R<sup>37</sup> é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, R<sup>33</sup>-arila, R<sup>33</sup>-aril(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, e R<sup>32</sup>-heteroarila; e

R<sup>38</sup> é hidrogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, -C(O)R<sup>20</sup>, -C(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -C(O)N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub> ou (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-SO<sub>2</sub>-;

ou R<sup>37</sup> e R<sup>38</sup>, juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel de azetidínica, pirrolidiníca, piperidiníca, piperaziníca ou morfoliníca; ou

(v) um composto da Fórmula (V):



ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, éster ou profármaco do mesmo, em que:

- 25
- a é 0 a 3;
  - b é 0 a 3;
  - n é 1, 2 ou 3;
  - p é 1, 2 ou 3;

$r$  é 0, 1, 2, ou 3;

$X$  é uma ligação ou  $C_1$ - $C_6$  alquilenos;

$M^1$  é CH ou N;

$M^2$  é  $C(R^3)$  ou N;

5 com as condições que quando  $M^2$  for N,  $p$  não seja 1; e que quando  $r$  for 0,  $M^2$  seja  $C(R^3)$ ; e que a soma de  $p$  e  $r$  seja 1 a 4;

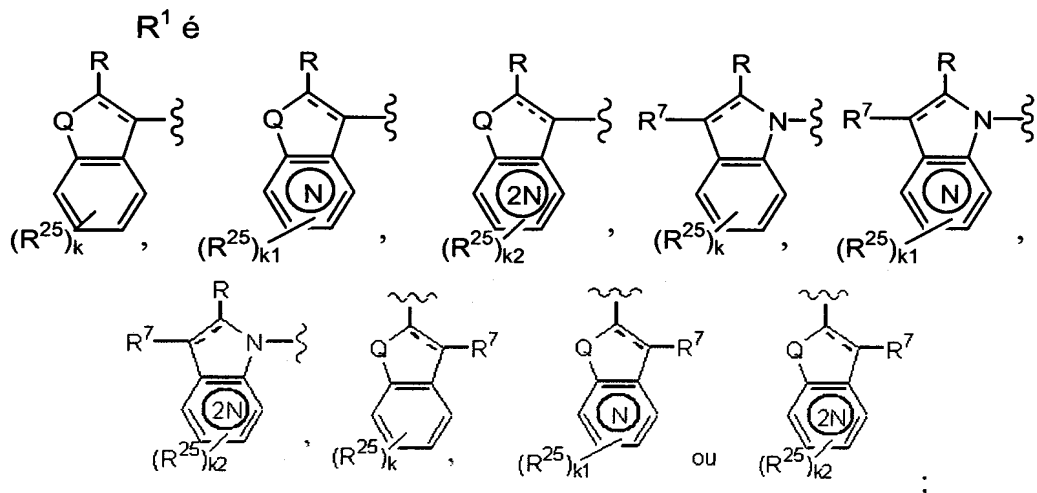
$Y$  é  $-C(=O)-$ ,  $-C(=S)-$ ,  $-(CH_2)_q-$ ,  $-NR^4C(=O)-$ ,  $-C(=O)NR^4-$ ,  $-C(=O)CH_2-$ ,  $-SO_{1-2}-$ ,  $-C(=N-CN)-NH-$  ou  $-NH-C(=N-CN)-$ ; com as condições que quando  $M^1$  for N,  $Y$  não seja  $-NR^4C(=O)-$  ou  $-NH-C(=N-CN)-$ ; e quando

10  $M^2$  for N,  $Y$  não seja  $-C(=O)NR^4-$  ou  $-C(=N-CN)-NH-$ ;

$q$  é 1 a 5, contanto que quando  $M^1$  e  $M^2$  forem ambos N,  $q$  não seja 1;

$Z$  é uma ligação,  $C_1$ - $C_6$  alquilenos,  $C_2$ - $C_6$  alquilenos,  $-C(=O)-$ ,  $-CH(CN)-$  ou  $-CH_2C(=O)NR^4-$ ;

15



$Q$  é  $-N(R^8)-$ ,  $-S-$  ou  $-O-$ ;

$k$  é 0, 1, 2, 3 ou 4;

$k_1$  é 0, 1, 2 ou 3;

$k_2$  é 0, 1 ou 2;

20

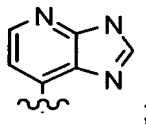
a linha pontilhada representa uma ligação dupla opcional;

$R$  e  $R^7$  são independentemente selecionados do grupo que consiste em H,  $C_1$ - $C_6$  alquila, halo( $C_1$ - $C_6$ )alquil-,  $C_1$ - $C_6$  alcóxi, ( $C_1$ - $C_6$ )alcóxi- ( $C_1$ - $C_6$ )alquil-, ( $C_1$ - $C_6$ )-alcóxi- ( $C_1$ - $C_6$ )alcóxi, ( $C_1$ - $C_6$ )alcóxi- ( $C_1$ - $C_6$ )alquil- $SO_{0-2}$ ,  $R^{32}$ -aril( $C_1$ - $C_6$ )alcóxi-,  $R^{32}$ -aril- ( $C_1$ - $C_6$ )alquil-,  $R^{32}$ -arila,  $R^{32}$ -arilóxi,  $R^{32}$ -

heteroarila, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquila, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcóxi, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquil-óxi-, R<sup>37</sup>-heterociclo-alquila, N(R<sup>30</sup>)(R<sup>31</sup>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-, -N(R<sup>30</sup>)(R<sup>31</sup>), -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, -NHC(O)NH(R<sup>29</sup>); R<sup>22</sup>-S(O)<sub>0-2</sub>-, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-S(O)<sub>0-2</sub>-, N(R<sup>30</sup>)(R<sup>31</sup>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-S(O)<sub>0-2</sub>-, benzoíla, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcóxi-carbonila, R<sup>37</sup>-heterocicloalquil-N(R<sup>29</sup>)-C(O)-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-N(R<sup>29</sup>)-C(O)-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxí)-C(O)-, -C(=NOR<sup>36</sup>)R<sup>36</sup> e -NHC(O)R<sup>29</sup>; e quando a ligação dupla opcional não estiver presente, R<sup>7</sup> pode ser OH;

R<sup>8</sup> é H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcóxi-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-, R<sup>32</sup>-aril(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-, R<sup>32</sup>-arila, R<sup>32</sup>-heteroarila, R<sup>32</sup>-heteroaril(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquila, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, R<sup>37</sup>-heterocicloalquila, R<sup>37</sup>-heterocicloalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, N(R<sup>30</sup>)(R<sup>31</sup>)-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-, R<sup>22</sup>-S(O)<sub>2</sub>-, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-S(O)<sub>2</sub>-, R<sup>22</sup>-S(O)<sub>0-1</sub>-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-S(O)<sub>0-1</sub>-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-N(R<sup>29</sup>)-SO<sub>2</sub>-, ou R<sup>32</sup>-heteroaril-SO<sub>2</sub>;

R<sup>2</sup> é um anel de heteroarila de seis membros tendo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N ou N-O, com os átomos restantes do anel sendo carbono; um anel de heteroarila de cinco membros tendo 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos independentemente selecionados de N, O ou S, com os átomos restantes do anel sendo carbono; R<sup>32</sup>-quinolila; R<sup>32</sup>-arila;



ou heterocicloalquila; em que o anel de heteroarila de seis membros ou o dito anel de heteroarila de cinco membros é opcionalmente substituído por R<sup>6</sup>;

R<sup>3</sup> é H, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, -OH ou (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcóxi;

R<sup>4</sup> é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, R<sup>33</sup>-arila, R<sup>33</sup>-aril(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, e R<sup>32</sup>-heteroarila;

R<sup>5</sup> é hidrogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, -C(O)R<sup>20</sup>, -C(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -C(O)N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, R<sup>33</sup>-aril(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila ou (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-SO<sub>2</sub>-;

$R^6$  é 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em -OH, halogênio,  $C_1$ - $C_6$  alquila,  $C_1$ - $C_6$  alcóxi,  $-CF_3$ ,  $-NR^4R^5$ ,  $-(C_1-C_6)$ alquil- $NR^4R^5$ , fenila,  $R^{33}$ -fenila,  $NO_2$ ,  $-CO_2R^4$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-NHC(O)N(R^4)_2$ ,  $R^{32}$ -heteroaril- $SO_2$ -NH-,  $R^{32}$ -aril- $(C_1-C_6)$ alquil-NH-,  $R^{32}$ -heteroaril- $(C_1-C_6)$ alquil-NH-,  $R^{32}$ -heteroaril-NH-C(O)-NH-,  $R^{37}$ -heterocicloalquil-N( $R^{29}$ )-C(O)- e  $R^{37}$ -heterocicloalquil-N( $R^{29}$ )-C(O)-NH-;

$R^{12}$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em  $C_1$ - $C_6$  alquila, hidroxila,  $C_1$ - $C_6$  alcóxi, ou flúor, contanto que quando  $R^{12}$  for hidróxi ou flúor, então  $R^{12}$  não esteja ligado a um carbono adjacente a um nitrogênio; ou  $R^{12}$  forma uma ligação em ponte de  $C_1$  a  $C_{12}$  de um carbono do anel a outro carbono do anel;

$R^{13}$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em  $C_1$ - $C_6$  alquila, hidroxila,  $C_1$ - $C_6$  alcóxi, ou flúor, contanto que quando  $R^{13}$  for hidróxi ou flúor então  $R^{13}$  não esteja ligado a um carbono adjacente a um nitrogênio; ou forma uma ligação em ponte de  $C_1$  a  $C_2$  alquila de um carbono do anel a outro carbono do anel; ou  $R^{13}$  é =O;

$R^{20}$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio,  $C_1$ - $C_6$  alquila, ou arila, em que o grupo arila é opcionalmente substituído com de 1 a 3 grupos independentemente selecionados de halogênio,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ , hidroxila, ou metóxi; ou quando dois grupos  $R^{20}$  estiverem presentes, os ditos grupos  $R^{20}$  considerados junto com o nitrogênio ao qual eles estão ligados podem formar um anel heterocíclico de cinco ou seis membros;

$R^{22}$  é  $C_1$ - $C_6$  alquila,  $R^{34}$ -arila ou heterocicloalquila;

$R^{24}$  é H,  $C_1$ - $C_6$  alquila,  $-SO_2R^{22}$  ou  $R^{34}$ -arila;

$R^{25}$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em  $C_1$ - $C_6$  alquila, halogênio, CN,  $-CF_3$ , -OH,  $C_1$ - $C_6$  alcóxi,  $(C_1-C_6)$ alquil-C(O)-, aril-C(O)-,  $N(R^4)(R^5)$ -C(O)-,  $N(R^4)(R^5)$ -S(O) $_{1-2}$ -, halo- $(C_1-C_6)$ alquil- ou halo- $(C_1-C_6)$ alcóxi- $(C_1-C_6)$ alquil-;

$R^{29}$  é H,  $C_1$ - $C_6$  alquila,  $R^{35}$ -arila ou  $R^{35}$ -aril- $(C_1-C_6)$ alquil-;

$R^{30}$  é H,  $C_1$ - $C_6$  alquil-,  $R^{35}$ -arila ou  $R^{35}$ -aril- $(C_1-C_6)$ alquil-;

$R^{31}$  é H,  $C_1$ - $C_6$  alquil-,  $R^{35}$ -arila,  $R^{35}$ -aril- $(C_1-C_6)$ alquil-,  $(C_1$ -

C<sub>6</sub>)alquil-C(O)-, R<sup>35</sup>-aril-C(O)-, N(R<sup>4</sup>)(R<sup>5</sup>)-C(O)-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-S(O)<sub>2</sub>- ou R<sup>35</sup>-aril-S(O)<sub>2</sub>-;

ou R<sup>30</sup> e R<sup>31</sup> são juntos -(CH<sub>2</sub>)<sub>4-5</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(R<sup>29</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- e formam um anel com o nitrogênio ao qual eles estão  
5 ligados;

R<sup>32</sup> é 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em H, -OH, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi, R<sup>35</sup>-aril-O-, -SR<sup>22</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, fenila, R<sup>33</sup>-fenila, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>22</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>24</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>22</sup>, -CN, hidróxi-(C<sub>1</sub>-  
10 C<sub>6</sub>)alquil-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sup>22</sup>, e R<sup>35</sup>-aril(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquil-O-, em que o grupo arila é opcionalmente substituído com 1 a 3 halogênios independentemente selecionados;

R<sup>33</sup> é 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, halogênio, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OCHF<sub>2</sub> e -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila;  
15

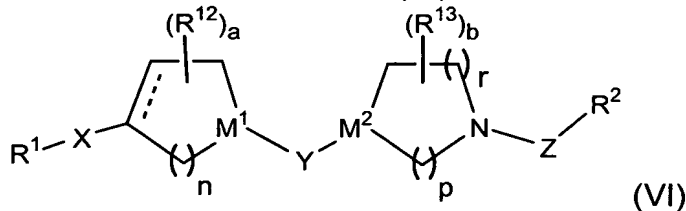
R<sup>34</sup> é 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em H, halogênio, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OH e -OCH<sub>3</sub>;

R<sup>35</sup> é 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, halo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, hidróxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi, fenóxi, -CF<sub>3</sub>, -N(R<sup>36</sup>)<sub>2</sub>, -COOR<sup>20</sup> e -NO<sub>2</sub>;  
20

R<sup>36</sup> é independentemente selecionado do grupo que consiste em H e C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila; e

R<sup>37</sup> é independentemente selecionado do grupo que consiste em H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila e (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxicarbonila; ou

25 (vi) um composto da Fórmula (VI):



ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, éster ou profármaco do mesmo, em que:

a linha pontilhada representa uma ligação dupla opcional;

a é 0 a 2;

b é 0 a 2;

n é 1, 2 ou 3;

p é 1, 2 ou 3;

5 r é 0, 1, 2, ou 3;

com as condições que quando  $M^2$  for N, p não seja 1; e que quando r for 0,  $M^2$  seja  $C(R^3)$ ; e que a soma de p e r seja 1 a 4;

$M^1$  é  $C(R^3)$  ou N;

$M^2$  é  $C(R^3)$  ou N;

10 X é uma ligação ou  $C_1$ - $C_6$  alquileno;

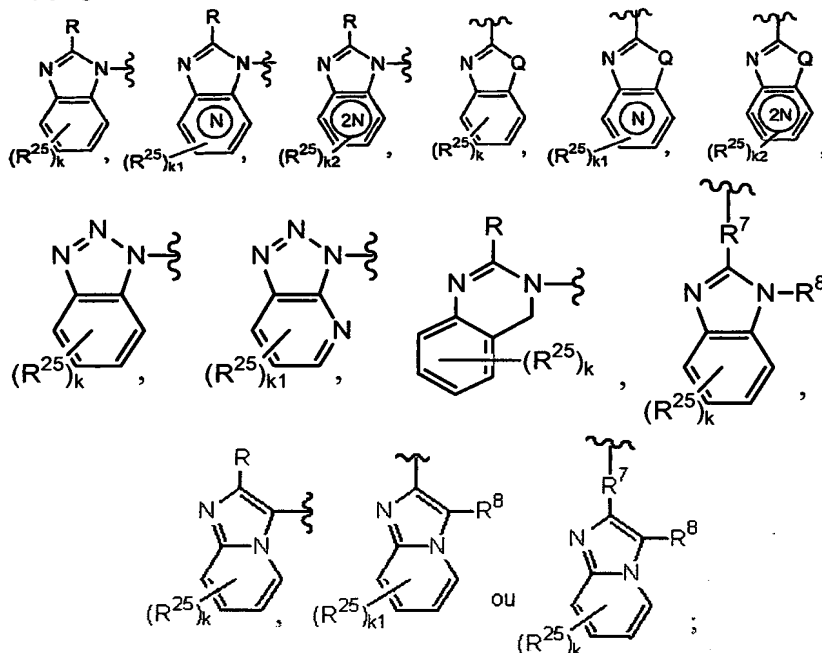
Y é  $-C(O)-$ ,  $-C(S)-$ ,  $-(CH_2)_q-$ ,  $-NR^4C(O)-$ ,  $-C(O)NR^4-$ ,  $-C(O)CH_2-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-N(R^4)-$ ,  $-NH-C(=N-CN)-$  ou  $-C(=N-CN)-NH-$ ; com as condições que quando  $M^1$  for N, Y não seja  $-NR^4C(O)-$  ou  $-NH-C(=N-CN)-$ ; quando  $M^2$  for N, Y não seja  $-C(O)NR^4-$  ou  $-C(=N-CN)-NH-$ ; e quando Y for  $-N(R^4)-$ ,  $M^1$  seja

15 CH e  $M^2$  seja  $C(R^3)$ ;

q é 1 a 5, contanto que quando  $M^1$  e  $M^2$  forem N, q seja 2 a 5;

Z é uma ligação,  $C_1$ - $C_6$  alquileno,  $C_1$ - $C_6$  alquênico,  $-C(O)-$ ,  $-CH(CN)-$ ,  $-SO_2-$  ou  $-CH_2C(O)NR^4-$ ;

$R^1$  é



20

Q é  $-N(R^8)-$ ,  $-S-$  ou  $-O-$ ;

k é 0, 1, 2, 3 ou 4;

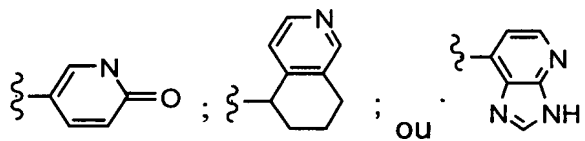
k1 é 0, 1, 2 ou 3;

k2 é 0, 1 ou 2;

R é H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcóxi - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alcóxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcóxi, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcóxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-SO<sub>0-2</sub>, R<sup>32</sup>-aril(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcóxi-, R<sup>32</sup>-aril(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-, R<sup>32</sup>-arila, R<sup>32</sup>-arilóxi, R<sup>32</sup>-heteroarila, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquila, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcóxi, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquil-óxi-, R<sup>37</sup>-heterocicloalquila, R<sup>37</sup>-heterocicloalquil-óxi-, R<sup>37</sup>-heterocicloalquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcóxi, N(R<sup>30</sup>)(R<sup>31</sup>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-, -N(R<sup>30</sup>)(R<sup>31</sup>), -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, -NHC(O)NH(R<sup>29</sup>); R<sup>29</sup>-S(O)<sub>0-2</sub>-, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-S(O)<sub>0-2</sub>-, N(R<sup>30</sup>)(R<sup>31</sup>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-S(O)<sub>0-2</sub>- ou benzoíla;

R<sup>8</sup> é H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcóxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-, R<sup>32</sup>-aril(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-, R<sup>32</sup>-arila, R<sup>32</sup>-heteroarila, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquila, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, R<sup>37</sup>-heterocicloalquila, N(R<sup>30</sup>)(R<sup>31</sup>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-, R<sup>29</sup>-S(O)<sub>2</sub>-, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-S(O)<sub>2</sub>-, R<sup>29</sup>-S(O)<sub>0-1</sub>-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-S(O)<sub>0-1</sub>-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-;

R<sup>2</sup> é um anel de heteroarila de seis membros tendo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N ou N-O, com os átomos restantes do anel sendo carbono; um anel de heteroarila de cinco membros tendo 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos independentemente selecionados de N, O ou S, com os átomos restantes do anel sendo carbono; R<sup>32</sup>-quinolila; R<sup>32</sup>-arila; heterocicloalquila; (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquila; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila; hidrogênio; tianaftenila;



em que o anel de heteroarila de seis membros ou o dito anel de heteroarila de cinco membros é opcionalmente substituído por R<sup>6</sup>;

R<sup>3</sup> é H, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, -OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcóxi ou -NHSO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila;

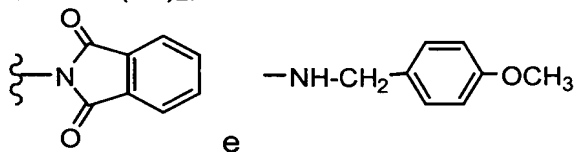
R<sup>4</sup> é independentemente selecionado do grupo que consiste em

hidrogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, R<sup>33</sup>-arila, R<sup>33</sup>-aril(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, e R<sup>32</sup>-heteroarila;

R<sup>5</sup> é hidrogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, -C(O)R<sup>20</sup>, -C(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -C(O)N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-SO<sub>2</sub>-, ou (o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-SO<sub>2</sub>-NH-;

5 ou R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup>, juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel de azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina ou morfolina;

R<sup>6</sup> é 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em -OH, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquiltio, -CF<sub>3</sub>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -CH<sub>2</sub>-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>, -N(SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>)<sub>2</sub>, fenila, R<sup>33</sup>-fenila, NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>,



R<sup>7</sup> é -N(R<sup>29</sup>)-, -O- ou -S(O)<sub>0-2</sub>-;

R<sup>12</sup> é independentemente selecionado do grupo que consiste em C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, hidroxila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi, ou flúor, contanto que quando R<sup>12</sup> for hidróxi ou flúor, então R<sup>12</sup> não esteja ligado a um carbono adjacente a um nitrogênio; ou dois substituintes de R<sup>12</sup> formam uma ligação em ponte de C<sub>1</sub> a C<sub>12</sub> de um carbono do anel a outro carbono do anel não-adjacente; ou R<sup>12</sup> é =O;

R<sup>13</sup> é independentemente selecionado do grupo que consiste em C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, hidroxila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi, ou flúor, contanto que quando R<sup>13</sup> for hidróxi ou flúor então R<sup>13</sup> não esteja ligado a um carbono adjacente a um nitrogênio; ou dois substituintes de R<sup>13</sup> formam uma ligação em ponte de C<sub>1</sub> a C<sub>12</sub> de um carbono do anel a outro carbono do anel não-adjacente; ou R<sup>13</sup> é =O;

R<sup>20</sup> é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, ou arila, em que o grupo arila é opcionalmente substituído com de 1 a 3 grupos independentemente selecionados de halogênio, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, hidroxila, ou metóxi; ou quando dois grupos R<sup>20</sup> estiverem presentes, os ditos grupos R<sup>20</sup> considerados junto com o

nitrogênio ao qual eles estão ligados podem formar um anel heterocíclico de cinco ou seis membros;

$R^{22}$  é  $C_1-C_6$  alquila,  $R^{34}$ -arila ou heterocicloalquila;

$R^{24}$  é H,  $C_1-C_6$  alquila,  $-SO_2R^{22}$  ou  $R^{34}$ -arila;

5  $R^{25}$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em  $C_1-C_6$  alquila, halogênio,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-OH$ ,  $C_1-C_6$  alcóxi,  $(C_1-C_6)$ alquil- $C(O)-$ , aril- $C(O)-$ ,  $-C(O)OR^{29}$ ,  $-N(R^4)(R^5)$ ,  $N(R^4)(R^5)-C(O)-$ ,  $N(R^4)(R^5)-S(O)_{1-2}-$ ,  $R^{22}-S(O)_{0-2}-$ , halo- $(C_1-C_6)$ alquil- ou halo- $(C_1-C_6)$ alcóxi- $(C_1-C_6)$ alquil-;

10  $R^{29}$  é H,  $C_1-C_6$  alquila,  $C_3-C_6$  cicloalquila,  $R^{35}$ -arila ou  $R^{35}$ -aril( $C_1-C_6$ )alquil-;

$R^{30}$  é H,  $C_1-C_6$  alquil-,  $R^{35}$ -arila ou  $R^{35}$ -aril( $C_1-C_6$ )alquil-;

$R^{31}$  é H,  $C_1-C_6$  alquil-,  $R^{35}$ -arila,  $R^{35}$ -aril( $C_1-C_6$ )alquil-,  $R^{35}$ -heteroarila,  $(C_1-C_6)$ alquil- $C(O)-$ ,  $R^{35}$ -aril- $C(O)-$ ,  $N(R^4)(R^5)-C(O)-$ ,  $(C_1-C_6)$ alquil- $S(O)_2-$  ou  $R^{35}$ -aril- $S(O)_2-$ ;

15 ou  $R^{30}$  e  $R^{31}$  são juntos  $-(CH_2)_{4-5}-$ ,  $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$  ou  $-(CH_2)_2-N(R^{38})-(CH_2)_2-$  e formam um anel com o nitrogênio ao qual eles estão ligados;

20  $R^{32}$  é 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em H,  $-OH$ , halogênio,  $C_1-C_6$  alquila,  $C_1-C_6$  alcóxi,  $R^{35}$ -aril- $O-$ ,  $-SR^{22}$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-NR^{39}R^{40}$ , fenila,  $R^{33}$ -fenila,  $NO_2$ ,  $-CO_2R^{39}$ ,  $-CON(R^{39})_2$ ,  $-S(O)_2R^{22}$ ,  $-S(O)_2N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{24})S(O)_2R^{22}$ ,  $-CN$ , hidróxi- $(C_1-C_6)$ alquil-,  $-OCH_2CH_2OR^{22}$ , e  $R^{35}$ -aril( $C_1-C_6$ )alquil- $O-$ , ou dois grupos  $R^{32}$  em átomos de carbono juntos formam um grupo  $-OCH_2O-$  ou  $-O(CH_2)_2O-$ ;

25  $R^{33}$  é 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em  $C_1-C_6$  alquila, halogênio,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$  e  $-O-(C_1-C_6)$ alquila;

$R^{34}$  é 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em H, halogênio,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OH$  e  $-OCH_3$ ;

30  $R^{35}$  é 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de hidrogênio, halo,  $C_1-C_6$  alquila, hidróxi,  $C_1-C_6$  alcóxi, fenóxi,  $-CF_3$ ,  $-N(R^{36})_2$ ,  $-COOR^{20}$  e  $-NO_2$ ;

$R^{36}$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em

H e C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila;

R<sup>37</sup> é 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de hidrogênio, halo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, hidróxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi, fenóxi, -CF<sub>3</sub>, -N(R<sup>36</sup>)<sub>2</sub>, -COOR<sup>20</sup>, -C(O)N(R<sup>29</sup>)<sub>2</sub> e -NO<sub>2</sub>, ou R<sup>37</sup> tem um ou dois grupos =O;

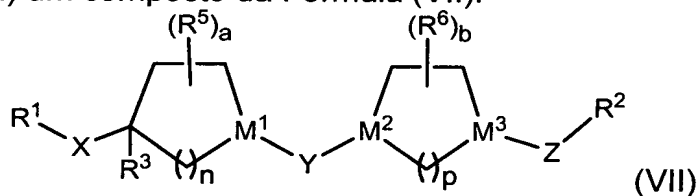
5 R<sup>38</sup> é H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, R<sup>35</sup>-arila, R<sup>35</sup>-aril(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-SO<sub>2</sub> ou halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-SO<sub>2</sub>-;

R<sup>39</sup> é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, R<sup>33</sup>-arila, R<sup>33</sup>-aril(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, e R<sup>32</sup>-heteroarila; e

10 R<sup>40</sup> é hidrogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, -C(O)R<sup>20</sup>, -C(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -C(O)N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-SO<sub>2</sub>-, ou (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-SO<sub>2</sub>-NH-;

ou R<sup>39</sup> e R<sup>40</sup>, juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel de azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila ou morfolinila; ou

15 (vii) um composto da Fórmula (VII):



ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, profármaco ou éster dos mesmos, em que:

a é 0, 1 ou 2;

b é 0, 1 ou 2;

20 n é 1, 2 ou 3;

p é 1, 2 ou 3;

M<sup>1</sup> é CH ou N;

M<sup>2</sup> é CH, CF ou N;

M<sup>3</sup> é CH ou N

25 com a condição que quando M<sup>2</sup> e M<sup>3</sup> forem cada N, p seja 2 ou 3;

Y é -C(=O)-, -C(=S)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -C(=NOR<sup>7</sup>)- ou -SO<sub>1-2</sub>-;

q é 1, 2, 3, 4 ou 5, contanto que quando M<sup>1</sup> e M<sup>2</sup> forem ambos N, q seja 2, 3, 4 ou 5;

X é  $-N(R^4)-$ ,  $-N(R^4)-CH(R^{19})-$ ,  $-CH(R^{19})-N(R^4)-$ ,  $-(CH_2)_r-C(O)-N(R^4)-$ ,  $-O-(CH_2)_2-C(O)-N(R^4)-$ ,  $-CH_2-O-(CH_2)_3-C(O)-N(R^4)-$ ,  $-(CH_2)_t-N(R^4)-C(O)-$ ,  $-C(O)-N(R^4)-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_r-N(R^{19})C(O)N(R^{19})-$ ,  $-N(R^{19})C(O)N(R^{19})-(CH_2)_r-$ ,  $-(CH_2)_t-OC(O)N(R^{19})-$ ,  $-N(R^{19})C(O)O-$ ,  $-O-$ ,  $-OCH_2-$ ,  $-CH_2O-$ ,  $-OC(O)-$ ,  
 5  $-C(O)O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$  ou  $-SO_2-$ ;

r é 0, 1, 2 ou 3;

t é 0 ou 1;

Z é uma ligação,  $R^8$ -alquileno,  $-CH(R^{20})-CH(R^{20})-O-$ ,  $-CH(R^{20})-CH(R^{20})-N-$ ,  $-CH(R^{20})-(R^{23}-C_1-C_5$  alquileno),  $-CH(R^{20})-C(R^{20})=C(R^{20})-$ ,  
 10  $-CH(R^{20})-C(R^{20})=C(R^{20})-(R^{23}-C_1-C_3$  alquileno) ou  $R^8$ -alquileno interrompido por um grupo cicloalquileno ou heterocicloalquileno, contanto que quando  $M^3$  for N e Z for  $R^8$ -alquileno interrompido por um grupo heterocicloalquileno ligado através de um nitrogênio do anel, a porção de alquileno do grupo de Z tenha 2-4 átomos de carbono entre  $M^3$  e o dito nitrogênio;

15  $R^1$  é H,  $R^{10}$ -alquila,  $R^{10}$ -cicloalquila,  $R^{10}$ -arila,  $R^{10}$ -heteroarila ou  $R^{10}$ -heterocicloalquila;

$R^2$  é  $R^{16}$ -alquila,  $R^{16}$ -alquenila,  $R^{16}$ -arila,  $R^{16}$ -heteroarila,  $R^{16}$ -cicloalquila ou  $R^{16}$ -heterocicloalquila;

20  $R^3$  é H, alquila,  $R^{21}$ -arila,  $R^{22}$ -cicloalquila,  $R^{22}$ -heterocicloalquila,  $R^{21}$ -heteroarila ou  $-C(O)NH_2$ ;

$R^4$  é H, alquila, haloalquila,  $R^{18}$ -arila,  $R^{18}$ -heteroarila,  $R^{18}$ -arilalquila,  $-C(O)R^{12}$  ou  $-SO_2R^{13}$ ;

25  $R^5$  e  $R^6$  são cada independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, alquila,  $-OH$ , alcóxi,  $-CF_3$  e  $-CN$ ; ou dois substituintes de  $R^5$  no mesmo átomo de carbono ou dois substituintes de  $R^6$  no mesmo átomo de carbono formam  $=O$ ;

$R^7$  é H, alquila, haloalquila, arila ou heteroarila;

30  $R^8$  é 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em H, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila e  $-CF_3$ ;

cada  $R^9$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em H e alquila;

$R^{10}$  é 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em H, halo, alquila, -OH, alcóxi, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilóxi, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)-alquila, -C(O)-heterocicloalquila, -CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(O)R<sup>11</sup>, -NHC(O)-alcoxialquil-, -NHC(O)-CH<sub>2</sub>-NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, -CH(=NOR<sup>19</sup>), -SO<sub>2</sub>N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> e -CN;

cada R<sup>11</sup> é independentemente selecionado do grupo que consiste em H, alquila, haloalquila, R<sup>18</sup>-arila, R<sup>18</sup>-heteroarila, R<sup>18</sup>-arilalquila, cicloalquila e heterocicloalquila;

10  $R^{12}$  é alquila, cicloalquila, arila, heteroarila ou heterocicloalquila;

$R^{13}$  é alquila, arila ou alquilsulfonilalquila;

$R^{16}$  é 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em H, halo, alquila, -OH, alcóxi, hidroxialquila, arila, arilóxi, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, -N(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub>, -alquilen-N(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub>,  
15 -NHC(O)R<sup>17</sup>, -NHC(O)OR<sup>17</sup>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub> e -CN;

cada R<sup>17</sup> é independentemente selecionado do grupo que consiste em H, alquila, haloalquila, arila, heteroarila, cicloalquila e heterocicloalquila;

$R^{18}$  é 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em H, alquila, halo, alcóxi, -CF<sub>3</sub> e -alquilen-N(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub>;

$R^{19}$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em H e alquila;

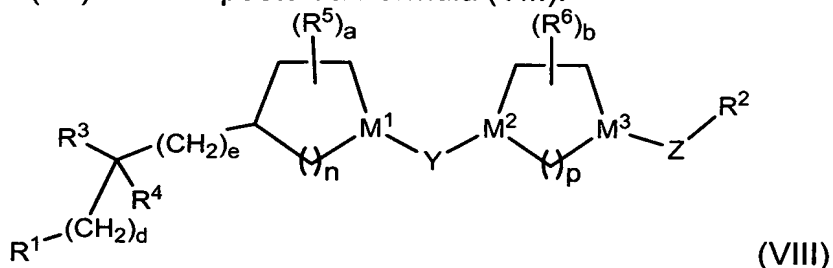
$R^{20}$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em H e alquila;

25  $R^{21}$  é 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em H, halo, alquila, -OH, alcóxi, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -C(O)N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub> e -N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>;

$R^{22}$  é 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, alquila, -OH, alcóxi, -CF<sub>3</sub> e -CN; e

30  $R^{23}$  é 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em H, alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, -CF<sub>3</sub>, halo, -CN, -OH, alcóxi, -OCF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, e -N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>; ou

(viii) um composto da Fórmula (VIII):



ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, éster ou profármaco do mesmo, em que:

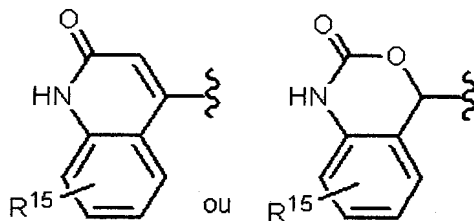
- 5                    a é 0, 1 ou 2;  
                       b é 0, 1 ou 2;  
                       d é 0 ou 1;  
                       e é 0 ou 1  
                       n é 1, 2 ou 3;  
                       p é 1, 2 ou 3;  
 10                   M<sup>1</sup> é CH ou N;  
                       M<sup>2</sup> é CH, CF ou N;  
                       M<sup>3</sup> é CH ou N  
                       com a condição que quando M<sup>2</sup> e M<sup>3</sup> forem cada N, p seja 2 ou  
 15                   3;  
                       Y é -C(=O)-, -C(=S)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -C(=NOR<sup>7</sup>)- ou -SO<sub>1-2</sub>-;  
                       q é 1 a 5, contanto que quando M<sup>1</sup> e M<sup>2</sup> forem ambos N, q seja 2  
 a 5;  
                       Z é uma ligação, R<sup>8</sup>-alquileno, -CH(R<sup>20</sup>)-CH(R<sup>20</sup>)-O-, -CH(R<sup>20</sup>)-  
 20                   CH(R<sup>20</sup>)-N-, -CH(R<sup>20</sup>)-(R<sup>23</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> alquileno), -CH(R<sup>20</sup>)-C(R<sup>20</sup>)=C(R<sup>20</sup>)-, -  
                       CH(R<sup>20</sup>)-C(R<sup>20</sup>)=C(R<sup>20</sup>)-(R<sup>23</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquileno) ou R<sup>8</sup>-alquileno interrompido  
                       por um grupo cicloalquileno ou heterocicloalquileno, contanto que quando M<sup>3</sup>  
                       for N e Z for R<sup>8</sup>-alquileno interrompido por um grupo heterocicloalquileno  
                       ligado através de um nitrogênio do anel, a porção de alquileno do grupo de Z  
                       tenha 2-4 átomos de carbono entre M<sup>3</sup> e o dito nitrogênio;  
 25                   R<sup>1</sup> é H, alquila, alquenila, R<sup>10</sup>-cicloalquila, R<sup>10</sup>-arila, R<sup>10</sup>-piridila,  
                       R<sup>10</sup>-quinolila ou R<sup>10</sup>-heterocicloalquila;  
                       R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são independentemente selecionados do grupo que

consiste em H, halo, alquila, haloalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, hidroxialcóxi, alcoxialcóxi, arila, arilalquila, cicloalquila, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila,  $-OR^{12}$ ,  $-CN$ ,  $-(CH_2)_fN(R^{12})_2$ ,  $-(CH_2)_fN(R^{19})SO_2R^{12}$ ,  $-(CH_2)_fN(R^{19})C(O)R^{12}$ ,  $-(CH_2)_fNHC(O)NHR^{12}$ ,  $-(CH_2)_fNHC(O)OR^{12}$ ,  $-O-C(O)NHR^{12}$ ,  $-(CH_2)_fC(O)OR^{12}$  e  $-O-(CH_2)_fC(O)OR^{12}$ ,  
 5 contanto que quando um de  $R^3$  e  $R^4$  for um substituinte ligado ao heteroátomo, o outro seja H;

$f$  é 0, 1 ou 2;

ou  $R^3$  e  $R^4$ , junto com o carbono ao qual eles estão ligados,  
 10 formam  $-C(=C(R^{15})(R^{18})-$ , um anel de cicloalquila de 3-7 membros substituído por  $R^{13}$ , um anel de heterocicloalquila de 3-7 membros substituído por  $R^{13}$ , um anel de  $R^{13}$ -fenila, ou um anel de heteroarila de 5-6 membros substituído por  $R^{13}$ ; ou quando  $d$  for 1, ou  $e$  for 1, ou  $d$  e  $e$  forem 1,  $R^3$  e  $R^4$ , junto com o carbono ao qual eles estão ligados, formem  $-C(O)-$ ;

15 ou  $R^1-(CH_2)_d-C(R^3)(R^4)-(CH_2)_e-$  forma



$R^2$  é  $R^{16}$ -alquila,  $R^{16}$ -alquenila,  $R^{16}$ -arila,  $R^{16}$ -heteroarila,  $R^{16}$ -cicloalquila ou  $R^{16}$ -heterocicloalquila;

$R^5$  e  $R^6$  são cada independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, alquila,  $-OH$ , alcóxi,  $-CF_3$  e  $-CN$ ; ou dois substituintes de  $R^5$  no mesmo átomo de carbono formam  $=O$ ;

 20

$R^7$  é H, alquila, haloalquila, arila ou heteroarila;

$R^8$  é 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em H, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila e  $-CF_3$ ;

25 cada  $R^9$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em H e alquila;

$R^{10}$  é 1 a 4 substituintes independentemente selecionados do

grupo que consiste em H, halo, alquila, -OH, alcóxi, arila, heteroarila, arilóxi, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(O)R<sup>11</sup>, -NHC(O)OR<sup>11</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub> e -CN;

5 cada R<sup>11</sup> é independentemente selecionado do grupo que consiste em H, alquila, haloalquila, arila, heteroarila, arilalquila, cicloalquila e heterocicloalquila;

cada R<sup>12</sup> é independentemente selecionado do grupo que consiste em H, alquila, alquenila, haloalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila e heterocicloalquila;

10 R<sup>13</sup> é 1 a 4 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em H, halo, alquila, -OH, alcóxi, hidroxialquila, alcoxialquila, -CO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, -C(O)N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, e -CN; ou dois substituintes de R<sup>13</sup> no mesmo átomo de carbono formam =O;

15 cada R<sup>14</sup> é independentemente selecionado do grupo que consiste em H e alquila;

R<sup>15</sup> é H, alquila, halo, arila ou -CF<sub>3</sub>;

20 R<sup>16</sup> é 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em H, halo, alquila, -OH, alcóxi, arila, arilóxi, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, -N(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(O)R<sup>17</sup>, -NHC(O)OR<sup>17</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub> e -CN;

cada R<sup>17</sup> é independentemente selecionado do grupo que consiste em H, alquila, haloalquila, arila, heteroarila, cicloalquila e heterocicloalquila;

25 R<sup>18</sup> é H, alquila, halo, arila, -CF<sub>3</sub>, alcóxi, heteroarila, -O-C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)OR<sup>12</sup> ou -C(O)-heterocicloalquila;

R<sup>19</sup> é H alquila ou piridilmetila;

R<sup>20</sup> é independentemente selecionado do grupo que consiste em H e alquila; e

30 R<sup>21</sup> é 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em H, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, -CF<sub>3</sub>, halo, -CN, -OH, alcóxi, -OCF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, e -N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada

pelo fato de que o antagonista de CB<sub>1</sub> é rimonabanto.

3. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o antagonista de H<sub>3</sub>/agonista inverso é um composto da Fórmula (I).

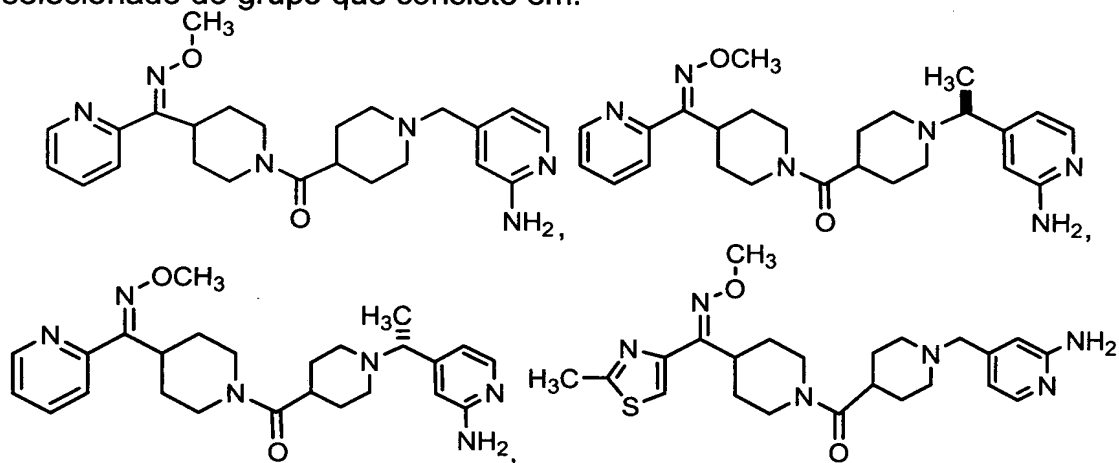
5 4. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o antagonista de H<sub>3</sub>/agonista inverso é um composto da Fórmula (II).

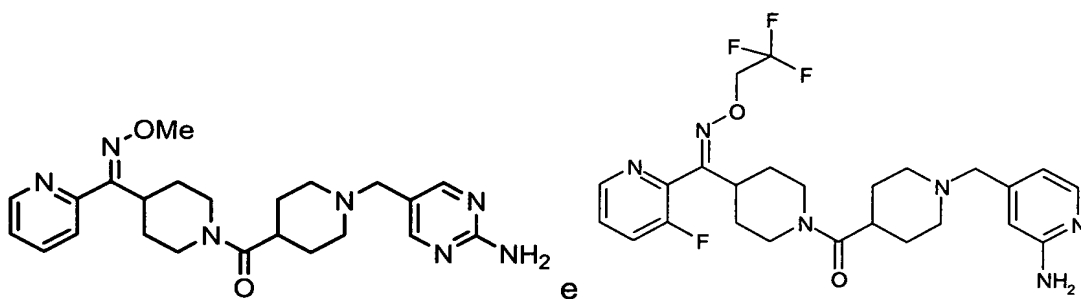
5. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o antagonista de H<sub>3</sub>/agonista inverso é um composto da  
10 Fórmula (III).

6. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o antagonista de H<sub>3</sub>/agonista inverso é um composto da Fórmula (IV).

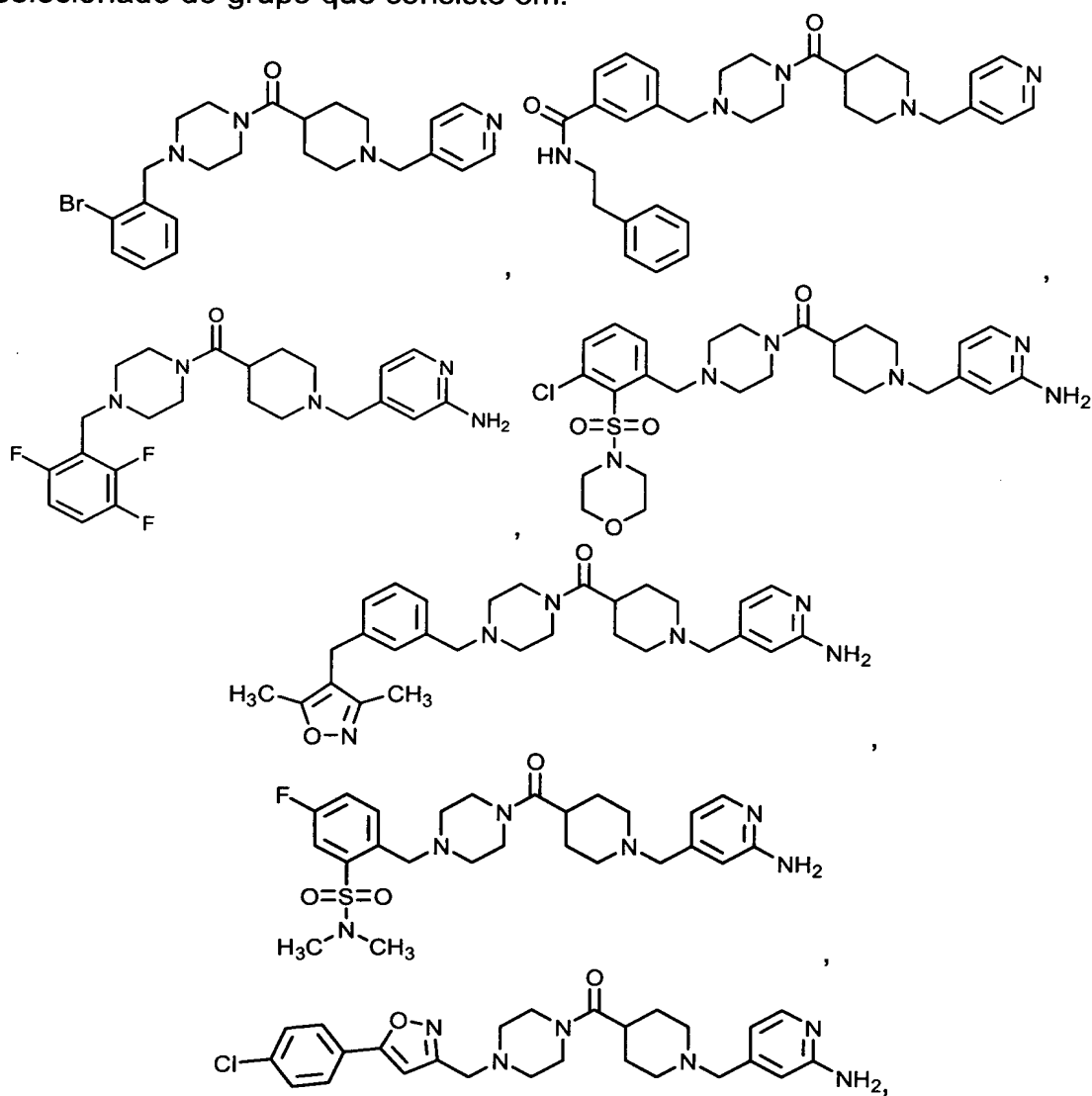
7. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada  
15 pelo fato de que o antagonista de H<sub>3</sub>/agonista inverso é um composto da Fórmula (V).

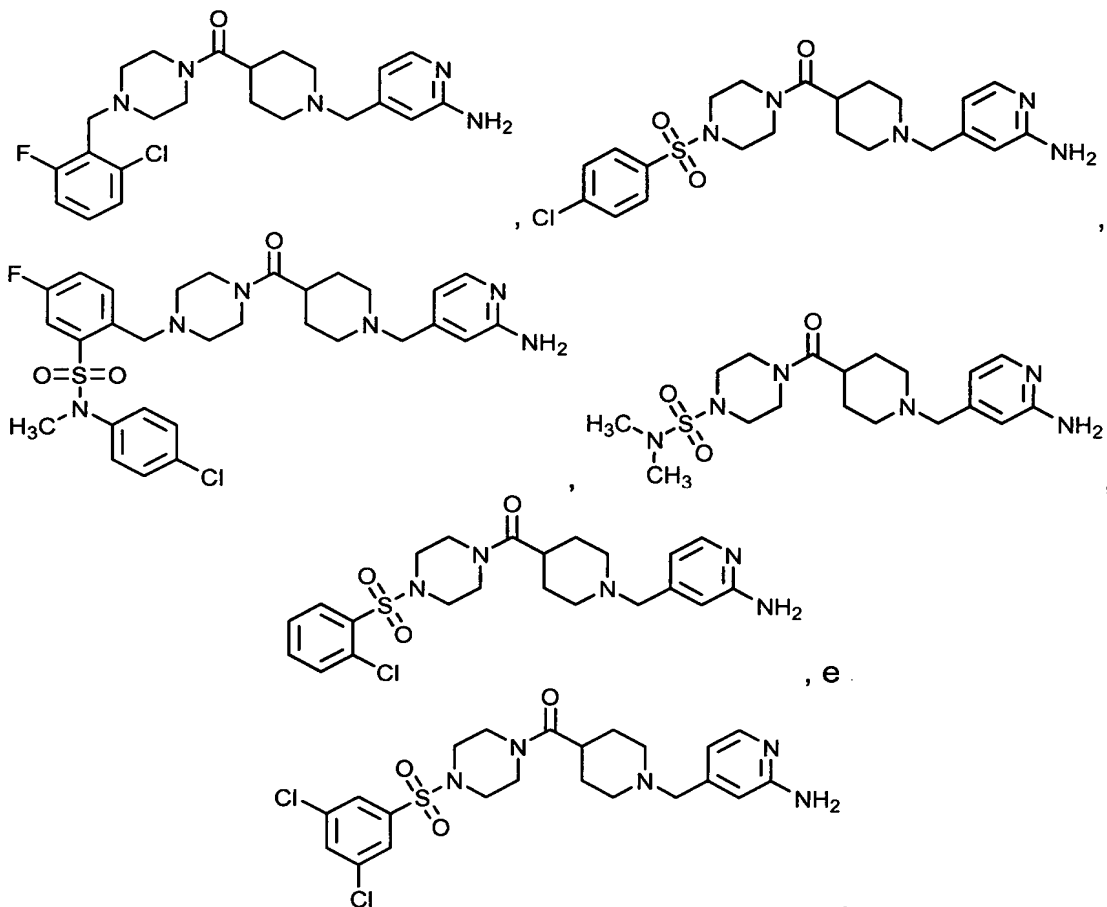
8. Composição de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que o antagonista de H<sub>3</sub>/agonista inverso é um composto selecionado do grupo que consiste em:



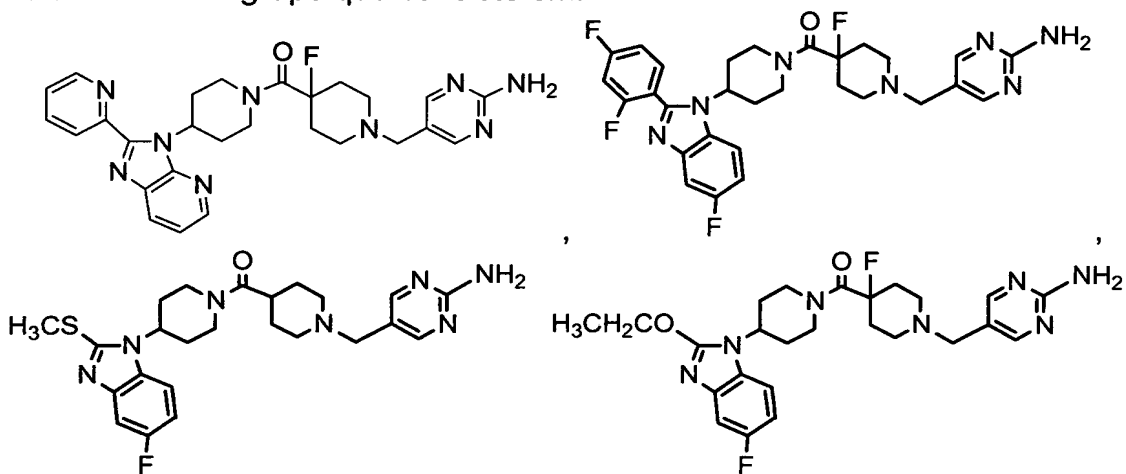


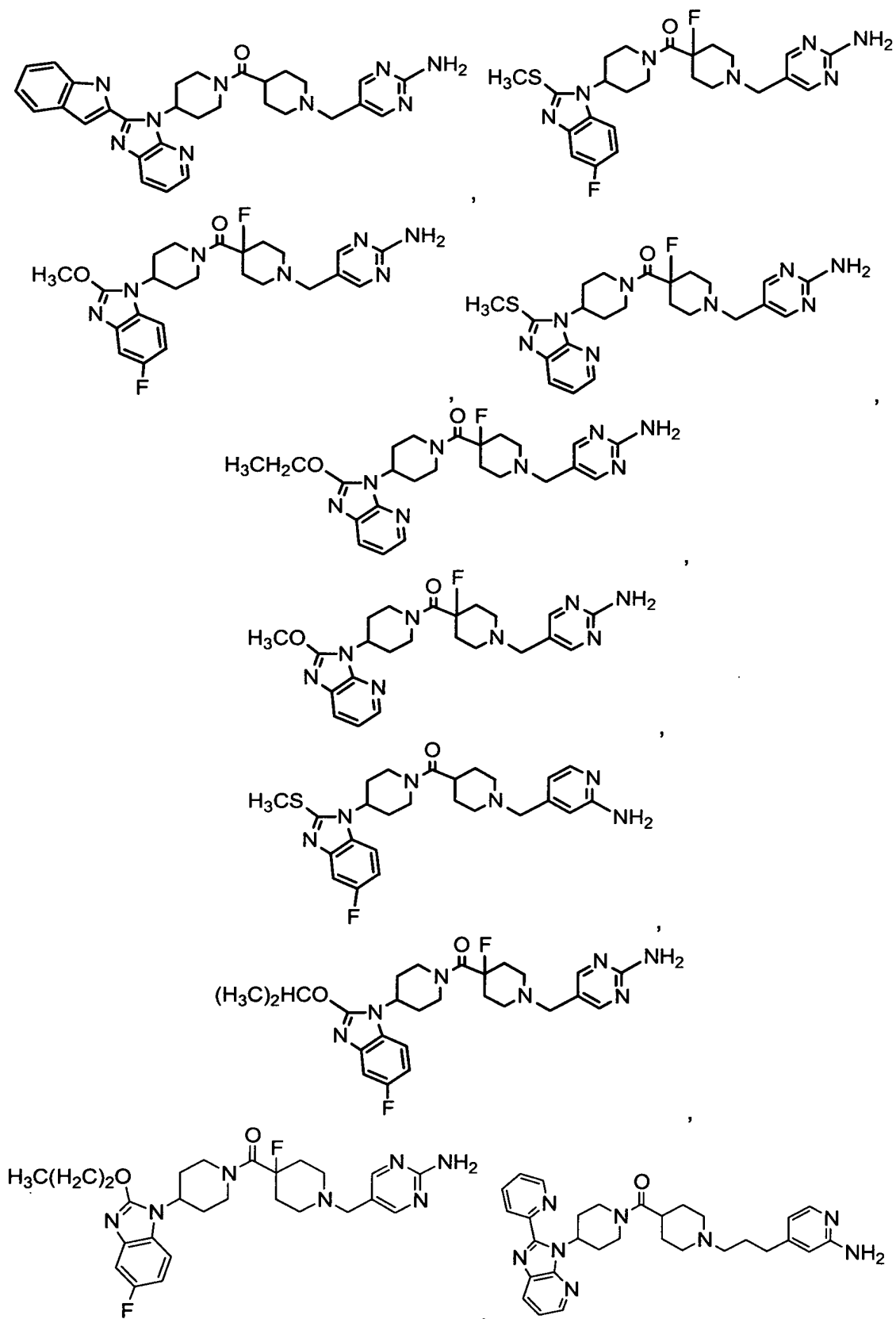
9. Composição de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que o antagonista de H<sub>3</sub>/agonista inverso é um composto selecionado do grupo que consiste em:

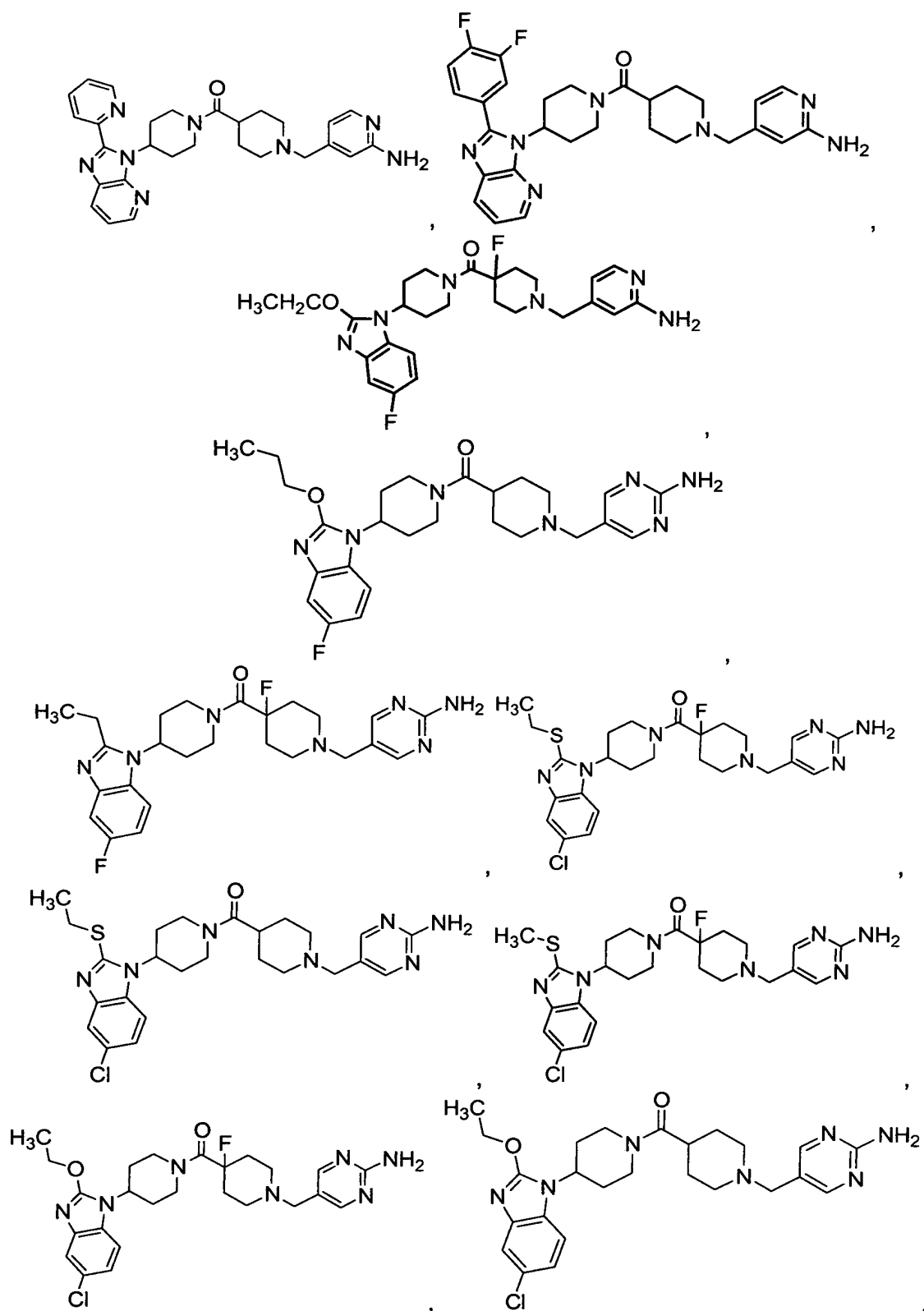


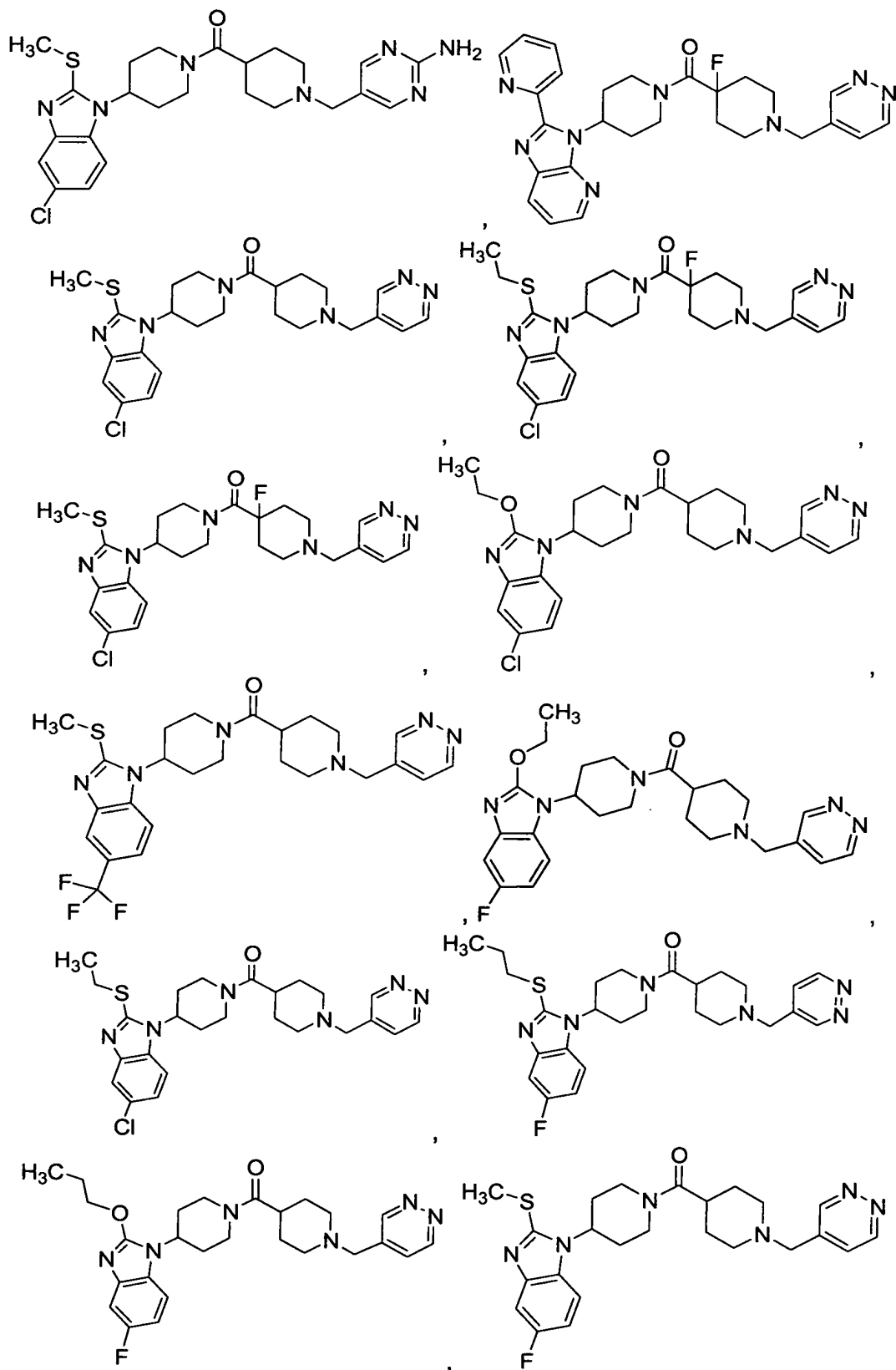


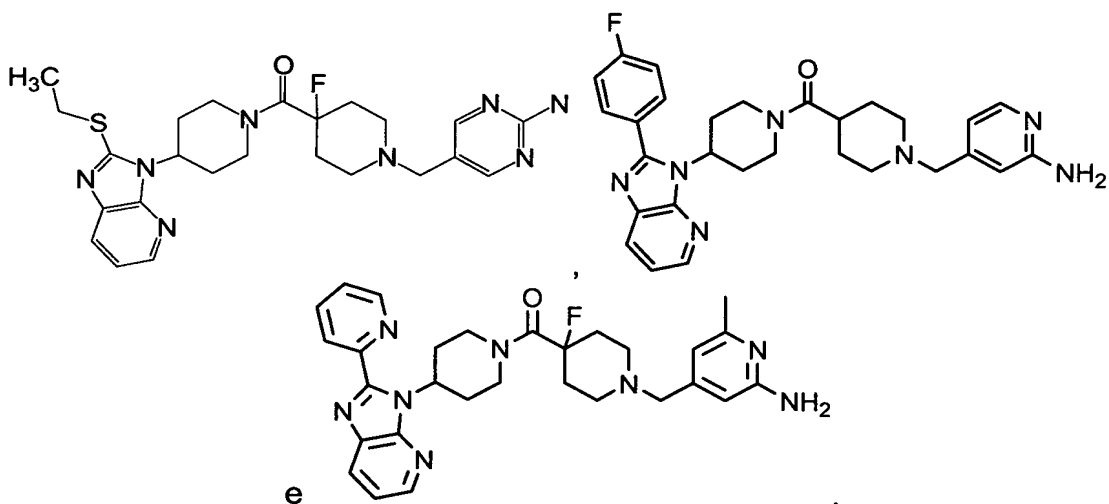
10. Composição de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que o antagonista de H<sub>3</sub>/agonista inverso é um composto selecionado do grupo que consiste em:



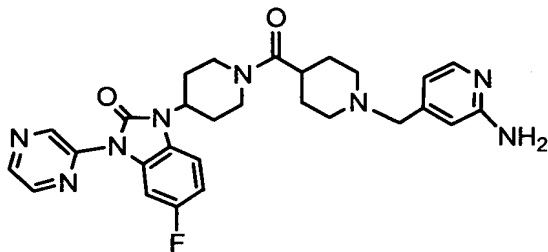
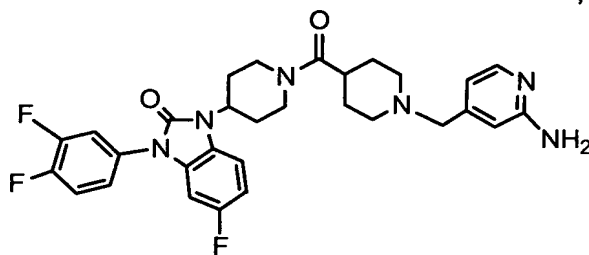
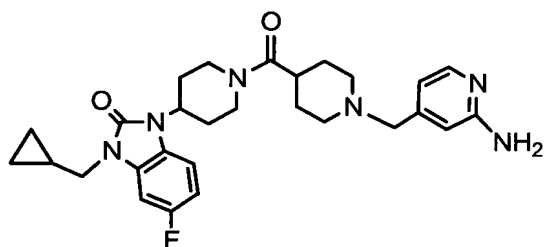
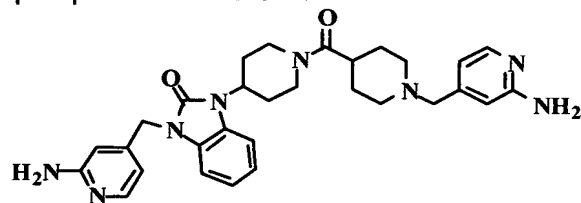


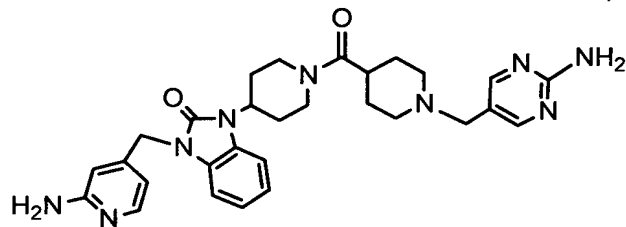
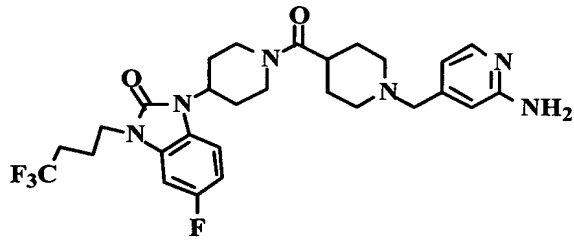
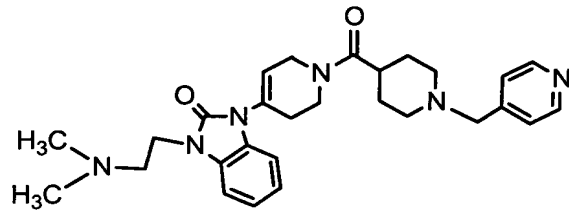
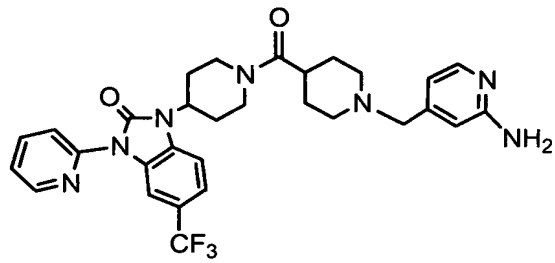
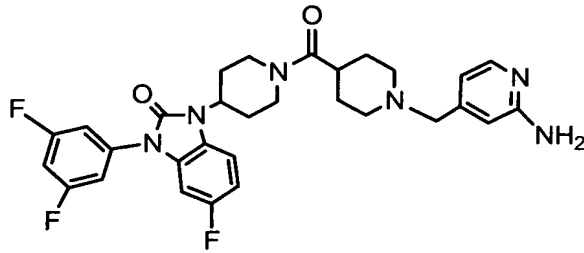
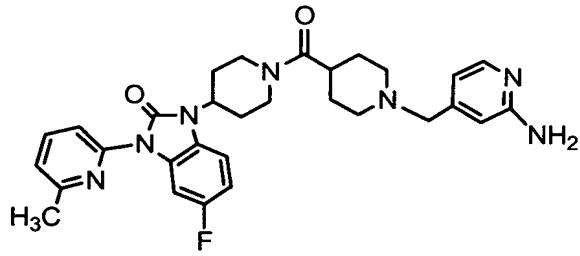


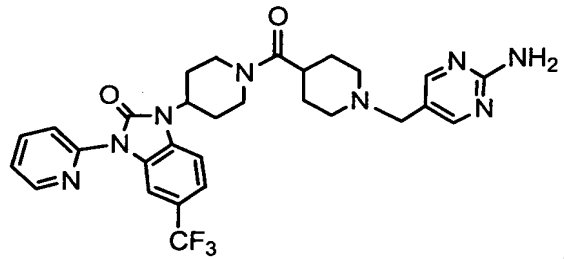
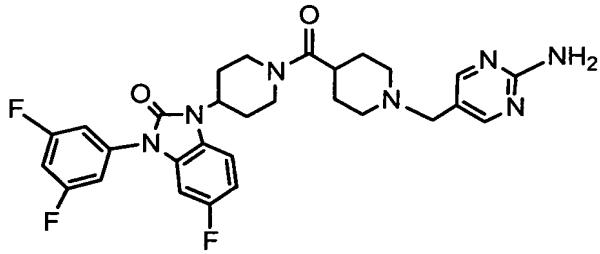
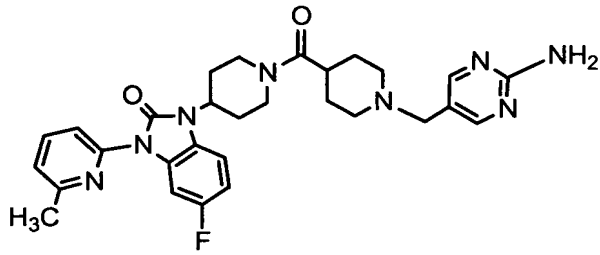
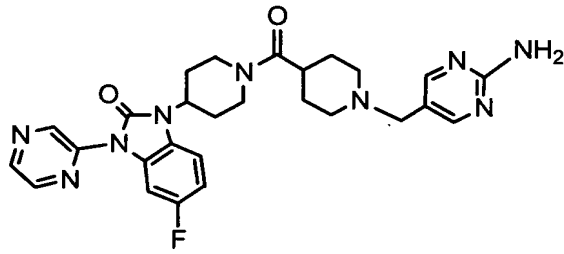
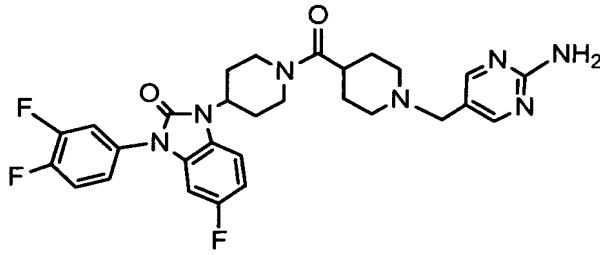
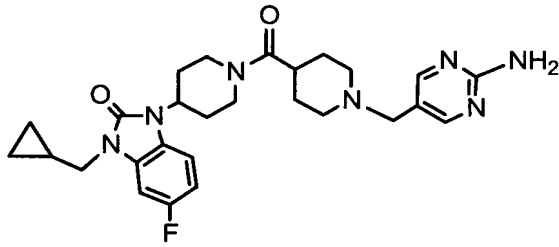


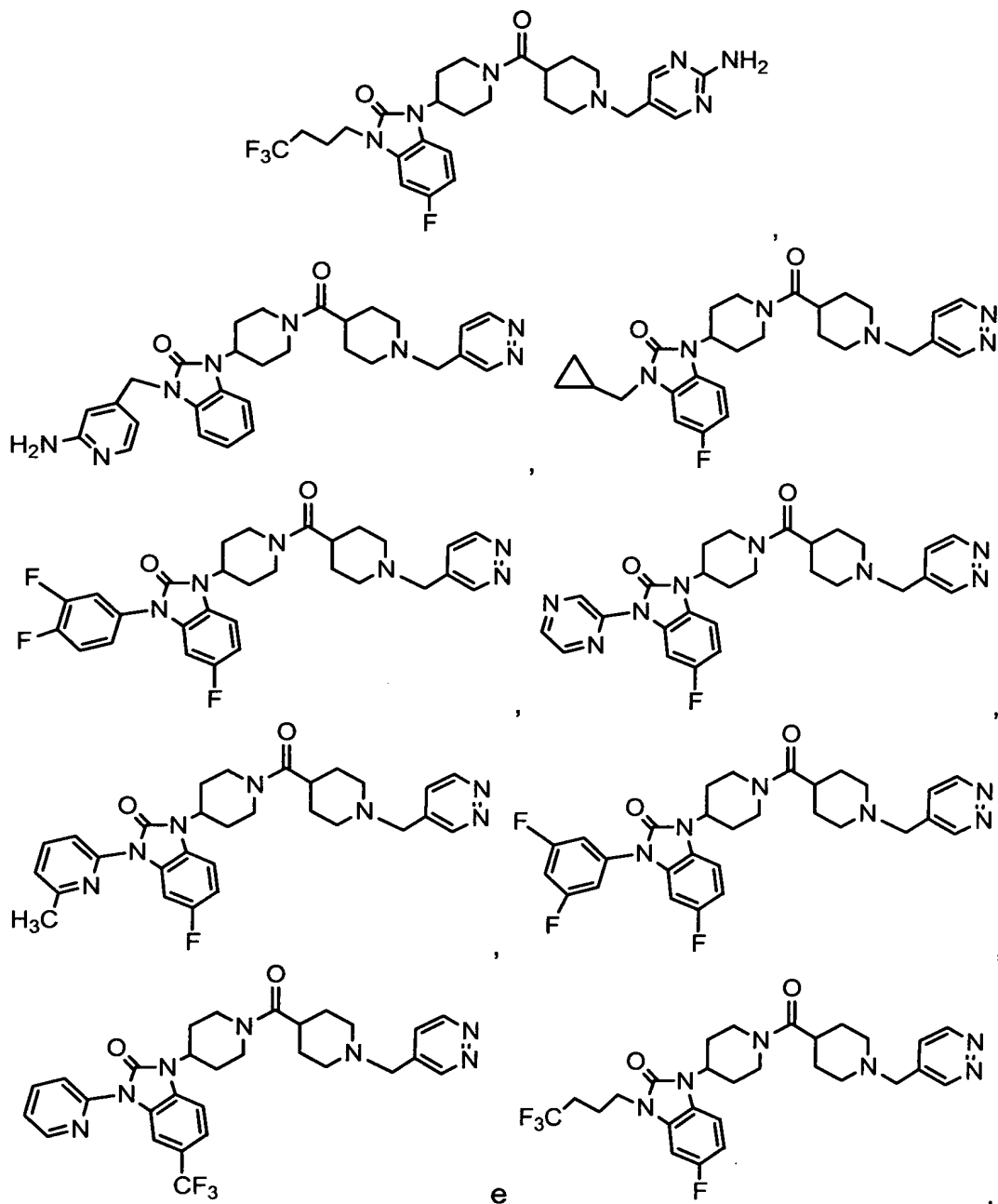


11. Composição de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o antagonista de H<sub>3</sub>/agonista inverso é um composto selecionado do grupo que consiste em:

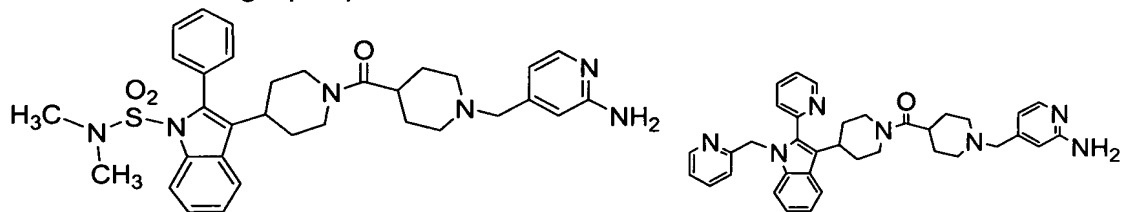


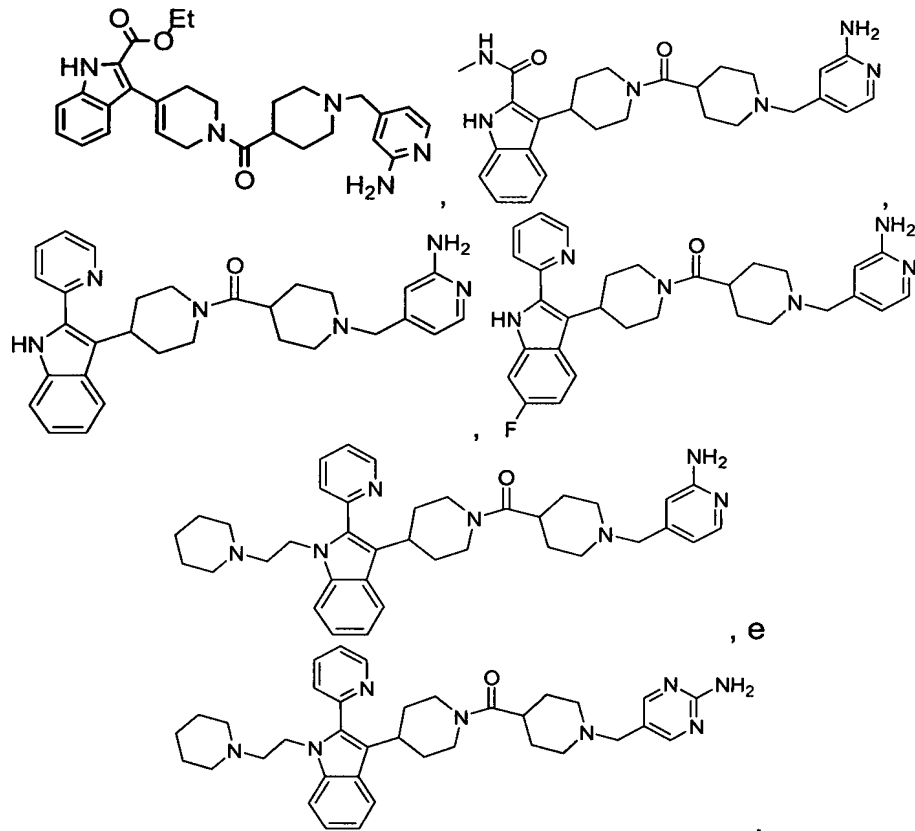




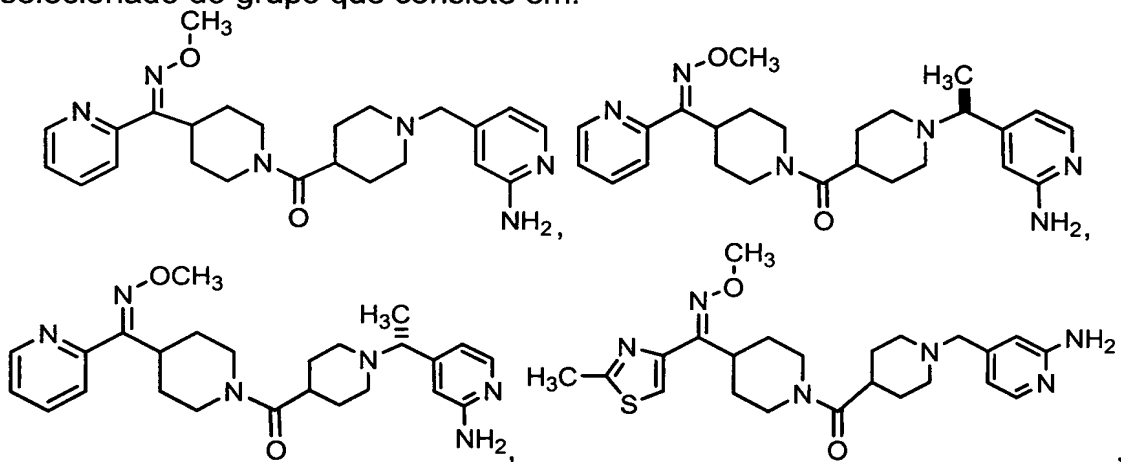


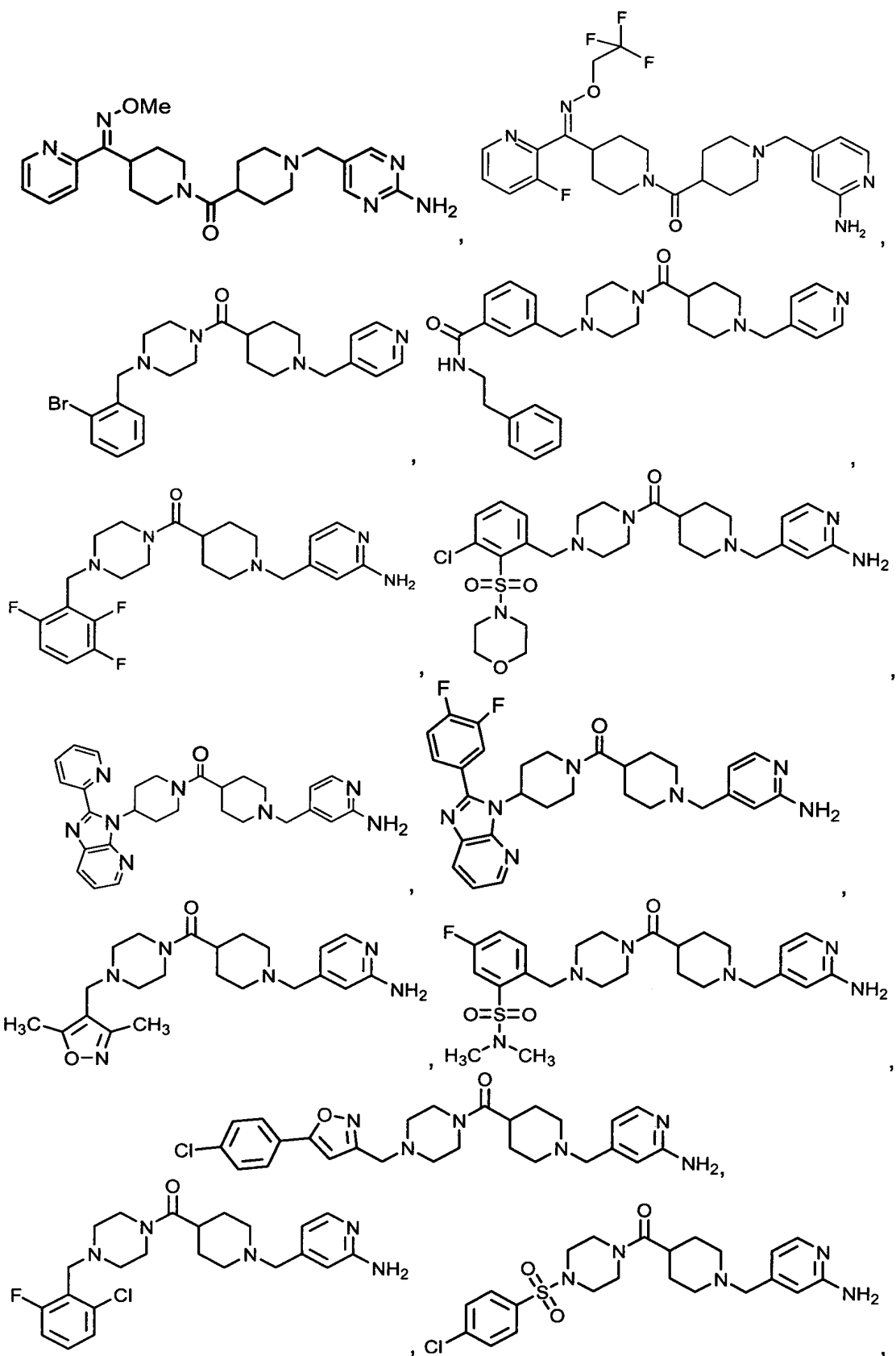
12. Composição de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que o antagonista de H<sub>3</sub>/agonista inverso é um composto selecionado do grupo que consiste em:



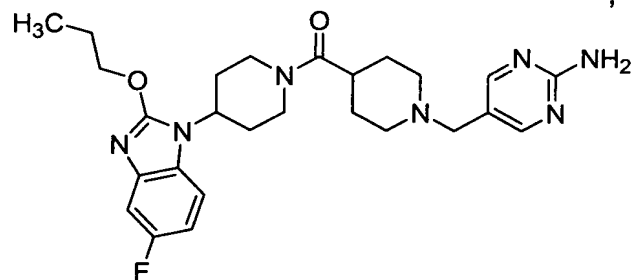
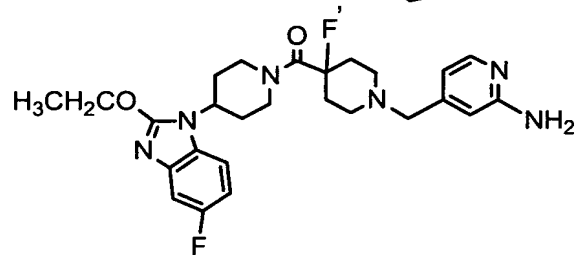
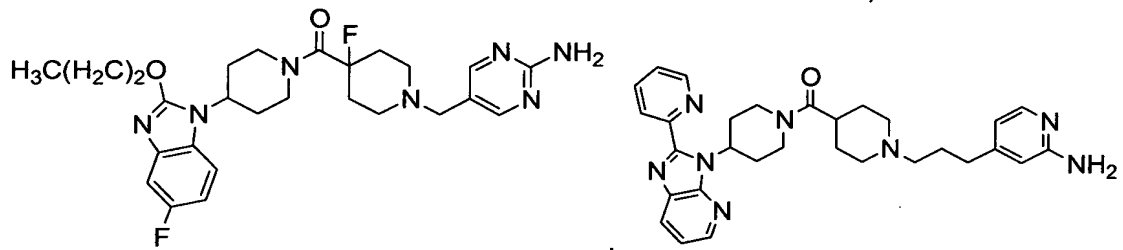
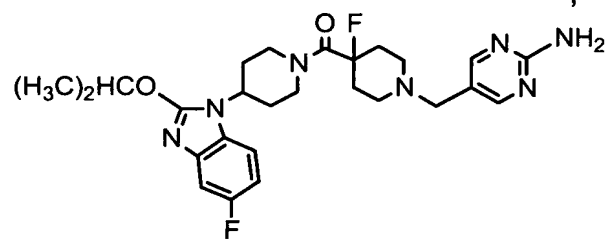
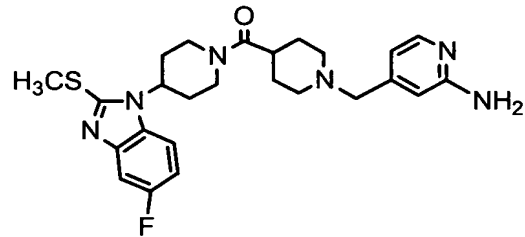
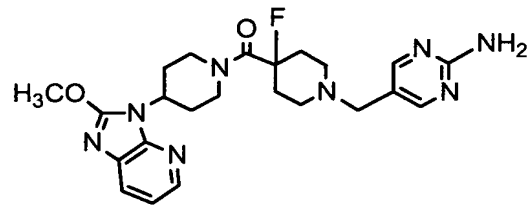


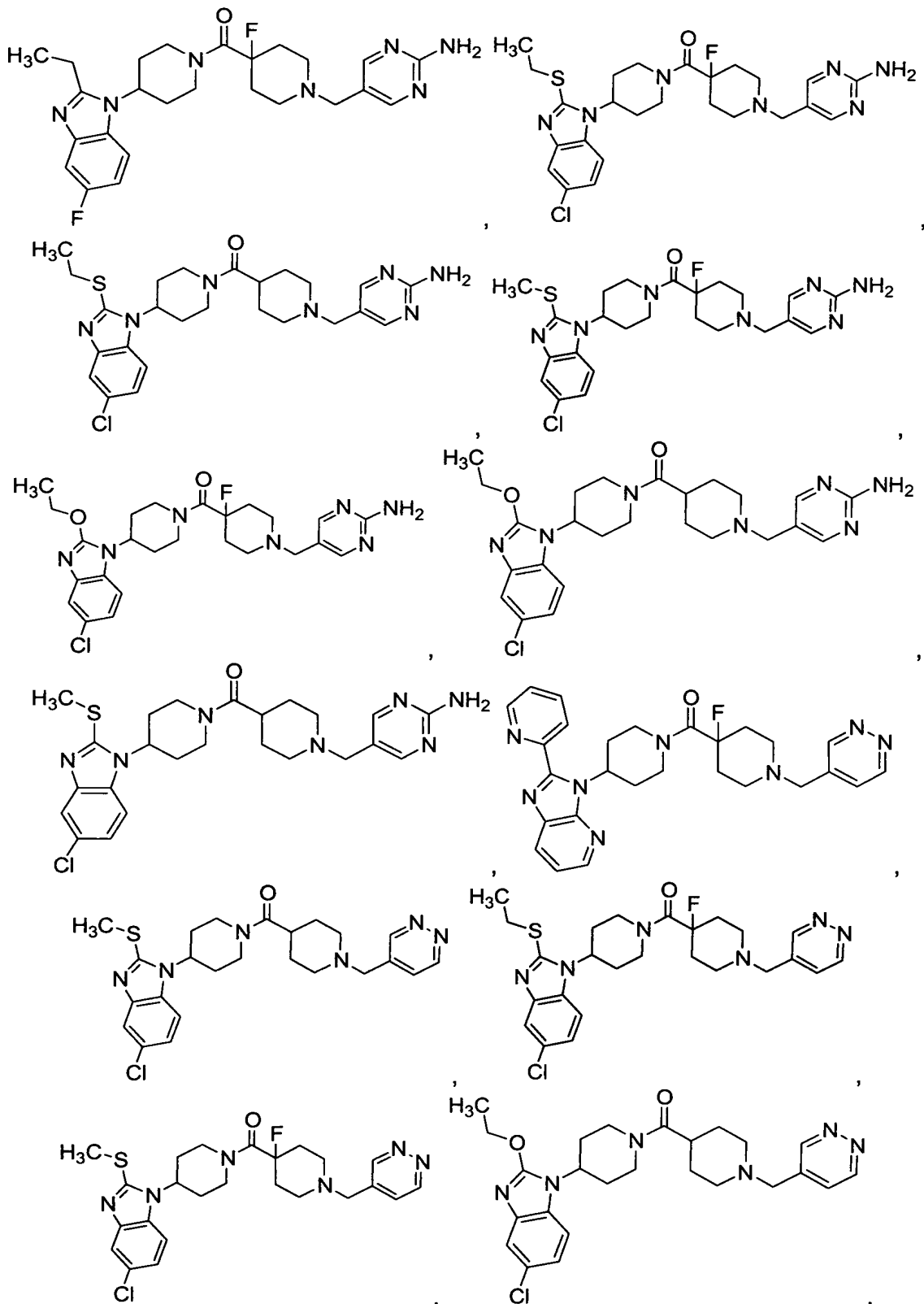
13. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o antagonista de H<sub>3</sub>/agonista inverso é um composto selecionado do grupo que consiste em:



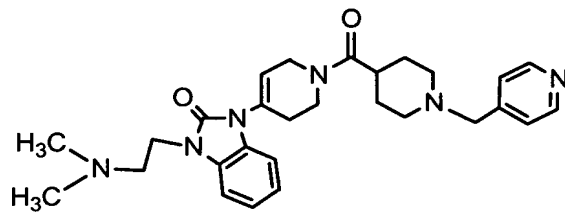
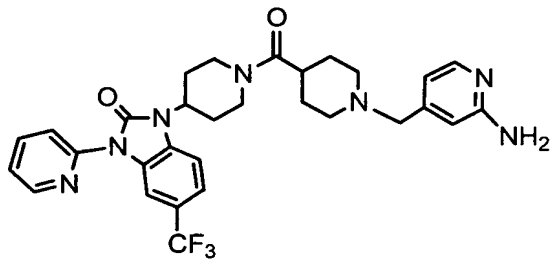
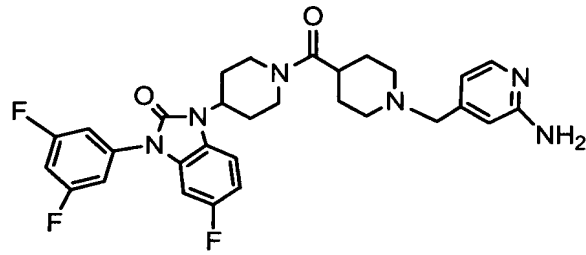
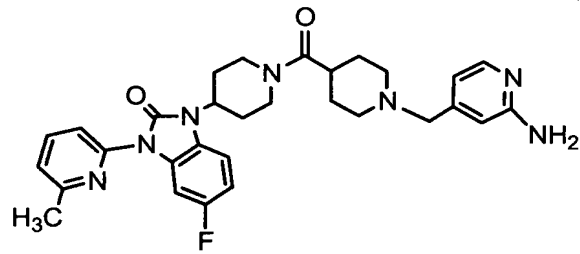
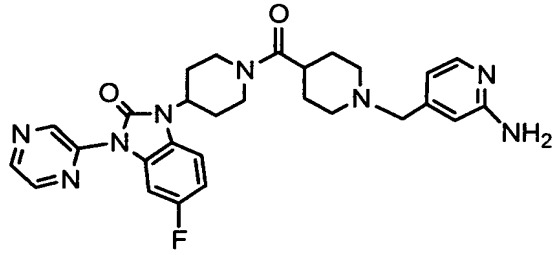
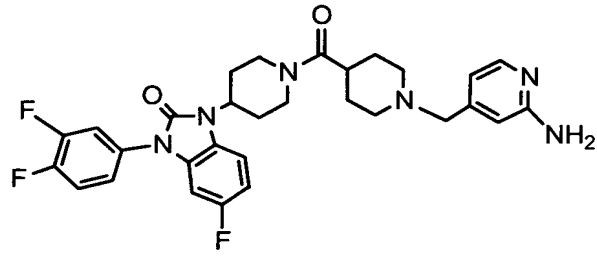


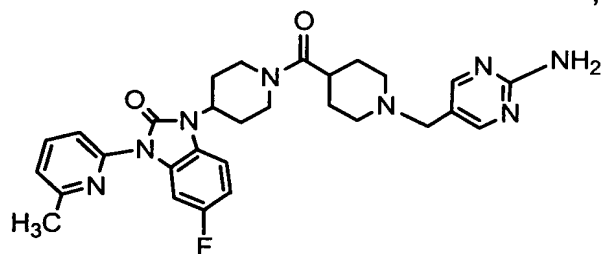
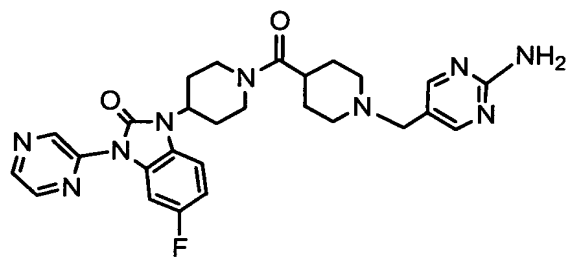
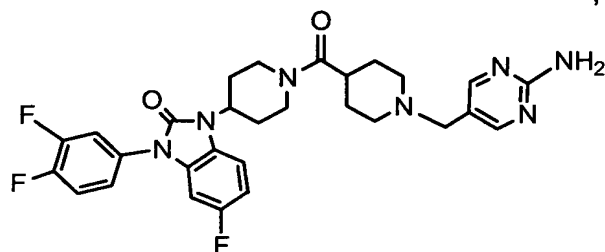
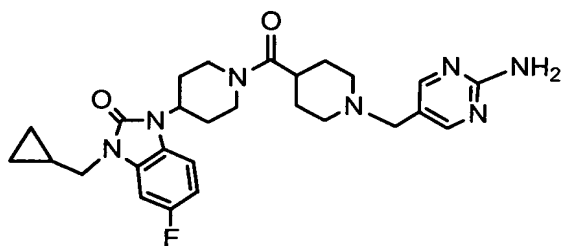
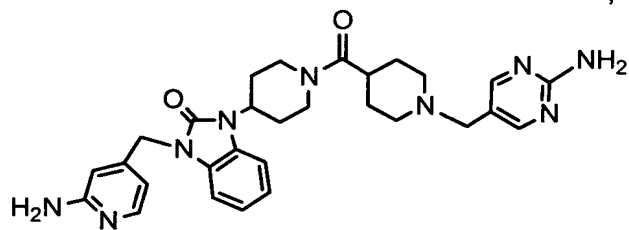
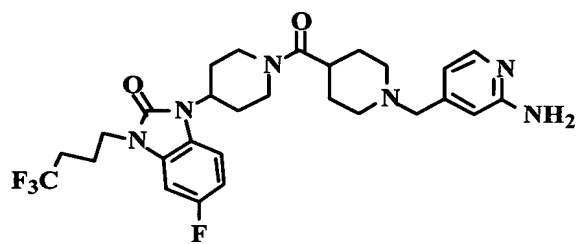


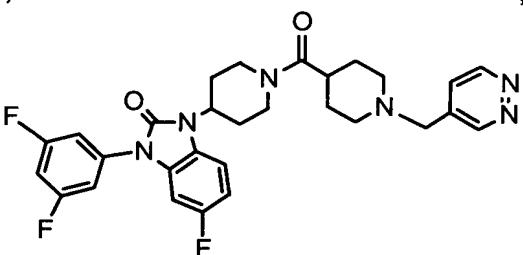
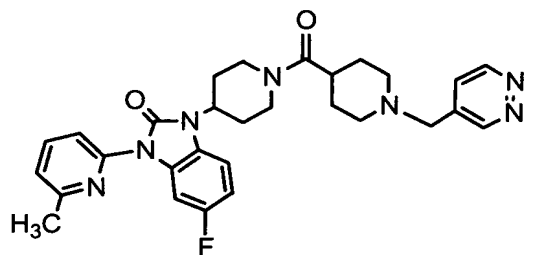
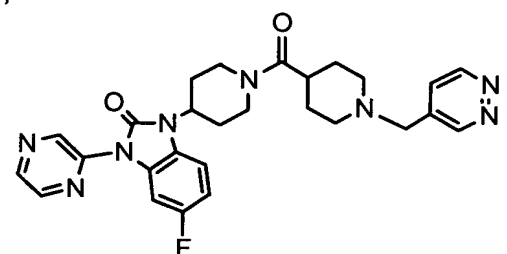
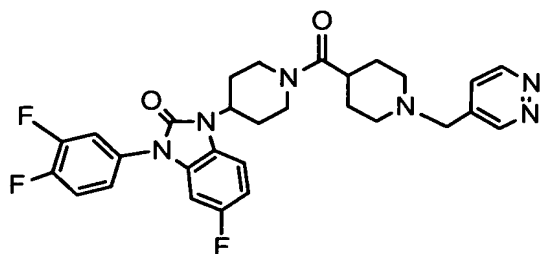
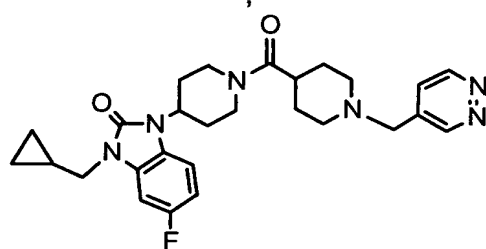
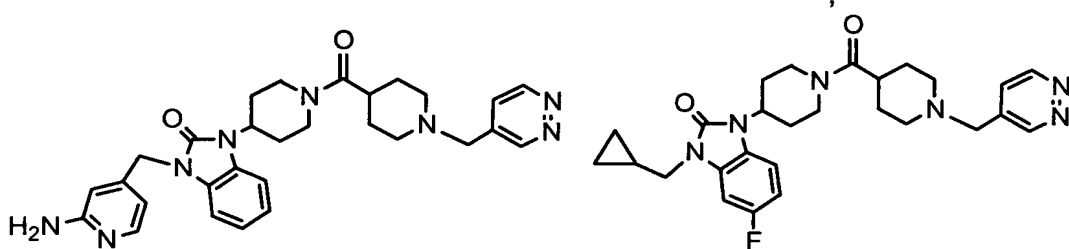
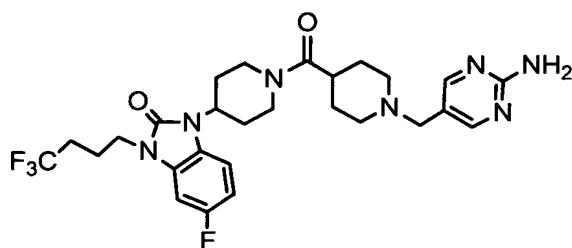
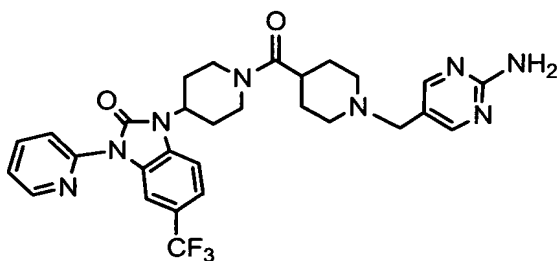
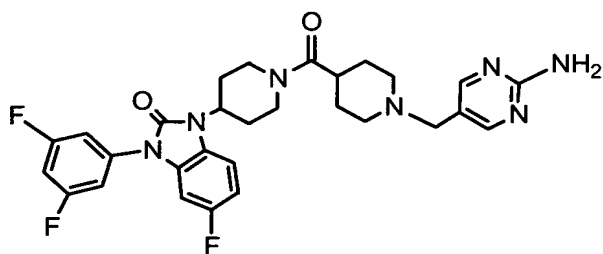




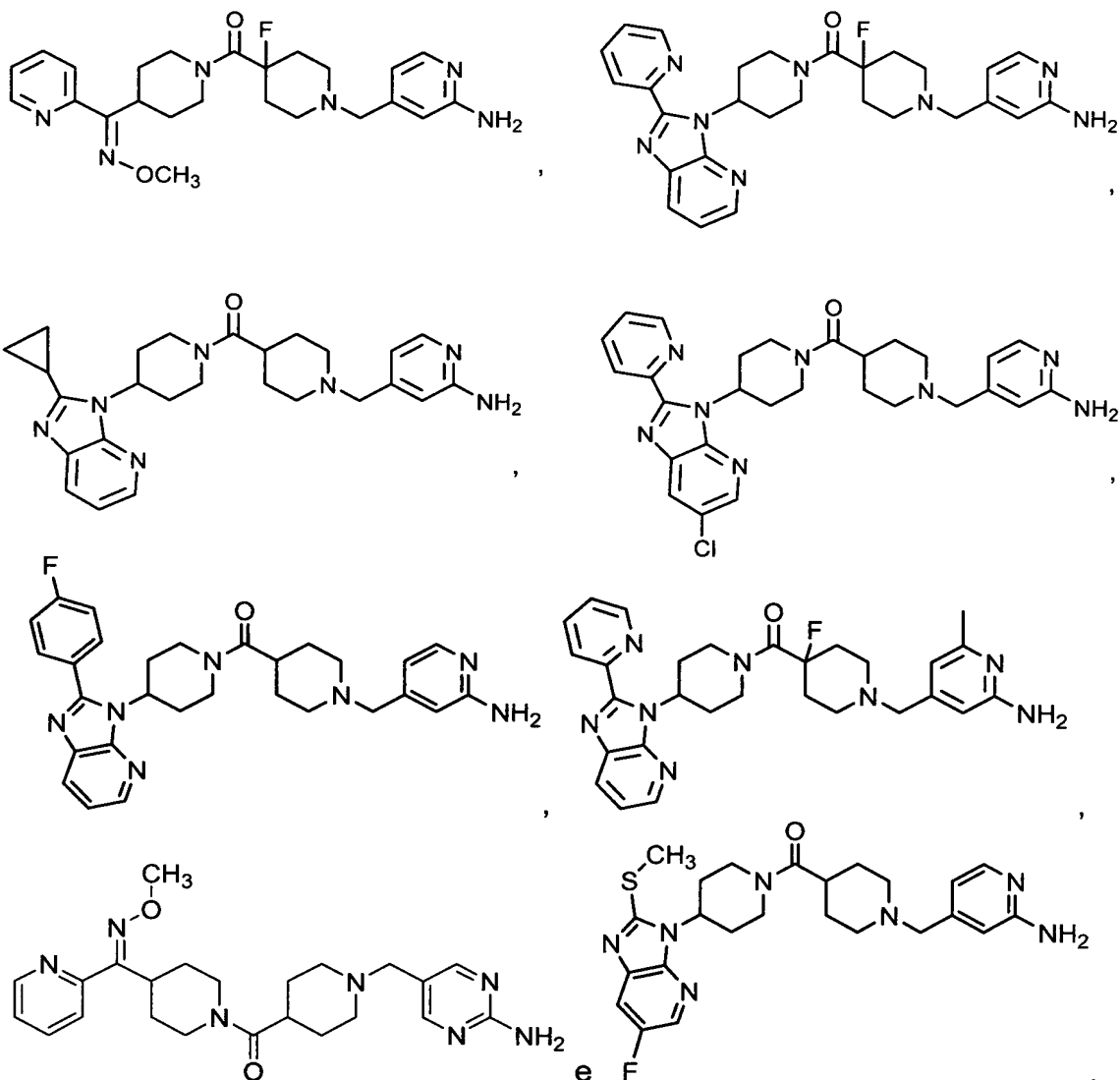












14. Composição de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que o supressor de apetite é rimonabanto.

15. Composição de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que o supressor de apetite é fentermina.

5 16. Composição de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que o supressor de apetite é sibutramina.

17. Composição de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que o supressor de apetite é topiramato.

10 18. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende ainda um inibidor de HMG-CoA reductase.

19. Composição de acordo com a reivindicação 18, caracterizada pelo fato de que o inibidor de HMG-CoA reductase é

pravastatina, lovastatina, sinvastatina, fluvastatina, atorvastatina, e rosuvastatina.

20. Composição de acordo com a reivindicação 19, caracterizada pelo fato de que o inibidor de HMG-CoA reductase é sinvastatina.

21. Composição de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que compreende ainda um inibidor de HMG-CoA reductase.

22. Composição de acordo com a reivindicação 21, caracterizada pelo fato de que o inibidor de HMG-CoA reductase é pravastatina, lovastatina, sinvastatina, fluvastatina, atorvastatina, ou rosuvastatina.

23. Composição de acordo com a reivindicação 22, caracterizada pelo fato de que o inibidor de HMG-CoA reductase é sinvastatina.

24. Composição de acordo com a reivindicação 22, caracterizada pelo fato de que o supressor de apetite é rimonabanto.

25. Composição de acordo com a reivindicação 22, caracterizada pelo fato de que o supressor de apetite é fentermina.

26. Composição de acordo com a reivindicação 22, caracterizada pelo fato de que o supressor de apetite é sibutramina.

27. Composição de acordo com a reivindicação 22, caracterizada pelo fato de que o supressor de apetite é topiramato.

28. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende ainda um agente antidiabético.

29. Composição de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que compreende ainda um agente antidiabético.

30. Composição de acordo com a reivindicação 22, caracterizada pelo fato de que compreende ainda um agente antidiabético.

31. Composição de acordo com a reivindicação 28, caracterizada pelo fato de que o agente antidiabético é uma sulfonilureia, um sensibilizador de insulina, um inibidor de  $\alpha$ -glucosidase, um secretagogue de

insulina, um agente antiobesidade, uma meglitinida, insulina ou uma composição contendo insulina.

5 32. Composição de acordo com a reivindicação 31, caracterizada pelo fato de que o agente antidiabético é um sensibilizador de insulina ou uma sulfonilureia.

33. Composição de acordo com a reivindicação 32, caracterizada pelo fato de que o sensibilizador de insulina é um ativador de PPAR.

10 34. Composição de acordo com a reivindicação 33, caracterizada pelo fato de que o ativador de PPAR é uma tiazolidinodiona.

15 35. Composição de acordo com a reivindicação 29, caracterizada pelo fato de que o agente antidiabético é uma sulfonilureia, um sensibilizador de insulina, um inibidor de  $\alpha$ -glucosidase, um secretagogue de insulina, um agente antiobesidade, uma meglitinida, insulina ou uma composição contendo insulina.

36. Composição de acordo com a reivindicação 35, caracterizada pelo fato de que o agente antidiabético é um sensibilizador de insulina ou uma sulfonilureia.

20 37. Composição de acordo com a reivindicação 36, caracterizada pelo fato de que o sensibilizador de insulina é um ativador de PPAR.

38. Composição de acordo com a reivindicação 37, caracterizada pelo fato de que o ativador de PPAR é uma tiazolidinodiona.

25 39. Composição de acordo com a reivindicação 30, caracterizada pelo fato de que o agente antidiabético é uma sulfonilureia, um sensibilizador de insulina, um inibidor de  $\alpha$ -glucosidase, um secretagogue de insulina, um agente antiobesidade, uma meglitinida, insulina ou uma composição contendo insulina.

30 40. Composição de acordo com a reivindicação 39, caracterizada pelo fato de que o agente antidiabético é um sensibilizador de insulina ou uma sulfonilureia.

41. Composição de acordo com a reivindicação 40,

caracterizada pelo fato de que o sensibilizador de insulina é um ativador de PPAR.

42. Composição de acordo com a reivindicação 41, caracterizada pelo fato de que o ativador de PPAR é uma tiazolidinodiona.

5 43. Método de tratar obesidade ou um distúrbio relacionado à obesidade em um paciente, caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz da composição de acordo com a reivindicação 1 a um paciente em necessidade do mesmo.

10 44. Método de tratar obesidade ou um distúrbio relacionado à obesidade em um paciente, caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz da composição de acordo com a reivindicação 13 a um paciente em necessidade do mesmo.

15 45. Método de tratar obesidade ou um distúrbio relacionado à obesidade em um paciente, caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz da composição de acordo com a reivindicação 22 a um paciente em necessidade do mesmo.

20 46. Método de tratar obesidade ou um distúrbio relacionado à obesidade em um paciente, caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz da composição de acordo com a reivindicação 28 a um paciente em necessidade do mesmo.

47. Método de tratar obesidade ou um distúrbio relacionado a obesidade em um paciente, caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz da composição de acordo com a reivindicação 29 a um paciente em necessidade do mesmo.

25 48. Método de tratar obesidade ou um distúrbio relacionado à obesidade em um paciente, caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz da composição de acordo com a reivindicação 30 a um paciente em necessidade do mesmo.

30 49. Método de tratar diabetes em um paciente, caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz da composição de acordo com a reivindicação 1 a um paciente em necessidade do mesmo.

50. Método de tratar diabetes em um paciente caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz da composição de acordo com a reivindicação 13 a um paciente em necessidade do mesmo.

5 51. Método de tratar diabetes em um paciente, caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz da composição de acordo com a reivindicação 22 a um paciente em necessidade do mesmo.

10 52. Método de tratar obesidade ou um distúrbio relacionado à obesidade em um paciente, caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz da composição de acordo com a reivindicação 30 a um paciente em necessidade do mesmo.

15 53. Método de tratar diabetes em um paciente, caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz da composição de acordo com a reivindicação 28 a um paciente em necessidade do mesmo.

20 54. Método de tratar diabetes em um paciente, caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz da composição de acordo com a reivindicação 29 a um paciente em necessidade do mesmo.

55. Método de tratar diabetes em um paciente, caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz da composição de acordo com a reivindicação 30 a um paciente em necessidade do mesmo.

25 56. Uso da composição como definida em qualquer uma das reivindicações 1, 13, 22, 28, 29 ou 30, caracterizado pelo fato de que para a preparação de um medicamento para tratar obesidade ou um distúrbio relacionado à obesidade ou para tratar diabetes.

**RESUMO**

**Patente de Invenção: "COMPOSIÇÃO COMPREENDO A COMBINAÇÃO DE UM ANTAGONISTA DE H<sub>3</sub>/AGONISTA INVERSO E UM SUPRESSOR DE APETITE E USO DA REFERIDA COMPOSIÇÃO".**

5           A presente invenção refere-se a composições farmacêuticas compreendendo combinações terapêuticas compreendendo: um ou mais antagonistas de H<sub>3</sub>/agonistas inversos; um ou mais supressores de apetite selecionados do grupo que consiste em antagonistas de CB<sub>1</sub>/agonistas inversos, sibutramina, fentermina e topiramato; e opcionalmente um ou mais

10 inibidores de HMG-CoA reductase. A invenção também refere-se a medicamentos e kits compreendendo as composições farmacêuticas da presente invenção, e métodos de tratar obesidade, distúrbios relacionados a obesidade e diabetes usando as composições farmacêuticas da presente invenção.